

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 100 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg styrypentolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Różowo-biała kapsułka, wielkość 4, z nadrukiem „Diacomit 100 mg”, długość 14 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], Zespół Draveta) z uogólnionymi napadami opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;
- dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych (patrz punkt 5.1).

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po kontakcie z sokiem żołądkowym w pustym żołądku).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem ani produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję kliniczną o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające styrypentolem można rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie (patrz punkt 5.1). Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Chociaż brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych, ale na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

- Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszano o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Draveta otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym stwierdzano około 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

- Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna, oprócz sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa. W kluczowych badaniach, w przypadkach działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszano o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość C_{max} niż kapsułki, dlatego postaci te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją (patrz rozdział 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Aby upewnić się, że pacjent przyjął całą ilość proszku, kapsułki nie należy otwierać. Interakcje styrypentolu z żywnością opisano w punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne, badanie czynności wątroby należy powtarzać co 6 miesięcy.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol jest inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Dzieci i młodzież

W kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat. W związku z powyższym, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz azolowych leków przeciwgrzybiczych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci, chociaż zaznaczona jest zmienność międzypersoniczna.

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450: np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji czynnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. cytalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe, takie jak astemizol i chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną, gdyż zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężeń w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej liczby artykułów spożywczych (na przykład: napojów typu cola, czekolady, herbaty i napojów energetyzujących) oraz produktów żywnościowych przeznaczonych dla dzieci: Pacjenci nie powinni pić napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, ani czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny (patrz punkt 4.2).

Ponieważ wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamował *in vitro* aktywność CYP2D6, to w przypadku substancji metabolizowanych przez ten

izoenzym, takich jak: beta-adrenolityki (propranolol, karwedilol, tymolol), leki przeciwdepresyjne (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, kломipramina), leki przeciwpsychotyczne (haloperydol) lub przeciwbólowe (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) mogą występować metaboliczne interakcje ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieranym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku następujących istotnych klinicznie interakcji styrypentolu:

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

- Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina)

Zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

- Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl

Zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu *torsades de pointes* lub *wave burst*.

- Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, sirolimus)

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

- Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.)

Zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rhabdomyolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

- Chlorpromazyna

Styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlorpromazyny.

- Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe

Zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem (patrz punkt 4.2), walproinianem (patrz punkt 4.2), diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

- Topiramate

W przeprowadzonym we Francji „programie humanitarnego stosowania leku” dla styrypentolu (compassionate use) u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem dodano topiramate. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki ani schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol.

Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

- Lewetyracetam

Lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu. Dlatego nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet chorujących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną, o wskaźniku około 3%. Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że to zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Mimo to nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Styrypentol wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy i ataksję. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą wystarczającego doświadczenia w ocenie, czy wpływa to niekorzystnie na ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu styrypentol to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkineza			
Zaburzenia oczu			Podwójne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności (γ GT)		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc

* Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4 i 4.5) i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania. Stosuje się leczenie wspomagające (objawowe na oddziale intensywnej opieki medycznej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX17

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukuliną. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgach ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwytu synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI.

Do przeprowadzonego we Francji „programu humanitarnego stosowania leku” (compassionate use) zakwalifikowano dzieci w wieku ponad 6 miesięcy, ponieważ w tej grupie wiekowej można (w pewnych przypadkach) postawić jednoznaczne rozpoznanie zespołu Draveta. Decyzję o stosowaniu produktu Diacomit u dzieci w wieku poniżej 3 lat chorujących na SMEI należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.2).

41 dzieci z rozpoznaniem SMEI uczestniczyło w badaniu prowadzonym metodą rosnącej intensywności leczenia (add-on) z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po zakończeniu jednomiesięcznego okresu początkowego przez dwa miesiące prowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego leczenie walproinianem i klobazamem poszerzono o placebo (n=20) lub styrypentol (n=21). Następnie podawano styrypentol bez maskowania danych.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ponad 50% częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z okresem początkowym. U 15 pacjentów (71%) stwierdzono odpowiedź na leczenie styrypentolem (u 9 pacjentów nie wystąpiły napady kloniczne ani toniczno-kloniczne), a tylko u jednego pacjenta (5%) wystąpiła odpowiedź na placebo (żaden z uczestników grupy placebo nie był wolny od napadów). 95% przedział ufności wynosił 52,1 – 90,7 w grupie leczonej styrypentolem i 0 – 14,6 w grupie placebo. 95% przedział ufności dla podanej różnicy wyniósł 42,2 – 85,7. Zmiana procentowa w porównaniu do wartości początkowych była większa w grupie leczonej styrypentolem (69%) niż w grupie otrzymującej placebo (+7%), $p < 0,0001$. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 21 pacjentów leczonych styrypentolem (senność, utrata łaknienia) oraz u 8 pacjentów otrzymujących placebo; po zmniejszeniu dawki równocześnie stosowanego leku ustąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 12 z 21 pacjentów (Chiron et al, Lancet, 2000).

Brak danych z badań klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu podawanego w dawkach dobowych przekraczających 50 mg/kg/dobę. Brak danych klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu stosowanego w monoterapii u chorych z zespołem Draveta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych i dorosłych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 h. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saşetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postaci leku okazały się biorównoważne pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saşetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsułek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsułek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saşetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczowego; zmniejsza się on z około 40 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym, w moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji.

W oparciu o badania *in vitro*, uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Draveta, leczonych styrypentolem oraz dwiema substancjami (walproinianem i klobazamem), o których wiadomo, że nie wpływają na farmakokinetykę styrypentolu. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej styrypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartimentowego z procesami I rzędu, które dotyczyły absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach (szczurach, małpach i myszach) nie stwierdzono jednoznacznych objawów toksyczności oprócz powiększenia wątroby na skutek przerostu komórek wątrobowych po podaniu dużych dawek styrypentolu zarówno u gryzoni, jak u innych zwierząt. Uważa się, że obserwowane objawy są wyrazem reakcji adaptacyjnej wątroby w odpowiedzi na znaczne obciążenie metaboliczne.

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego styrypentolu. W jednym badaniu na myszach wykazano małą częstość występowania rozszczepu podniebienia po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (800 mg/kg mc./dobę). Tej obserwacji nie potwierdzono w innych podobnych badaniach na myszach. Wymienione badania na myszach i królikach odbyły się przed wprowadzeniem zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. W badaniach płodności i rozrodczości oraz rozwoju płodowego i po urodzeniu przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono zaburzeń poza nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności młodych karmionych przez matki, u których występowały objawy toksyczności po podaniu styrypentolu w dawce 800 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego. Rezultaty badań rakotwórczości na szczurach były negatywne. U myszy wystąpiło jedynie nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby po leczeniu dawkami 200 lub 600 mg/kg mc./dobę przez 78 tygodni, jednak tego efektu nie stwierdzono w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc./dobę. Uważa się, że stwierdzone zjawisko nie wiąże się z zagrożeniem dla ludzi wobec braku działania genotoksycznego styrypentolu oraz ze względu na szczególną wrażliwość wątroby myszy na tworzenie się nowotworów po indukcji enzymów wątrobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Powidon
Karboksymetylo skrobia sodowa
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Erytrozyna (E127)
Indygotyna (E132)

Tusz

Szelak (E904)
Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polipropylenowa z zabezpieczonym zamknięciem i polietylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi.
Butelka zawierająca 100 kapsułek w opakowaniach tekturowych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Francja.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 stycznia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 250 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg styrypentolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Różowa kapsułka, wielkość 2 z nadrukiem „Diacomit 250 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], Zespół Draveta) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- - dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- - dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;
- - dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych (patrz punkt 5.1).

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po kontakcie z sokiem żołądkowym w pustym żołądku).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem ani produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające styrypentolem można rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie (patrz punkt 5.1). Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Chociaż brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych. Tym niemniej na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

- Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszano o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Draveta otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym stwierdzano około od 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

- Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna (nie dotyczy sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa). W kluczowych badaniach, w przypadkach działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszano o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość C_{max} niż kapsułki, dlatego postaci te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją (patrz rozdział 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Aby upewnić się, że pacjent przyjął całą ilość proszku, kapsułki nie należy otwierać. Interakcje styrypentolu z żywnością opisano w punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz. punkt 4.2).

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol jest inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Dzieci i młodzież

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz azolowych leków przeciwgrzybiczych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci, chociaż zaznaczona jest zmienność międzypersoniczna.

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450, np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji czynnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. citalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe, takie jak astemizol i chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną, gdyż zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężeń w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej liczby artykułów spożywczych (na przykład: napojów typu cola, czekolady, herbaty i napojów energetyzujących) i produktów przeznaczonych dla dzieci. Pacjenci nie powinni pić napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, ani czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny (patrz punkt 4.2).

Wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamuje *in vitro* aktywność CYP2D6. W związku z tym mogą występować metaboliczne interakcje produktów

metabolizowanych przez ten izoenzym, np. beta-adrenolityków (propranolol, karwedilol, tymolol), leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina), leków przeciwpyschotycznych (haloperydol) lub przeciwbólowych (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieranym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku następujących istotnych klinicznie interakcji styrypentolu:

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

- Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina)

Zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

- Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl

Zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu torsades de pointes lub wave burst.

- Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, sirolimus)

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

- Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.)

Zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rabdomiolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

- Chlormpromazyna

Styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlormpromazyny.

- Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe

Zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem (patrz punkt 4.2), walproinianem (patrz punkt 4.2), diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

- Topiramata

W przeprowadzonym we Francji „programie humanitarnego stosowania leku” dla styrypentolu (compassionate use) u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem dodano topiramata. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki ani schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol.

Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

- Lewetyracetam

Ponieważ lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu, nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet chorujących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną (o wskaźniku około 3%). Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że to zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Mimo to nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Styrypentol wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy i ataksję. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą wystarczającego doświadczenia w ocenie, czy wpływa to niekorzystnie na ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu styrypentol to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie

każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkineza			
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności (γ GT)		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc

*Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4 i 4.5) i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania. Stosuje się leczenie wspomagające (objawowe na oddziale intensywnej opieki medycznej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX17.

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukuliną. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgach ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwyty synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie kliniczne produktu styrypentol obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze cierpiące na SMEI.

Do przeprowadzonego we Francji „programu humanitarnego stosowania leku” (compassionate use) zakwalifikowano dzieci w wieku ponad 6 miesięcy, ponieważ w tej grupie wiekowej można (w pewnych przypadkach) postawić jednoznaczne rozpoznanie zespołu Draveta. Decyzję o stosowaniu produktu Diacomit u dzieci w wieku poniżej 3 lat chorujących na SMEI należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.2).

41 dzieci z rozpoznaniem SMEI uczestniczyło w badaniu prowadzonym metodą rosnącej intensywności leczenia (add-on) z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po zakończeniu jednomiesięcznego okresu początkowego przez dwa miesiące prowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego leczenie walproinianem i klobazamem poszerzono o placebo (n=20) lub styrypentol (n=21). Następnie podawano styrypentol bez maskowania danych. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ponad 50% częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w

porównaniu z okresem początkowym. U 15 pacjentów (71%) stwierdzono odpowiedź na leczenie styrypentolem (u 9 pacjentów nie wystąpiły napady kloniczne ani toniczno-kloniczne), a tylko u jednego pacjenta (5%) wystąpiła odpowiedź na placebo (żaden z uczestników grupy placebo nie był wolny od napadów). 95% przedział ufności wynosił 52,1 – 90,7 w grupie leczonej styrypentolem i 0 – 14,6 w grupie placebo (95% przedział ufności dla podanej różnicy wyniósł 42,2 – 85,7). Zmiana procentowa w porównaniu do wartości początkowych była większa w grupie leczonej styrypentolem (-69%) niż w grupie otrzymującej placebo (+7%); $p < 0,0001$. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 21 pacjentów leczonych styrypentolem (senność, utrata łaknienia) oraz u 8 pacjentów otrzymujących placebo; po zmniejszeniu dawki równocześnie stosowanego leku ustąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 12 z 21 pacjentów (Chiron et al, Lancet, 2000).

Brak danych z badań klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu podawanego w dawkach dobowych przekraczających 50 mg/kg/dobę.
Brak danych klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu stosowanego w monoterapii u chorych z zespołem Draveta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych i dorosłych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 godz. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saşetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postaci leku okazały się biorównoważne pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saşetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsułek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsułek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saşetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczkowego z około 40 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji. W oparciu o badania *in vitro* uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Draveta, leczonych styrypentolem oraz dwiema substancjami (walproinianem i klobazamem), o których wiadomo, że nie wpływają na farmakokinetykę styrypentolu. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej styrypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartimentowego z procesami I rzędu, które dotyczyły absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach (szczurach, małpach i myszach) nie stwierdzono jednoznacznych objawów toksyczności oprócz powiększenia wątroby na skutek przerostu komórek wątrobowych po podaniu dużych dawek styrypentolu zarówno u gryzoni, jak u innych zwierząt. Uważa się, że obserwowane objawy są wyrazem reakcji adaptacyjnej wątroby w odpowiedzi na znaczne obciążenie metaboliczne.

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego styrypentolu. W jednym badaniu na myszach wykazano małą częstość występowania rozszczepu podniebienia po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (800 mg/kg mc./dobę). Tej obserwacji nie potwierdzono w innych podobnych badaniach na myszach. Wymienione badania na myszach i królikach odbyły się przed wprowadzeniem zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. W badaniach płodności i rozrodczości oraz rozwoju płodowego i po urodzeniu przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono zaburzeń poza nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności młodych karmionych przez matki, u których występowały objawy toksyczności po podaniu styrypentolu w dawce 800 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego.

Rezultaty badań rakotwórczości na szczurach były negatywne. U myszy wystąpiło jedynie nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby po leczeniu dawkami 200 lub 600 mg/kg mc./dobę przez 78 tygodni (tego efektu nie stwierdzono w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc./dobę). Uważa się, że stwierdzone zjawisko nie wiąże się z zagrożeniem dla ludzi wobec braku działania genotoksycznego styrypentolu oraz ze względu na szczególną wrażliwość wątroby myszy na tworzenie się nowotworów po indukcji enzymów wątrobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Powidon (K29/32)

Karboksymetylo skrobia sodowa

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Erytrozyna (E127)

Indygotyna (E132)

Tusz

Szelak (E904)

Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polipropylenowa z zabezpieczonym zamknięciem i polietylenową zakrętką zawierająca 30 i 90 kapsułek.

Nieprzezroczysta polietylenowa butelka z zabezpieczeniem przed dziećmi składającym się z nakrętki polipropylenowej zawierająca 60 kapsułek.

Butelki w opakowaniach tekturowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/001-3

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU IDATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 500 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 500 mg styrypentolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Biała kapsułka, wielkość 0 z nadrukiem „Diacomit 500 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Draveta) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- - dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- - dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;
- - dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych (patrz punkt 5.1).

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po kontakcie z sokiem żołądkowym w pustym żołądku).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem ani produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające styrypentolem można rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie (patrz punkt 5.1). Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Chociaż brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych. Tym niemniej na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

- Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszano o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Draveta otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym stwierdzano około od 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

- Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna (nie dotyczy sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa). W kluczowych badaniach, w przypadkach działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszano o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość C_{max} niż kapsułki, dlatego postaci te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją (patrz rozdział 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Aby upewnić się, że pacjent przyjął całą ilość proszku, kapsułki nie należy otwierać. Interakcje styrypentolu z żywnością opisano w punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol jest inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Dzieci i młodzież

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz azolowych leków przeciwgrzybiczych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci, chociaż zaznaczona jest zmienność osobnicza.

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450, np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji czynnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. cytalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe, takie jak astemizol i chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną, gdyż zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężeń w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej liczby artykułów spożywczych (na przykład: napojów typu cola, czekolady, herbaty i napojów energetyzujących) i produktów przeznaczonych dla dzieci. Pacjenci nie powinni pić napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, lub czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny (patrz punkt. 4.2).

Wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamuje *in vitro* aktywność CYP2D6. W związku z tym mogą występować metaboliczne interakcje produktów metabolizowanych przez ten izoenzym, np. beta-adrenolityków (propranolol, karwedilol, tymolol),

leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina), leków przeciwpsychotycznych (haloperydol) lub przeciwbólowych (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieranym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku następujących istotnych klinicznie interakcji styrypentolu:

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

- Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina)

Zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

- Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl

Zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu torsades de pointes lub wave burst.

- Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, sirolimus)

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

- Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.)

Zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rhabdomyolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

- Chlormpromazyna

Styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlormpromazyny.

- Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe

Zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem (patrz punkt 4.2), walproinianem (patrz punkt 4.2), diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczkowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczkowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

- Topiramet

W przeprowadzonym we Francji, „programie humanitarnego stosowania leku” dla styrypentolu (compassionate use u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem dodano topiramet. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki ani schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol.

Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczkowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

- Lewetyracetam

Ponieważ lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu, nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet chorujących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną (o wskaźniku około 3%). Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że to zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Mimo to nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Styrypentol wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy i ataksję. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą wystarczającego doświadczenia w ocenie, czy wpływa to niekorzystnie na ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu styrypentol to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkineza			
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności γ GT		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc

*Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4 i 4.5) i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania. Stosuje się leczenie wspomagające (objawowe na oddziale intensywnej opieki medycznej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX17

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukulina. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaznika w mózgach ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwyty synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie kliniczne produktu styrypentol obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze cierpiące na SMEI.

Do przeprowadzonego we Francji „programu humanitarnego stosowania leku” (compassionate use) zakwalifikowano dzieci w wieku ponad 6 miesięcy, ponieważ w tej grupie wiekowej można (w pewnych przypadkach) postawić jednoznaczne rozpoznanie zespołu Draveta. Decyzję o stosowaniu produktu Diacomit u dzieci w wieku poniżej 3 lat chorujących na SMEI należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.2).

41 dzieci z rozpoznaniem SMEI uczestniczyło w badaniu prowadzonym metodą rosnącej intensywności leczenia (add-on) z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po zakończeniu jednomiesięcznego okresu początkowego przez dwa miesiące prowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego leczenie walproinianem i klobazamem poszerzono o placebo (n=20) lub styrypentol (n=21). Następnie podawano styrypentol bez maskowania danych. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ponad 50% częstości napadów klonicznych

(lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z okresem początkowym. U 15 pacjentów (71%) stwierdzono odpowiedź na leczenie styrypentolem (u 9 pacjentów nie wystąpiły napady kloniczne ani toniczno-kloniczne), a tylko u jednego pacjenta (5%) wystąpiła odpowiedź na placebo (żaden z uczestników grupy placebo nie był wolny od napadów). 95% przedział ufności wynosił 52,1 – 90,7 w grupie leczonej styrypentolem i 0 – 14,6 w grupie placebo (95% przedział ufności dla podanej różnicy wyniósł 42,2 – 85,7). Zmiana procentowa w porównaniu do wartości początkowych była większa w grupie leczonej styrypentolem (-69%) niż w grupie otrzymującej placebo (+7%); $p < 0,0001$. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 21 pacjentów leczonych styrypentolem (senność, utrata łaknienia) oraz u 8 pacjentów otrzymujących placebo; po zmniejszeniu dawki równocześnie stosowanego leku ustąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 12 z 21 pacjentów (Chiron et al, Lancet, 2000).

Brak danych z badań klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu podawanego w dawkach dobowych przekraczających 50 mg/kg/dobę.
Brak danych klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu stosowanego w monoterapii u chorych z zespołem Draveta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych i dorosłych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 godz. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saşetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postaci leku okazały się biorównoważne pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saşetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsułek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsułek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saşetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczkowego z około 40 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji. W oparciu o badania *in vitro* uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Draveta, leczonych styrypentolem oraz dwiema substancjami (walproinianem i klobazamem), o których wiadomo, że nie wpływają na którąś farmakokinetykę styrypentolu. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej styrypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartimentowego z procesami I rzędu, które dotyczyły absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach (szczurach, małpach i myszach) nie stwierdzono jednoznacznych objawów toksyczności oprócz powiększenia wątroby na skutek przerostu komórek wątrobowych po podaniu dużych dawek styrypentolu zarówno u gryzoni, jak u innych zwierząt. Uważa się, że obserwowane objawy są wyrazem reakcji adaptacyjnej wątroby w odpowiedzi na znaczne obciążenie metaboliczne.

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego styrypentolu. W jednym badaniu na myszach wykazano małą częstość występowania rozszczepu podniebienia po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (800 mg/kg mc./dobę). Tej obserwacji nie potwierdzono w innych podobnych badaniach na myszach. Wymienione badania na myszach i królikach odbyły się przed wprowadzeniem zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. W badaniach płodności i rozrodczości oraz rozwoju płodowego i po urodzeniu przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono zaburzeń poza nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności młodych karmionych przez matki u których występowały objawy toksyczności po podaniu styrypentolu w dawce 800 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego.

Rezultaty badań rakotwórczości na szczurach były negatywne. U myszy wystąpiło jedynie nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby po leczeniu dawkami 200 lub 600 mg/kg mc./dobę przez 78 tygodni (tego efektu nie stwierdzono w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc./dobę). Uważa się, że stwierdzone zjawisko nie wiąże się z zagrożeniem dla ludzi wobec braku działania genotoksycznego styrypentolu oraz ze względu na szczególną wrażliwość wątroby myszy na tworzenie się nowotworów po indukcji enzymów wątrobowych u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń kapsułki

Powidon

Karboksymetylo skrobia sodowa

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz

Szelak (E904)

Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka polipropylenowa z zabezpieczonym zamknięciem i polietylenową zakrętką zawierająca 30 i 90 kapsułek.

Nieprzezroczysta polietylenowa butelka z zabezpieczeniem przed dziećmi składającym się z nakrętki polipropylenowej zawierająca 60 kapsułek.

Butelki w opakowaniach tekturowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/004-6

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 250 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 250 mg styrypentolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 2,5 mg aspartamu, 500 mg płynnej glukozy otrzymywanej przez suszenie rozpryskowe oraz 2,4 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Proszek krystaliczny o barwie białoróżowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Draveta) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone z użyciem styrypentolu powinno być podejmowane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg m.c./dobę podawanej w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20 mg/kg m.c./dobę w 1-szym tygodniu, a następnie 30 mg/kg m.c./dobę przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- - dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg m.c./dobę, osiągając zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu trzech tygodni;
- - dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg m.c./dobę w ciągu czterech tygodni;

- - dzieci i młodzież w wieku 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg m.c./dobę w każdym tygodniu, aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg m.c./dobę została ustalona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i była to jedyna dawka produktu Diacomit, jaką oceniano w badaniach głównych (patrz punkt 5.1).

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po kontakcie sokiem żołądkowym w pustym żołądku).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem ani produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające produktem Diacomit należy rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie (patrz punkt 5.1). Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Chociaż brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych. Tym niemniej na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

- Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszano o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Draveta otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym stwierdzano około od 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

- Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna (nie dotyczy sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa). W kluczowych badaniach, w przypadkach działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszano o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość C_{max} niż kapsułki, dlatego postacie te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją (patrz rozdział 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne

Proszek należy przyjąć natychmiast po rozmieszaniu w szklance wody. Interakcje styrypentolu z żywnością opisano w punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol jest inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy.

Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Dzieci i młodzież

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia styrypentolem zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Styrypentol proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera aspartam, stanowiący źródło fenyloalaniny. Brak dostępnych danych klinicznych i nieklinicznych pozwalających na ocenienie stosowania aspartamu u dzieci poniżej 12 tygodnia życia. Dlatego nie można wykluczyć, że jest on szkodliwy dla osób mających fenyloketonurię. Lek zawiera glukozę, dlatego pacjenci z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. Ponieważ składnik smakowy zawiera niewielką ilość sorbitolu, pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na saszetkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci chociaż zaznaczona jest zmienność międzyosobnicza

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450, np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji czynnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. cytalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe takie jak astemizol i chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną, gdyż zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej liczby artykułów spożywczych (na przykład: napojów typu cola, czekolady, herbaty i napojów energetyzujących) i produktów przeznaczonych dla dzieci. Pacjenci nie powinni pić napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, lub czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny (patrz punkt 4.2).

Wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamuje *in vitro* aktywność CYP2D6. W związku z tym mogą występować metaboliczne interakcje produktów metabolizowanych przez ten izoenzym, np. beta-adrenolityków (propranolol, karwedilol, tymolol), leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina), leków przeciwpyschotycznych (haloperydol) lub przeciwbólowych (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieranym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku następujących istotnych klinicznie interakcji styrypentolu:

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

- Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina)

Zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

- Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl

Zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu torsades de pointes lub wave burst.

- Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, syrolimus)

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

- Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.)

Zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rhabdomyolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

- Chlorpromazyna

Styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlorpromazyny.

- Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe

Zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem (patrz punkt 4.2), walproinianem (patrz punkt 4.2), diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

- Topiramet

W przeprowadzonym we Francji „programie humanitarnego stosowania leku” dla styrypentolu (compassionate use) u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i

walproinianem dodano topiramatu. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki ani schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol.

Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

- Lewetyracetam

Ponieważ lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu, nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet chorujących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną (o wskaźniku około 3%). Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że to zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Mimo to nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Styrypentol wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy i ataksję. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą wystarczającego doświadczenia w ocenie, czy wpływa to niekorzystnie na ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu styrypentol to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkineza			
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie		

Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności γ GT		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc

*Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4 i 4.5) i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania. Stosuje się leczenie wspomagające (objawowe na oddziale intensywnej opieki medycznej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX17

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukuliną. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgach ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwyty synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie kliniczne produktu styrypentol obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze cierpiące na SMEI.

Do przeprowadzonego we Francji, programu humanitarnego stosowania leku ” (compassionate use) zakwalifikowano dzieci w wieku ponad 6 miesięcy, ponieważ w tej grupie wiekowej można (w pewnych przypadkach) postawić jednoznaczne rozpoznanie zespołu Draveta. Decyzję o stosowaniu produktu Diacomit u dzieci w wieku poniżej 3 lat chorujących na SMEI należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.2).

41 dzieci z rozpoznaniem SMEI uczestniczyło w badaniu prowadzonym metodą rosnącej intensywności leczenia (add-on) z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po zakończeniu jednomiesięcznego okresu początkowego przez dwa miesiące prowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego leczenie walproinianem i klobazamem poszerzono o placebo (n=20) lub styrypentol (n=21). Następnie podawano styrypentol bez maskowania danych. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ponad 50% częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z okresem początkowym. U 15 pacjentów (71%) stwierdzono odpowiedź na leczenie styrypentolem (u 9 pacjentów nie wystąpiły napady kloniczne ani toniczno-kloniczne), a tylko u jednego pacjenta (5%) wystąpiła odpowiedź na placebo (żaden z uczestników grupy placebo nie był wolny od napadów). 95% przedział ufności wynosił 52,1 – 90,7 w grupie leczonej styrypentolem i 0 – 14,6 w grupie placebo (95% przedział ufności dla podanej różnicy wyniósł 42,2 – 85,7). Zmiana procentowa w porównaniu do wartości początkowych była większa w grupie leczonej styrypentolem (-69%) niż w grupie otrzymującej placebo (+7%); $p < 0,0001$. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 21 pacjentów leczonych styrypentolem (senność, utrata łaknienia) oraz u 8 pacjentów otrzymujących placebo; po zmniejszeniu dawki równocześnie stosowanego leku ustąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 12 z 21 pacjentów (Chiron et al, Lancet, 2000).

Brak danych z badań klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu podawanego w dawkach dobowych przekraczających 50 mg/kg/dobę.

Brak danych klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu stosowanego w monoterapii u chorych z zespołem Draveta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych i dorosłych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 godz. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postacie leku okazały się biorównoważne pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saszetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsułek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsułek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saszetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczowego z około 40 l/kg mc./dobę po

podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji.

W oparciu o badania *in vitro* uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Draveta, leczonych styrypentolem oraz dwiema substancjami (walproinianem i klobazamem), o których wiadomo, że nie wpływają na farmakokinetkę styrypentolu. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej styrypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartamentowego z procesami I rzędu, które dotyczyły absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach (szczurach, małpach i myszach) nie stwierdzono jednoznacznych objawów toksyczności oprócz powiększenia wątroby na skutek przerostu komórek wątrobowych po podaniu dużych dawek styrypentolu zarówno u gryzoni, jak u innych zwierząt. Uważa się, że obserwowane objawy są wyrazem reakcji adaptacyjnej wątroby w odpowiedzi na znaczne obciążenie metaboliczne.

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego styrypentolu. W jednym badaniu na myszach wykazano małą częstość występowania rozszczepu podniebienia po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (800 mg/kg mc./dobę). Tej obserwacji nie potwierdzono w innych podobnych badaniach na myszach. Wymienione badania na myszach i królikach odbyły się przed wprowadzeniem zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. W badaniach płodności i rozrodczości oraz rozwoju płodowego i po urodzeniu przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono zaburzeń poza nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności młodych karmionych przez matki u których występowały objawy toksyczności po podaniu styrypentolu w dawce 800 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego.

Rezultaty badań rakotwórczości na szczurach były negatywne. U myszy wystąpiło jedynie nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby po leczeniu dawkami 200 lub 600 mg/kg mc./dobę przez 78 tygodni (tego efektu nie stwierdzono w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc./dobę). Uważa się, że stwierdzone zjawisko nie wiąże się z zagrożeniem dla ludzi wobec braku działania genotoksycznego styrypentolu oraz ze względu na szczególną wrażliwość wątroby myszy na tworzenie się nowotworów po indukcji enzymów wątrobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego)
Erytrozyna (E127)
Tytanu dwutlenek (E171)
Aspartam (E951)
Substancja smakowa tutti frutti (zawiera sorbitol)
Karmeloza sodowa
Hydroksyetyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki są wykonane z kompozytowej warstwy papierowo-aluminiowo-polietylenowej.
Pudełka po 30, 60 i 90 sazonek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/007-9

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 500 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 500 mg styrypentolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda saszetka zawiera 5 mg aspartamu, 1000 mg płynnej glukozy otrzymywanej przez suszenie rozpryskowe oraz 4,8 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Proszek krystaliczny o barwie białoróżowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Diacomit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem w terapii wspomagającej u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (Severe myoclonic epilepsy of infancy [SMEI], zespół Draveta) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diacomit powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza pediatry lub neurologa dziecięcego dysponującego doświadczeniem w zakresie diagnostyki oraz leczenia padaczki u niemowląt i dzieci.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę styrypentolu oblicza się w miligramach na kilogram masy ciała.

Dawkę dobową można podawać w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone przy użyciu styrypentolu powinno być rozpoczynane stopniowo, poprzez zwiększanie dawki aż do osiągnięcia zalecanej dawki 50 mg/kg/dzień w połączeniu z klobazamem i walproinianem.

Dawka styrypentolu powinna być zwiększana stopniowo, począwszy od 20mg/kg/dzień w 1-szym tygodniu, a następnie 30mg/kg/dzień przez kolejny 1 tydzień. Dalsze zwiększanie dawki zależy od wieku:

- dzieci w wieku do 6 lat powinny otrzymywać w trzecim tygodniu dodatkowe 20 mg/kg/dzień, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg/dzień w ciągu trzech tygodni;
- dzieci w wieku od 6 do 12 lat powinny otrzymywać dodatkowe 10 mg/kg/dzień w każdym tygodniu, aby osiągnąć zalecaną dawkę 50 mg/kg/dzień w ciągu czterech tygodni;

- dzieci i młodzież w wieku wynoszącym 12 lat lub więcej powinny otrzymywać dodatkowe 5 mg/kg/dzień w każdym tygodniu aż do osiągnięcia optymalnej dawki określonej na podstawie badania klinicznego.

Zalecana dawka wynosząca 50 mg/kg/dzień została określona na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych i stanowiła jedyną dawkę leku Diacomit przebadaną w badaniach głównych (patrz punkt 5.1).

Styrypentol należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ szybko rozkłada się w środowisku kwaśnym (np. po kontakcie sokiem żołądkowym w pustym żołądku).

Nie należy zażywać styrypentolu z mlekiem ani produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogowym itp.), napojami gazowanymi, sokami owocowymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę.

Dzieci w wieku poniżej 3 lat

Kluczowe badanie kliniczne styrypentolu obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze chorujące na SMEI. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u dzieci ze SMEI w wieku poniżej 3 lat należy podejmować indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia. W tej młodszej grupie wiekowej leczenie wspomagające produktem Diacomit należy rozpocząć jedynie wtedy, kiedy rozpoznanie SMEI zostało potwierdzone klinicznie (patrz punkt 5.1). Istnieją jedynie ograniczone dane na temat stosowania styrypentolu u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. W ich przypadku styrypentol może być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat

Nie zgromadzono wystarczająco licznych danych z długotrwałych obserwacji dorosłych pacjentów, aby potwierdzić utrzymanie się efektu w tej populacji. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo przynosi ono korzyść.

Modyfikacja dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem

Chociaż brak wyczerpujących danych farmakologicznych dotyczących interakcji lekowych. Tym niemniej na podstawie doświadczenia klinicznego zaleca się następujące modyfikacje dawek i schematów dawkowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w skojarzeniu ze styrypentolem.

- Klobazam

W kluczowych badaniach po rozpoczęciu leczenia styrypentolem klobazam podawano w dawce 0,5 mg/kg mc. na dobę, zwykle w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku klinicznych objawów działań niepożądanych lub przedawkowania klobazamu (senność, niedociśnienie tętnicze i drażliwość u młodszych dzieci) dawkę dobową zmniejszano o 25% tygodniowo. U dzieci z zespołem Draveta otrzymujących styrypentol w leczeniu skojarzonym stwierdzano około od 2- do 3-krotne zwiększenie stężenia klobazamu i 5-krotne zwiększenie stężenia norklobazamu w osoczu.

- Walproinian

Uważa się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych styrypentolu z walproinianem jest znikoma. Dlatego po włączeniu leczenia styrypentolem modyfikacja dawkowania walproinianu nie powinna być konieczna (nie dotyczy sytuacji zagrożenia bezpieczeństwa). W kluczowych badaniach, w przypadkach działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała, dobową dawkę walproinianu zmniejszano o około 30% tygodniowo.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W razie wystąpienia zaburzeń morfologii krwi lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, decyzję o kontynuowaniu leczenia lub modyfikacji dawki styrypentolu w skojarzeniu z dostosowanymi dawkami klobazamu i walproinianu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając możliwe korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.4).

Wpływ postaci leku

Postać leku w saszetce ma nieco wyższą wartość $C_{\max}$ niż kapsułki, dlatego postacie te nie są równoważne biologicznie. Jeśli wymagana jest zmiana postaci, zaleca się przeprowadzenie tego pod nadzorem klinicznym, na wypadek wystąpienia problemów z tolerancją (patrz rozdział 5.2).

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podawanie doustne

Proszek należy przyjąć natychmiast po rozmieszaniu w szklance wody. Interakcje styrypentolu z żywnością opisano w punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występowanie w przeszłości psychoz przyjmujących postać stanów majaczeniowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Podczas leczenia zespołu Draveta nie należy stosować styrypentolu w skojarzeniu z tymi substancjami. Jeżeli podczas leczenia styrypentolem wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć dobową dawkę klobazamu i (lub) walproinianu (patrz punkt 4.2).

Tempo wzrostu dziecka

Z uwagi na częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, utrata łaknienia, nudności, wymioty) podczas leczenia styrypentolem w skojarzeniu z walproinianem należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Morfologia krwi

Podawanie styrypentolu, klobazamu i walproinianu może powodować neutropenię. Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie morfologii krwi. Badanie morfologii krwi należy powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie ma innych wskazań klinicznych.

Badanie czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia styrypentolem należy wykonać badanie czynności wątroby. Należy je powtarzać co 6 miesięcy, jeśli nie istnieją inne wskazania kliniczne.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

Ze względu na brak swoistych danych klinicznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, nie zaleca się stosowania styrypentolu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.2).

Substancje mające wpływ na działanie enzymów CYP

Styrypentol jest inhibitorem enzymów CYP2C19, CYP3A4 i CYP2D6 i może znacznie zwiększać osoczowe stężenia substancji metabolizowanych przez te enzymy oraz zwiększać ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy.

Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Dzieci i młodzież

Ponieważ w kluczowych badaniach klinicznych nie uczestniczyły dzieci w wieku poniżej 3 lat, podczas leczenia produktem Diacomit zaleca się dokładną obserwację stanu dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat.

Diacomit proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera aspartam, stanowiący źródło fenyloalaniny. Brak dostępnych danych klinicznych i innych niż kliniczne pozwalających na ocenienie stosowania aspartamu u dzieci poniżej 12 tygodnia życia. Dlatego może być szkodliwy dla osób cierpiących na fenyloketonurię. Ponieważ lek zawiera glukozę, pacjenci z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. Ponieważ składnik smakowy zawiera niewielką ilość sorbitolu, pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na saszetkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje produktów leczniczych wpływające na styrypentol

Nie ustalono jednoznacznie wpływu innych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych na farmakokinetykę styrypentolu.

Nie wiadomo, jaki jest wpływ makrolidów oraz produktów leczniczych przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, które są inhibitorami CYP3A4 i jego substratów, na metabolizm styrypentolu. Nie jest znany także wpływ styrypentolu na ich metabolizm.

Badania *in vitro* sugerują, że I faza metabolizmu styrypentolu jest katalizowana przez CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4, niewykluczone, że również i przez inne enzymy. Zaleca się ostrożność podczas łączenia styrypentolu z innymi substancjami, które zwiększają lub zmniejszają aktywność jednego lub większej liczby tych enzymów.

Wpływ styrypentolu na enzymy układu cytochromu P450

Wiele tego rodzaju interakcji częściowo potwierdzono w badaniach *in vitro* oraz badaniach klinicznych. Jednoczesne zastosowanie styrypentolu, walproinianu i klobazamu prowadzi do zwiększenia stężeń leków w stanie stacjonarnym w podobnym stopniu u osób dorosłych i dzieci chociaż zaznaczona jest zmienność międzyosobnicza.

W stężeniach terapeutycznych styrypentol w znacznym stopniu hamuje aktywność kilku izoenzymów CYP450, np. CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Dlatego można oczekiwać występowania farmakokinetycznych interakcji o podłożu metabolicznym z innymi lekami. Interakcje te mogą powodować zwiększenie stężeń substancji czynnych w ustroju, co może zwiększać ich efekt farmakologiczny oraz nasilać działania niepożądane.

Należy zachować ostrożność, jeżeli wskazania kliniczne przemawiają za jednoczesnym stosowaniem styrypentolu z substancjami metabolizowanymi przez CYP2C19 (np. cytalopram, omeprazol) lub CYP3A4 (np. inhibitory proteazy HIV, leki przeciwhistaminowe takie jak astemizol i chlorfeniramina, blokery kanałów wapniowych, statyny, doustne środki antykoncepcyjne, kodeina) z uwagi na zwiększone ryzyko działań niepożądanych (leki przeciwpadaczkowe, patrz dalsza część tego punktu). Zaleca się monitorowanie stężeń leków w osoczu lub obserwację w kierunku działań niepożądanych. Może być konieczna modyfikacja dawkowania.

Należy unikać jednoczesnego podawania z substratami układu enzymatycznego CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na znaczne zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat hamowania układu CYP1A2, zatem nie można wykluczyć interakcji z teofiliną i kofeiną, gdyż zahamowanie metabolizmu wątrobowego teofiliny i kofeiny może prowadzić do zwiększenia ich stężenia w osoczu i objawów toksycznych. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych związków ze styrypentolem. Dotyczy to nie tylko produktów leczniczych, ale również znacznej liczby artykułów spożywczych (na przykład: napojów typu cola, czekolady, herbaty i napojów energetyzujących) i produktów przeznaczonych dla dzieci. Pacjenci nie powinni pić napojów typu cola, zawierających znaczne ilości kofeiny, lub czekolady, zawierającej śladowe ilości teofiliny (patrz punkt 4.2).

Wykazano, że styrypentol w stężeniach występujących w osoczu w warunkach klinicznych hamuje *in vitro* aktywność CYP2D6. W związku z tym mogą występować metaboliczne interakcje produktów metabolizowanych przez ten izoenzym, np. beta-adrenolityków (propranolol, karwedilol, tymolol), leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina), leków przeciwpachotycznych (haloperydol) lub przeciwbólowych (kodeina, dekstrometorfan, tramadol) ze styrypentolem. Konieczna może być modyfikacja dawki w przypadku substancji o indywidualnie dobieranym schemacie dawkowania, metabolizowanych przez izoenzym CYP2D6.

Możliwość interakcji styrypentolu z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych należy zachować ostrożność w przypadku istotnych klinicznie interakcji styrypentolu:

Niezalecane skojarzenia leków (należy ich unikać, chyba że są bezwzględnie konieczne)

- Alkaloidy sporyszu żytniego (ergotamina, dihydroergotamina)

Zatrucie alkaloidami sporyszu zagrażające martwicą kończyn (hamowanie eliminacji wątrobowej alkaloidów sporyszu żytniego).

- Cyzapryd, halofantryna, pimozyd, chinidyna, beprydyl

Zwiększenie ryzyka arytmii serca, szczególnie typu torsades de pointes lub wave burst.

- Leki immunosupresyjne (takrolimus, cyklosporyna, sirolimus)

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (zaburzenie metabolizmu wątrobowego).

- Statyny (atorwastatyna, symwastatyna itp.)

Zwiększenie ryzyka zależnych od dawki działań niepożądanych, np. rabdomiolizy (zaburzenie metabolizmu wątrobowego produktów leczniczych zmniejszających stężenie cholesterolu).

Skojarzenia leków wymagające stosowania środków ostrożności

- Midazolam, triazolam, alprazolam

Może wystąpić zaburzenie metabolizmu wątrobowego prowadzące do zwiększenia stężenia benzodiazepin w osoczu i nadmiernej sedacji.

- Chlorpromazyna

Styrypentol wzmacnia ośrodkowe działanie hamujące chlorpromazyny.

- Działanie na inne leki przeciwpadaczkowe

Zahamowanie aktywności izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4 układu enzymatycznego CYP450 może wywoływać interakcje farmakokinetyczne (hamowanie metabolizmu wątrobowego) z fenobarbitem, prymidonem, fenytoiną, karbamazepiną, klobazamem (patrz punkt 4.2), walproinianem (patrz punkt 4.2), diazepamem (nasilenie działania miorelaksacyjnego), etosuksymidem i tiagabiną. W rezultacie może dojść do zwiększenia osoczowego stężenia wymienionych leków przeciwdrgawkowych i ryzyka ich przedawkowania. Zaleca się monitorowanie stężeń osoczowych i, w razie konieczności, modyfikację dawkowania innych leków przeciwdrgawkowych stosowanych jednocześnie ze styrypentolem.

- Topiramet

W przeprowadzonym we Francji „programie humanitarnego stosowania leku” dla styrypentolu (compassionate use) u 41% z 230 pacjentów leczonych styrypentolem w skojarzeniu z klobazamem i

walproinianem dodano topiramatu. Na podstawie obserwacji klinicznych tej grupy pacjentów nie stwierdzono konieczności zmiany dawki ani schematu dawkowania topiramatu u pacjentów otrzymujących styrypentol.

Uważa się, że nie występuje kompetycyjne hamowanie układu enzymatycznego CYP2C19, ponieważ ten efekt prawdopodobnie zachodzi w stężeniach osoczowych od 5- do 15-krotnie większych niż stężenia występujące podczas stosowania zwykle zalecanych dawek i schematów dawkowania topiramatu.

- Lewetyracetam

Ponieważ lewetyracetam nie podlega metabolizmowi wątrobowemu w znacznym stopniu, nie należy spodziewać się metabolicznych interakcji farmakokinetycznych styrypentolu z lewetyracetamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że częstość wad rozwojowych u dzieci kobiet chorujących na padaczkę jest od 2- do 3-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną (o wskaźniku około 3%). Wprawdzie inne czynniki (np. sama padaczka) mogą odgrywać rolę, jednak uznane dowody wskazują, że to zwiększenie częstości jest spowodowane przez leczenie. W obrębie leczonej populacji odnotowano zwiększenie częstości wad rozwojowych w przypadku terapii wielolekowej.

Mimo to nie powinno się przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego u kobiet w ciąży, ponieważ zaostrzenie objawów choroby jest niekorzystne zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem Styrypentolu

Nie ma danych dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej w okresie ciąży. Badania na zwierzętach otrzymujących dawki nietoksyczne dla samic nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój płodu, przebieg porodu ani rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazania terapeutyczne nie należy oczekiwać, że styrypentol będzie stosowany u kobiet w ciąży lub kobiet w wieku rozrodczym. Decyzję o stosowaniu styrypentolu u kobiet w ciąży należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. Zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono u ludzi badań dotyczących wydzielania do mleka karmiących matek, jednak uwzględniając przenikanie styrypentolu z osocza do mleka u kóz, nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia. Jeżeli leczenie styrypentolem jest kontynuowane w okresie karmienia piersią, należy prowadzić ścisłą obserwację niemowlęcia karmionego piersią pod kątem potencjalnych działań niepożądanych.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma danych klinicznych, ryzyko dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Styrypentol wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować zawroty głowy i ataksję. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zdobędą wystarczającego doświadczenia w ocenie, czy wpływa to niekorzystnie na ich zdolności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie działań niepożądanych

Najczęstsze działania niepożądane podczas stosowania produktu styrypentol to jadłowstręt, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, senność, ataksja, hipotonia i dystonia.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane grupuje się jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów (zgodnie z terminologią MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia		Małopłytkowość*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, utrata łaknienia, zmniejszenie masy ciała				
Zaburzenia psychiczne	Bezsennność	Agresywność, drażliwość, zaburzenia behawioralne, zachowania buntownicze, nadpobudliwość, zaburzenia snu			
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, ataksja, hipotonia, dystonia	Hiperkineza			
Zaburzenia oka			Podwójne widzenie		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadwrażliwość na światło, wysypka, alergia skórna, pokrzywka		
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku			Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności γ GT		Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych	

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc
---	--	--	--	--	--

*Dane dotyczące małopłytkowości pochodzą z badań klinicznych oraz zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu na rynek.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wiele spośród wymienionych działań niepożądanych jest następstwem zwiększenia w osoczu stężenia innych leków przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4 i 4.5) i może ustąpić po zmniejszeniu dawki tych produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych klinicznych dotyczących przedawkowania. Stosuje się leczenie wspomagające (objawowe na oddziale intensywnej opieki medycznej).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX17

Mechanizm działania

W badaniach na zwierzętach styrypentol przerywał napady indukowane wstrząsem elektrycznym, pentetrazolem i bikukulina. W badaniach na mózgach gryzoni stwierdzono, że styrypentol zwiększał stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), głównego hamującego neuroprzekaźnika w mózgach ssaków. U podłoża tego zjawiska może leżeć hamowanie wychwyty synaptycznego GABA i (lub) hamowanie aminotransferazy GABA. Wykazano, że styrypentol nasila transmisję w receptorach GABAA w hipokampach niedojrzałych szczurów i zwiększa średni czas otwarcia (jednak nie częstotliwość) kanałów chlorkowych receptorów GABAA w mechanizmie zbliżonym do działania barbituranów. W wyniku interakcji farmakokinetycznych styrypentol nasila działanie innych leków przeciwdrgawkowych, np. karbamazepiny, walproinianu sodu, fenytoiny, fenobarbitalu i wielu benzodiazepin. Drugi efekt styrypentolu jest głównie wywołany hamowaniem aktywności metabolicznej kilku izoenzymów, szczególnie CYP450 3A4 i 2C19, uczestniczących w metabolizmie wątrobowym innych leków przeciwpadaczkowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kluczowe badanie kliniczne produktu styrypentol obejmowało dzieci w wieku 3 lat i starsze cierpiące na SMEI.

Do przeprowadzonego we Francji „programu humanitarnego stosowania leku” (compassionate use) zakwalifikowano dzieci w wieku ponad 6 miesięcy, ponieważ w tej grupie wiekowej można (w pewnych przypadkach) postawić jednoznaczne rozpoznanie zespołu Draveta. Decyzję o stosowaniu

produktu Diacomit u dzieci w wieku poniżej 3 lat chorujących na SMEI należy podejmować indywidualnie, uwzględniając ewentualne korzyści kliniczne i zagrożenia (patrz punkt 4.2).

41 dzieci z rozpoznaniem SMEI uczestniczyło w badaniu prowadzonym metodą rosnącej intensywności leczenia (add-on) z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Po zakończeniu jednomiesięcznego okresu początkowego przez dwa miesiące prowadzono badanie metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego leczenie walproinianem i klobazamem poszerzono o placebo (n=20) lub styrypentol (n=21). Następnie podawano styrypentol bez maskowania danych. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie o ponad 50% częstości napadów klonicznych (lub toniczno-klonicznych) w 2. miesiącu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w porównaniu z okresem początkowym. U 15 pacjentów (71%) stwierdzono odpowiedź na leczenie styrypentolem (u 9 pacjentów nie wystąpiły napady kloniczne ani toniczno-kloniczne), a tylko u jednego pacjenta (5%) wystąpiła odpowiedź na placebo (żaden z uczestników grupy placebo nie był wolny od napadów). 95% przedział ufności wynosił 52,1 – 90,7 w grupie leczonej styrypentolem i 0 – 14,6 w grupie placebo (95% przedział ufności dla podanej różnicy wyniósł 42,2 – 85,7). Zmiana procentowa w porównaniu do wartości początkowych była większa w grupie leczonej styrypentolem (-69%) niż w grupie otrzymującej placebo (+7%); $p < 0,0001$. Działania niepożądane o umiarkowanym nasileniu wystąpiły u 21 pacjentów leczonych styrypentolem (senność, utrata łaknienia) oraz u 8 pacjentów otrzymujących placebo; po zmniejszeniu dawki równocześnie stosowanego leku ustąpienie działań niepożądanych stwierdzono u 12 z 21 pacjentów (Chiron et al, Lancet, 2000).

Brak danych z badań klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu podawanego w dawkach dobowych przekraczających 50 mg/kg/dobę.
Brak danych klinicznych świadczących o bezpieczeństwie klinicznym styrypentolu stosowanego w monoterapii u chorych z zespołem Draveta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach obejmujących dorosłych zdrowych i dorosłych ochotników i dorosłych pacjentów opisywano następujące właściwości farmakokinetyczne styrypentolu.

Wchłanianie

Styrypentol jest szybko wchłaniany, a okres do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi około 1,5 godz. Nie jest znana bezwzględna dostępność biologiczna styrypentolu, ponieważ do badań nie udostępniono produktów dożylnych. Lek jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym – większość dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem.

Porównano względną dostępność biologiczną leku w kapsułkach i w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saşetkach po podaniu pojedynczej dawki doustnej 1 000 mg zdrowym ochotnikom płci męskiej. Obie postaci leku okazały się biorównoważne pod względem AUC, lecz nie pod względem C_{max} . Wartość C_{max} dla saşetek była nieco wyższa (23%) niż dla kapsulek, i nie spełniała kryteriów biorównoważności. Wartość T_{max} była podobna dla obu postaci leku. Zaleca się, aby zmianę postaci dawkowanego leku z kapsulek styrypentolu na proszek do zawiesiny doustnej w saşetkach przeprowadzać pod nadzorem klinicznym.

Dystrybucja

Styrypentol wiąże się w znacznym (ok. 99%) stopniu z białkami osocza.

Eliminacja

Zwiększeniu dawki towarzyszy nieproporcjonalnie duży wzrost ekspozycji układowej na styrypentol. Duże dawki powodują znaczne zmniejszenie klirensu osoczowego z około 40 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 600 mg/dobę do około 8 l/kg mc./dobę po podaniu dawki 2 400 mg. Klirens ulega zmniejszeniu po podaniu powtarzanych dawek styrypentolu, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymów cytochromu P450 odpowiedzialnych za metabolizm leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 4,5-13 godzin i ulega wydłużeniu wraz ze zwiększeniem dawki.

Metabolizm

Styrypentol podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W moczu zidentyfikowano 13 różnych metabolitów. Wprawdzie jak dotąd nie zidentyfikowano poszczególnych enzymów, jednak metabolizm przebiega głównie na drodze demetylacji i glukuronidacji.

W oparciu o badania *in vitro* uważa się, że główne izoenzymy wątrobowe układu cytochromu P450 biorące udział w fazie I metabolizmu to CYP1A2, CYP2C19 i CYP3A4.

Wydalanie

Styrypentol jest wydalany głównie przez nerki.

Po podaniu doustnym większość (73%) metabolitów styrypentolu wykrywa się w moczu, a pozostała ilość (13 – 24%) jest wydalana z kałem w postaci niezmienionej.

Badanie farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie 35 dzieci z zespołem Draveta, leczonych styrypentolem oraz dwiema substancjami (walproinianem i klobazamem), o których wiadomo, że nie wpływają na farmakokinetkę styrypentolu. Mediana wieku to 7,3 lat (przedział wiekowy: od 1 do 17,6 roku życia), a mediana dawki dobowej styrypentolu wynosiła 45,4 mg/kg/dobę (przedział: od 27,1 do 89,3 mg/kg/dobę) podawanego w dwóch lub trzech podzielonych dawkach.

Dane najlepiej pasowały do modelu jednokompartimentowego z procesami I rzędu, które dotyczyły absorpcji i eliminacji. Oszacowanie populacyjne dla stałej współczynnika absorpcji K_a wyniosło 2,08 h⁻¹ (standardowe odchylenie wyniku losowego = 122%). Klirens i objętość dystrybucji zostały powiązane z masą ciała wg modelu allometrycznego z wykładnikami odpowiednio 0,433 i 1: kiedy masa ciała wzrastała od 10 do 60 kg, pozorny klirens w jamie ustnej wzrastał od 2,60 do 5,65 L/h, a pozorna objętość dystrybucji wzrastała od 32,0 do 191,8 L. W rezultacie, okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastał z 8,5 h (dla 10 kg) do 23,5 h (dla 60 kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach (szczurach, małpach i myszach) nie stwierdzono jednoznacznych objawów toksyczności oprócz powiększenia wątroby na skutek przerostu komórek wątrobowych po podaniu dużych dawek styrypentolu zarówno u gryzoni, jak u innych zwierząt. Uważa się, że obserwowane objawy są wyrazem reakcji adaptacyjnej wątroby w odpowiedzi na znaczne obciążenie metaboliczne.

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania teratogennego styrypentolu. W jednym badaniu na myszach wykazano małą częstość występowania rozszerzenia podniebienia po podaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic (800 mg/kg mc./dobę). Tej obserwacji nie potwierdzono w innych podobnych badaniach na myszach. Wymienione badania na myszach i królikach odbyły się przed wprowadzeniem zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej. W badaniach płodności i rozrodczości oraz rozwoju płodowego i po urodzeniu przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono zaburzeń poza nieznacznym zmniejszeniem przeżywalności młodych karmionych przez matki u których występowały objawy toksyczności po podaniu styrypentolu w dawce 800 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.6).

W badaniach genotoksyczności nie wykryto działania mutagennego ani klastogennego.

Rezultaty badań rakotwórczości na szczurach były negatywne. U myszy wystąpiło jedynie nieznaczne zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby po leczeniu dawkami 200 lub 600 mg/kg mc./dobę przez 78 tygodni (tego efektu nie stwierdzono w grupie zwierząt otrzymujących dawkę 60 mg/kg mc./dobę). Uważa się, że stwierdzone zjawisko nie wiąże się z zagrożeniem dla ludzi wobec braku działania genotoksycznego styrypentolu oraz ze względu na szczególną wrażliwość wątroby myszy na tworzenie się nowotworów po indukcji enzymów wątrobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa

Płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego)

Erytrozyna (E127)

Tytanu dwutlenek (E171)

Aspartam (E951)

Substancja smakowa tutti frutti (zawiera sorbitol)

Karmeloza sodowa

Hydroksyetyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetki są wykonane z kompozytowej warstwy papierowo-aluminiowo-polietylenowej.

Pudełka po 30, 60 i 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biocodex, 22 rue des Aqueducs, 94250 Gentilly, Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/010-12

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BIOCODEX
1 avenue Blaise Pascal,
60000 Beauvais
FRANCJA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diacomit 100 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

1 kapsułka zawiera 100 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

100 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, podczas posiłków. Nie należy żuć kapsułek.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA
--

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/013 100 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Diacomit 100 mg kapsułki, twarde

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**TEKST ETYKIETY NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 100 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 100 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Szczegółowe informacje podane są w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsulek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, podczas posiłków. Nie należy żuć kapsulek.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/013 100 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 250 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 250 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek, twardych
60 kapsułek, twardych
90 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/001 30 kapsułek, twardych
EU/1/06/367/002 60 kapsułek, twardych
EU/1/06/367/003 90 kapsułek, twardych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Diacomit 250 mg kapsułki twarde

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**TEKST ETYKIETY NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 250 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 250 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek, twardech
60 kapsułek, twardech
90 kapsułek, twardech

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/001 30 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/002 60 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/003 90 kapsulek, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Nie dotyczy.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<Nie dotyczy.>

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 500 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 500 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek, twardych
60 kapsułek, twardych
90 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/004 30 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/005 60 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/006 90 kapsulek, twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Diacomit 500 mg kapsułki twarde

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**TEKST ETYKIETY NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 500 mg kapsułki, twarde
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 kapsułka zawiera 500 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek, twardych
60 kapsułek, twardych
90 kapsułek, twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie rozgryzać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/367/004 30 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/005 60 kapsulek, twardych
EU/1/06/367/006 90 kapsulek, twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 250 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 saszetka zawiera 250 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Aspartam (E951)
Sorbitol
Płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego)

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
30 saszetek
60 saszetek
90 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Proszek należy przyjąć podczas posiłku, natychmiast po rozmieszaniu w szklance wody.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Diacomit 250 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Diacomit 250 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
styrypentol
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 mg

6. INNE

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Diacomit 500 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
styrypentol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 saszetka zawiera 500 mg styrypentolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Aspartam (E951)
Sorbitol
Płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego)

Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
30 saszetek
60 saszetek
90 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Proszek należy przyjąć podczas posiłku, natychmiast po rozmieszaniu w szklance wody.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BIOCODEX
22 rue des Aqueducs
94250 Gentilly
Francja
Tel.: + 33 1 41 24 30 00
e-mail: medinfo@biocodex.com

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Diacomit 500 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer} [kod produktu]
SN: {numer} [numer seryjny]
NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

TEKST ETYKIETY NA SASZETCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Diacomit 500 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
styrypentol
Podanie doustne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 mg

6. INNE

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla pacjenta

Diacomit 100 mg kapsułki, twarde styrypentol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit
3. Jak stosować lek Diacomit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diacomit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje

Styrypentol, substancja czynna leku Diacomit, należy do grupy leków przeciwpadaczkowych.

Lek stosuje się w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem (innymi lekami przeciwpadaczkowymi) w terapii pewnej postaci padaczki występującej u dzieci, określanej jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Draveta). Lekarz pediatra przepisał ten lek, aby wspomóc leczenie padaczki, którą rozpoznano u dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit

Dziecko NIE może zażywać leku Diacomit

- jeśli dziecko ma uczulenie na styrypentol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli kiedykolwiek wystąpił u dziecka stan majaczeniowy (stan umysłu, w którym występuje dezorientacja, pobudzenie, niepokój i omamy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podania dziecku leku Diacomit należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą;

- jeśli dziecko cierpi na choroby nerek lub wątroby;
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać u dziecka badanie czynności wątroby, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy;
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać badanie morfologii krwi dziecka, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy;
- ze względu na częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występujące podczas przyjmowania leku Diacomit, klobazamu i walproinianu, takie jak jadłowstręt, utrata łaknienia czy wymioty, należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka

Lek Diacomit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, których podawanie dziecku może być przewidywane w przyszłości.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- leki zawierające:
 - cyzapryd (stosowany w terapii nocnych objawów zgagi);
 - pimozyd (stosowany w terapii objawów zespołu Tourette’a, np. tików głosowych i powtarzanych, niekontrolowanych ruchów ciała);
 - ergotaminę (stosowaną w leczeniu migreny);
 - dihydroergotaminę (stosowaną w łagodzeniu objawów i dolegliwości związanych z pogorszeniem sprawności umysłowej spowodowanym procesem starzenia);
 - halofantrynę (lek przeciw malarii);
 - chinidynę (stosowaną w terapii zaburzeń rytmu serca);
 - beprydyl (stosowany w terapii bólu w klatce piersiowej);
 - cyklosporynę, takrolimus, sirolimus (stosowane w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu wątroby, nerek lub serca);
 - statyny (symwastatyna i atorwastatyna stosowane w celu zmniejszenia ilości cholesterolu we krwi).
- leki przeciwpadaczkowe zawierające:
fenobarbital, prymidon, fenytoinę, karbamazepinę, diazepam.
- leki zawierające:
midazolam lub triazolam (produkty zmniejszające lęk i bezsenność – podawane w skojarzeniu z lekiem Diacomit mogą wywoływać u dziecka znaczną senność);
chlorpromazynę (stosowaną w terapii chorób psychicznych, np. psychozy).
- Jeśli dziecko przyjmuje leki zawierające:
kofeinę (substancję zwiększającą koncentrację i uwagę) lub teofilinę (substancję stosowaną w leczeniu astmy). Należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Diacomit z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia wymienionych substancji we krwi, co prowadzi do zaburzeń żołądkowych, kołatania serca i bezsenności.
- Jeśli dziecko przyjmuje leki metabolizowane przez niektóre enzymy wątrobowe:
 - cytalopram (stosowany w terapii epizodów depresyjnych);
 - omeprazol (stosowany przy wrzodach żołądka);
 - inhibitory proteazy HIV (stosowane w terapii HIV);
 - astemizol, chlorfeniramina (leki przeciwhistaminowe);
 - antagonisty kanałów wapniowych (stosowane w terapii dusznicy bolesnej i zaburzeń rytmu serca);
 - doustne środki antykoncepcyjne;
 - propranolol, karwedilol, tymolol (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
 - fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, imipramina, klomipramina (leki przeciwdepresyjne);
 - haloperydol (lek przeciwpsychotyczny);
 - kodeina, dekstrometorfan, tramadol (stosowane w leczeniu bólu).

Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem

NIE należy zażywać leku Diacomit z mlekiem ani z produktami nabiałowymi (jogurtem, serem kanapkowym itp.), sokiem owocowym, napojami gazowanymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę (np. cola, czekolada, kawa, herbata oraz napoje energetyzujące).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziecko jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę, poproś lekarza o poradę przed przyjęciem tego leku.

NIE należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego w ciąży.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ten lek może wywoływać u dziecka senność.

Jeżeli dziecko będzie senne, nie powinno korzystać z narzędzi, maszyn ani jeździć lub kierować pojazdami. Należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Diacomit zawiera sól.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, w związku z czym uważa się, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

3. Jak stosować lek Diacomit

Dziecko powinno stosować kapsułki zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Dawka powinna zostać dostosowana przez lekarza w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia dziecka – na ogół wynosi ona 50 mg na kg masy ciała na dobę.

Kiedy stosować lek Diacomit

Dziecko powinno zażywać lek dwa lub trzy razy na dobę, w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza pediatry, na przykład rano – w południe – przed pójściem spać, aby jego działanie objęło dzień i noc.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zwiększać stopniowo, przez kilka tygodni, podczas których dawka(i) innych leków przeciwpadaczkowych będzie(będą) równocześnie zmniejszana(e). Lekarz prowadzący poinformuje, jakie mają być nowe dawki innego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych).

Jeżeli działanie leku wydaje się za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dobierze dawkę w zależności od stanu dziecka.

Istnieją niewielkie różnice między lekiem Diacomit w kapsułkach i w postaci proszku przeznaczonego do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli pojawią się jakiegokolwiek problemy u dziecka po zmianie z przyjmowania kapsułek na stosowanie proszku do zawiesiny doustnej lub *na odwrót*, należy powiadomić o tym lekarza. Zmiana z kapsułek na preparat proszkowy powinna odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Jeśli kilka minut po zażyciu leku wystąpią wymioty, należy przyjąć, że lek nie został wcale wchłonięty i podać nową dawkę.

Inaczej jest jednak, gdy wymioty występują ponad godzinę po podaniu leku, gdyż styrypentol bardzo szybko się wchłania. W takiej sytuacji przyjmuje się, że znaczna część podanej dawki została przyswojona przez organizm z przewodu pokarmowego. Nie ma więc potrzeby podawania nowej dawki ani modyfikowania dawki kolejnej.

Jak stosować kapsułki Diacomit

Aby upewnić się, że pacjent przyjął całą ilość proszku, zaleca się nie otwierać kapsułki i połykać ją w postaci pojedynczej dawki doustnej. Dziecko powinno zażywać lek Diacomit z posiłkami, a NIE na pusty żołądek. Informacje o pokarmach i napojach, których należy unikać, przedstawiono powyżej, w punkcie „*Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem*”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Diacomit

Należy skontaktować się z lekarzem dziecka, jeżeli wiadomo lub podejrzewa się, że dziecko zażyło dawkę większą od zalecanej.

Pominięcie przyjęcia leku Diacomit

Ważne aby dziecko zażywało ten lek regularnie, każdego dnia o tej samej porze. Jeżeli dziecko zapomni przyjąć dawkę, opiekun powinien ją podać, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że nadszedł czas przyjęcia kolejnej dawki. W takiej sytuacji należy podać kolejną dawkę zgodnie z normalnym schematem leczenia. Dziecko nie powinno przyjąć dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Diacomit

Dziecko nie powinno przerywać stosowania tego leku, jeśli nie zaleci tego lekarz. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać napad padaczkowy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza pediatry lub farmaceuty

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z lekiem przeciwpadaczkowym — walproinianem sodu);
- bezsenność, nadmierna senność;
- ataksja (niezdolność koordynowania ruchów), hipotonia (niedostateczna siła mięśniowa), dystonia (niekontrolowane skurcze mięśni).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i walproinianem sodu;
- agresywność, drażliwość, pobudzenie, nadpobudliwość (stan nadmiernej pobudliwości);
- zaburzenia snu (nieprawidłowy sen);
- hiperkineza (nadmiernie wyrażone ruchy);
- nudności, wymioty;
- za mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek.

Niezbýt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- podwójne widzenie (w przypadku jednoczesnego stosowania z lekiem przeciwpadaczkowym — karbamazepiną);
- wrażliwość na światło;
- wysypka, alergia skórna, pokrzywka (różowawe swędzące zmiany skórne z obrzękiem);
- zmęczenie (znużenie).

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zmniejszenie liczby płytek krwi;
- nieprawidłowe wyniki badania dotyczącego czynności wątroby.

Nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie płuc (infekcja płuc)

Aby wyeliminować wymienione działania niepożądane, lekarz może zmienić dawkę leku Diacomit lub jednego z innych przepisanych dziecku leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Obejmuje to także wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do [krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Diacomit

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Dziecko nie powinno stosować leku Diacomit po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Diacomit 100 mg

- Substancją czynną leku jest styrypentol. Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg styrypentolu.
- Pozostałe składniki kapsułki to powidon, karboksymetyloskrobia sodowa oraz magnezu stearynian (E470b).
- Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), erytrozynę (E127) i indygotynę (E132).

Tusz zawiera szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Diacomit 100 mg i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Diacomit 100 mg są białe-różowe i z nadrukiem „Diacomit 100 mg”.

Kapsułki twarde są dostarczane w plastikowych butelkach zawierających po 100 kapsułek.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Biocodex, 22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly - Francja

Tel.: + 33 1 41 24 30 00 - e-mail: medinfo@biocodex.com

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Republika Czeska

Tel.: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Niemcy

Tel.: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

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

FI

Biocodex Oy
Metsänneidonkuja 4
02130 Espoo
Finlandia
Tel.: +358 9 329 59100
e-mail: info@biocodex.fi

LT

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

LV

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

RO

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

SK

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Diacomit 250 mg kapsułki, twarde

Diacomit 500 mg kapsułki, twarde

styrypentol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit
3. Jak stosować lek Diacomit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diacomit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje

Styrypentol, substancja czynna leku Diacomit, należy do grupy leków przeciwpadaczkowych.

Lek stosuje się w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem (innymi lekami przeciwpadaczkowymi) w terapii pewnej postaci padaczki występującej u dzieci, określanej jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Draveta). Lekarz pediatra przepisał ten lek, aby wspomóc leczenie padaczki, którą rozpoznano u dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit

Dziecko NIE może zażywać leku Diacomit

- jeśli pacjent ma uczulenie na styrypentol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli kiedykolwiek wystąpił u niego stan majaczeniowy (stan umysłu, w którym występuje dezorientacja, pobudzenie, niepokój i omamy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podania dziecku leku Diacomit należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- jeśli dziecko cierpi na choroby nerek lub wątroby;
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać u dziecka badanie czynności wątroby, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy;
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać badanie morfologii krwi dziecka, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy;
- ze względu na częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występujące podczas przyjmowania leku Diacomit, klobazamu i walproinianu, takie jak jadłowstręt, utrata łaknienia czy wymioty, należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Lek Diacomit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- leki zawierające:
 - cyzapryd (stosowany w terapii nocnych objawów zgagi);
 - pimozyd (stosowany w terapii objawów zespołu Tourette'a, np. tików głosowych i powtarzanych, niekontrolowanych ruchów ciała);
 - ergotaminę (stosowaną w leczeniu migreny);
 - dihydroergotaminę (stosowaną w łagodzeniu objawów i dolegliwości związanych z pogorszeniem sprawności umysłowej spowodowanym procesem starzenia);
 - halofantrynę (lek przeciw malarii);
 - chinidynę (stosowaną w terapii zaburzeń rytmu serca);
 - beprydyl (stosowany w terapii bólu w klatce piersiowej);
 - cyklosporynę, takrolimus, syrolimus (stosowane w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu wątroby, nerek lub serca);
 - statyny (symwastatyna i atorwastatyna stosowane w celu zmniejszenia ilości cholesterolu we krwi).
- leki przeciwpadaczkowe zawierające:
fenobarbital, prymidon, fenytoinę, karbamazepinę, diazepam;
- leki zawierające:
midazolam lub triazolam (produkty zmniejszające lęk i bezsenność – podawane w skojarzeniu z lekiem Diacomit mogą wywoływać u dziecka znaczną senność);
chlorpromazynę (stosowaną w terapii chorób psychicznych, np. psychozy).
- jeśli dziecko przyjmuje leki zawierające:
kofeinę (substancję zwiększającą koncentrację i uwagę) lub teofilinę (substancję stosowaną w leczeniu astmy). Należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Diacomit z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia wymienionych substancji we krwi, co prowadzi do zaburzeń żołądkowych, kołatania serca i bezsenności.
- jeśli dziecko przyjmuje leki metabolizowane przez niektóre enzymy wątrobowe:
 - cytalopram (stosowany w terapii epizodów depresyjnych);
 - omeprazol (stosowany przy wrzodach żołądka);
 - inhibitory proteazy HIV (stosowane w terapii HIV);
 - astemizol, chlorfeniramina (leki przeciwhistaminowe);
 - antagonisty kanałów wapniowych (stosowane w terapii dusznicy bolesnej i zaburzeń rytmu serca);
 - doustne środki antykoncepcyjne;
 - propranolol, karwedilol, tymolol (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
 - fluoksetynę, paroksetynę, sertralina, imipramina, klomipramina (leki przeciwdepresyjne);
 - haloperydol (leki przeciwpsychotyczne);
 - kodeinę, dekstrometorfan, tramadol (stosowane w leczeniu bólu).

Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem

NIE należy zażywać leku Diacomit z mlekiem ani z produktami nabiałowymi (jogurtem, serem kanapkowym itp.), sokiem owocowym, napojami gazowanymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę (np. cola, czekolada, kawa, herbata oraz napoje energetyzujące).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziecko jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę, poproś lekarza o poradę przed przyjęciem tego leku.

NIE należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego w ciąży.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może wywoływać u dziecka senność.

Jeżeli dziecko będzie senne, nie powinno korzystać z narzędzi, maszyn ani jeździć lub kierować pojazdami. Należy skonsultować się z lekarzem.

Lek Diacomit zawiera sód.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Diacomit

Dziecko powinno stosować kapsułki zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Dawka powinna zostać dostosowana przez lekarza w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia dziecka – na ogół wynosi ona 50 mg na kg masy ciała na dobę.

Kiedy stosować lek Diacomit

Dziecko powinno zażywać lek dwa lub trzy razy na dobę, w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza pediatry na przykład rano – w południe – przed pójściem spać, aby jego działanie objęło dzień i noc.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zwiększać stopniowo, przez kilka tygodni, podczas których dawka(i) innych leków przeciwpadaczkowych będzie(będą) równocześnie zmniejszana(e). Lekarz prowadzący poinformuje, jakie mają być nowe dawki innego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych).

Jeżeli działanie leku wydaje się za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dobierze dawkę w zależności od stanu dziecka.

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy zasięgnąć porady lekarza pediatry, który może wówczas zmienić dawkę tego leku i innego leku przeciwpadaczkowego (innych leków przeciwpadaczkowych).

Istnieją niewielkie różnice między lekiem Diacomit w kapsułkach i w postaci proszku przeznaczonego do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli pojawią się jakiegokolwiek problemy u dziecka po zmianie z przyjmowania kapsułek na stosowanie proszku do zawiesiny doustnej lub na odwrót, należy powiadomić o tym lekarza. Zmiana z kapsułek na preparat proszkowy powinna odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Jeśli kilka minut po zażyciu leku wystąpią wymioty, należy przyjąć, że lek nie został wcale wchłonięty i podać nową dawkę.

Inaczej jest jednak, gdy wymioty występują ponad godzinę po podaniu leku, gdyż styrypentol bardzo szybko się wchłania.

W takiej sytuacji przyjmuje się, że znaczna część podanej dawki została przyswojona przez organizm z przewodu pokarmowego, nie ma więc potrzeby podawania nowej dawki ani modyfikowania dawki kolejnej.

Jak stosować kapsułki Diacomit

Aby upewnić się, że pacjent przyjął całą ilość proszku, zaleca się nie otwierać kapsułki i połykać ją w postaci pojedynczej dawki doustnej. Dziecko powinno zażywać lek Diacomit z posiłkami, a NIE na pusty żołądek. Informacje o pokarmach i napojach, których należy unikać, przedstawiono powyżej, w punkcie „*Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem*”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Diacomit

Jeżeli wiadomo lub podejrzewa się, że dziecko zażyło dawkę większą od zalecanej, należy skontaktować się z lekarzem pediatrą.

Pominięcie przyjęcia leku Diacomit

Ważne aby dziecko zażywało ten lek regularnie, każdego dnia o tej samej porze. Jeżeli dziecko zapomni przyjąć dawkę, opiekun powinien ją podać, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że nadszedł czas przyjęcia kolejnej dawki. W takiej sytuacji należy podać kolejną dawkę zgodnie z normalnym schematem leczenia. Dziecko nie powinno przyjąć dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Diacomit

Dziecko nie powinno przerywać stosowania tego leku, jeśli nie zaleci tego lekarz. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać napad padaczkowy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza pediatry lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z lekiem przeciwpadaczkowym — walproinianem sodu);
- bezsenność, nadmierna senność;
- ataksja (niezdolność koordynowania ruchów), hipotonia (niedostateczna siła mięśniowa), dystonia (niekontrolowane skurcze mięśni).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i walproinianem sodu;
- agresywność, drażliwość, pobudzenie, nadpobudliwość (stan nadmiernej pobudliwości);
- zaburzenia snu (nieprawidłowy sen);
- hiperkineza (nadmiernie wyrażone ruchy);
- nudności, wymioty;
- za mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- podwójne widzenie (w przypadku jednoczesnego stosowania z lekiem przeciwpadaczkowym — karbamazepiną);
- wrażliwość na światło;
- wysypka, alergia skórna, pokrzywka (różowawe swędzące zmiany skórne z obrzękiem);
- zmęczenie (znużenie).

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi;
- nieprawidłowe wyniki badania dotyczącego czynności wątroby.

Nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie płuc (infekcja płuc)

Aby wyeliminować wymienione działania niepożądane, lekarz może zmienić dawkę leku Diacomit lub jednego z innych przepisanych dziecku leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Diacomit

- Lek ten należy przechowywać w miejscu i niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Dziecko nie powinno stosować leku Diacomit po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Diacomit 250 mg

- Substancją czynną leku jest styrypentol. Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg styrypentolu.
- Pozostałe składniki kapsułki to: powidon, karboksymetyloskrobia sodowa oraz magnezu stearynian (E470b).
- Otoczką kapsułki zawiera żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), erytrozynę (E127) i indygotynę (E132).
- Tusz zawiera szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172).

Co zawiera lek Diacomit 500 mg

- Substancją czynną leku jest styrypentol. Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg styrypentolu.
- Pozostałe składniki kapsułki to: powidon, karboksymetyloskrobia sodowa oraz magnezu stearynian (E470b).
- Otoczką kapsułki zawiera żelatynę i tytanu dwutlenek (E171).
- Tusz zawiera szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Diacomit 250 mg i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Diacomit 250 mg są różowe i z nadrukiem „Diacomit 250 mg”.

Kapsułki twarde są dostarczane w plastikowych butelkach zawierających po 30, 60 lub 90 kapsułek. Butelki są umieszczone w opakowaniach tekturowych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Jak wygląda lek Diacomit 500 mg i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde Diacomit 500 mg są białe i z nadrukiem „Diacomit 500 mg”.

Kapsułki twarde są dostarczane w plastikowych butelkach zawierających po 30, 60 lub 90 kapsułek. Butelki są umieszczone w opakowaniach tekturowych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Diacomit jest również dostępny w saszetkach zawierających 250 lub 500 mg proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Biocodex

22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly – Francja

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

Wytwórca

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal – F-60000 Beauvais – Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Republika Czeska

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Niemcy

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finlandia

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Litwa

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

Desitin Pharma s.r.o.
Trojicné námestie 13
82106 Bratislava
Słowacja

Tel: 00421-2-5556 38 10
e-mail: desitin@desitin.sk
medinfo@biocodex.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Diacomit 250 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
Diacomit 500 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetce
styrypentol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit
3. Jak stosować lek Diacomit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Diacomit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Diacomit i w jakim celu się go stosuje

Styrypentol, substancja czynna leku Diacomit, należy do grupy leków przeciwpadaczkowych.

Lek stosuje się w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem (innymi lekami przeciwpadaczkowymi) w terapii pewnej postaci padaczki występującej u dzieci, określanej jako ciężka miokloniczna padaczka niemowląt (zespół Draveta). Lekarz pediatra przepisał ten lek, aby wspomóc leczenie padaczki, którą rozpoznano u dziecka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Diacomit

Dziecko NIE może zażywać leku Diacomit

- jeśli ma uczulenie na styrypentol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent kiedykolwiek wystąpił u niego stan majaczeniowy (stan umysłu, w którym występuje dezorientacja, pobudzenie, niepokój i omamy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem dziecku leku Diacomit należy omówić to z lekarzem pediatrą lub farmaceutą

- jeśli dziecko cierpi na choroby nerek lub wątroby.
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać u dziecka badanie czynności wątroby, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy.
- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Diacomit należy wykonać badanie morfologii krwi dziecka, a następnie powtarzać je co 6 miesięcy.
- ze względu na częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występujące podczas przyjmowania leku Diacomit, klobazamu i walproinianu, takie jak jadłowstręt, utrata łaknienia czy wymioty, należy starannie obserwować tempo wzrostu dziecka.

Jeśli dziecko ma problemy z niektórymi składnikami leku Diacomit (np. aspartam, glukoza, sorbitol). W takim przypadku należy przeczytać punkt „*Diacomit zawiera aspartam, glukozę, sorbitol i sól*”.

Lek Diacomit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli dziecko przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- leki zawierające:
 - cyzapryd (stosowany w terapii nocnych objawów zgagi);
 - pimozyd (stosowany w terapii objawów zespołu Tourette'a, np. tików głosowych i powtarzanych, niekontrolowanych ruchów ciała);
 - ergotaminę (stosowaną w leczeniu migreny);
 - dihydroergotaminę (stosowaną w łagodzeniu objawów i dolegliwości związanych z pogorszeniem sprawności umysłowej spowodowanym procesem starzenia);
 - halofantrynę (lek przeciw malarii);
 - chinidynę (stosowaną w terapii zaburzeń rytmu serca);
 - beprydyl (stosowany w terapii bólu w klatce piersiowej);
 - cyklosporynę, takrolimus, syrolimus (stosowane w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu wątroby, nerek lub serca);
 - statyny (symwastatyna i atorwastatyna stosowane w celu zmniejszenia ilości cholesterolu we krwi).
- leki przeciwpadaczkowe zawierające:
fenobarbital, prymidon, fenytoinę, karbamazepinę, diazepam;
- leki zawierające:
midazolam lub triazolam (produkty zmniejszające lęk i bezsenność – podawane w skojarzeniu z lekiem Diacomit mogą wywoływać u dziecka znaczną senność);
chlormazynę (stosowaną w terapii chorób psychicznych, np. psychozy).
- Jeśli dziecko przyjmuje leki zawierające:
Kofeinę (substancję zwiększającą koncentrację i uwagę) lub teofilinę (substancję stosowaną w leczeniu astmy). Należy unikać jednoczesnego ich stosowania z lekiem Diacomit z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia wymienionych substancji we krwi, co prowadzi do zaburzeń żołądkowych, kołatania serca i bezsenności.
- jeśli dziecko przyjmuje leki metabolizowane przez niektóre enzymy wątrobowe:
 - cytalopram (stosowany w terapii epizodów depresyjnych);
 - omeprazol (stosowany przy wrzodach żołądka);
 - inhibitory proteazy HIV (stosowane w terapii HIV);
 - astemizol, chlorfeniramina (leki przeciwhistaminowe);
 - antagonisty kanałów wapniowych (stosowane w terapii dusznicy bolesnej i zaburzeń rytmu serca);
 - doustne środki antykoncepcyjne;
 - propranolol, karwedilol, tymolol (stosowane w leczeniu nadciśnienia);
 - fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, imipraminę, klomipraminę (leki przeciwdepresyjne);
 - haloperydol (leki przeciwpsychotyczne);
 - kodeinę, dekstrometorfan, tramadol (stosowane w leczeniu bólu).

Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem

NIE należy zażywać leku Diacomit z mlekiem ani z produktami nabiałowymi (jogurtem, serem twarogiem itp.), sokiem owocowym, napojami gazowanymi ani żywnością lub napojami zawierającymi kofeinę bądź teofilinę (np. cola, czekolada, kawa, herbata oraz napoje energetyzujące).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli dziecko jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje zajście w ciążę, poproś lekarza o poradę przed przyjęciem tego leku.

NIE należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego w ciąży.

Przed zażyciem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek może wywoływać u dziecka senność.

Jeżeli dziecko będzie senne, nie powinno korzystać z narzędzi, maszyn ani jeździć lub kierować pojazdami. Należy skonsultować się z lekarzem.

Diacomit zawiera aspartam, glukozę, sorbitol i sól

Lek zawiera 2,5 mg aspartamu w każdej saszetce 250 mg i 5 mg aspartamu w każdej saszetce 500 mg. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla chorujących na fenyloketonurię (PKU). Jest to rzadka choroba genetyczna, w której dochodzi do odkładania się fenyloalaniny, gdyż organizm nie może jej prawidłowo usuwać.

Lek zawiera sorbitol: 2,4 mg w każdej saszetce 250 mg i 4.8 mg w każdej saszetce 500 mg.

Glukoza może być szkodliwa dla zębów.

Jeżeli lekarz rozpoznał nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem zażywania tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w saszetce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Diacomit

Dziecko powinno stosować zawartość saszetki zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawkowanie

Dawka powinna zostać dostosowana przez lekarza w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia dziecka – na ogół wynosi ona 50 mg na kg masy ciała na dobę.

Kiedy stosować lek Diacomit

Dziecko powinno zażywać lek dwa lub trzy razy na dobę, w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza pediatry, na przykład: rano – w południe – przed pójściem spać, aby jego działanie objęło dzień i noc.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zwiększać stopniowo, przez kilka tygodni, podczas których dawka(i) innych leków przeciwpadaczkowych będzie(będą) równocześnie zmniejszana(e). Lekarz prowadzący poinformuje, jakie mają być nowe dawki innego(ych) leku(ów) przeciwpadaczkowego(ych).

Jeżeli działanie leku wydaje się za silne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz dobierze dawkę w zależności od stanu dziecka.

Jeżeli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy zasięgnąć porady lekarza pediatry, który może wówczas zmienić dawkę tego leku i innego leku przeciwpadaczkowego (innych leków przeciwpadaczkowych).

Istnieją niewielkie różnice między lekiem Diacomit w kapsułkach i w postaci proszku przeznaczonego do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli pojawią się jakiegokolwiek problemy u dziecka po zmianie z przyjmowania kapsułek na stosowanie proszku do zawiesiny doustnej lub na odwrót, należy powiadomić o tym lekarza. Zmiana z kapsułek na preparat proszkowy powinna odbywać się wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Jeśli kilka minut po zażyciu leku wystąpią wymioty, należy przyjąć, że lek nie został wcale wchłonięty i podać nową dawkę.

Inaczej jest jednak, gdy wymioty występują ponad godzinę po podaniu leku, gdyż styrypentol bardzo szybko się wchłania. W takiej sytuacji przyjmuje się, że znaczna część podanej dawki została przyswojona przez organizm z przewodu pokarmowego, nie ma więc potrzeby podawania nowej dawki ani modyfikowania dawki kolejnej.

Jak stosować Diacomit proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek należy przyjąć podczas posiłku, natychmiast po rozmieszaniu w szklance wody. Dziecko powinno zażywać lek Diacomit z posiłkami, a NIE na pusty żołądek.

Informacje o pokarmach i napojach, których należy unikać, przedstawiono powyżej, w punkcie „Stosowanie leku Diacomit z jedzeniem i piciem”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Diacomit

Jeżeli wiadomo lub podejrzewa się, że dziecko zażyło dawkę większą od zalecanej, należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Diacomit

Ważne aby dziecko zażywało ten lek regularnie, każdego dnia o tej samej porze. Jeżeli dziecko zapomni przyjąć dawkę, opiekun powinien ją podać, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że nadszedł czas przyjęcia kolejnej dawki. W takiej sytuacji należy podać kolejną dawkę zgodnie z normalnym schematem leczenia. Dziecko nie powinno przyjąć dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Diacomit

Dziecko nie powinno przerywać stosowania tego leku, jeśli nie zaleci tego lekarz. Nagłe przerwanie leczenia może wywołać napad padaczkowy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- utrata apetytu, zmniejszenie masy ciała (szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z lekiem przeciwpadaczkowym — walproinianem sodu);
- bezsenność, nadmierna senność;
- ataksja (niezdolność koordynowania ruchów), hipotonia (niedostateczna siła mięśniowa), dystonia (niekontrolowane skurcze mięśni).

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpadaczkowymi — karbamazepiną i walproinianem sodu;
- agresywność, drażliwość, pobudzenie, nadpobudliwość (stan nadmiernej pobudliwości);
- zaburzenia snu (nieprawidłowy sen);
- hiperkineza (nadmiernie wyrażone ruchy);
- nudności, wymioty;
- za mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- podwójne widzenie (w przypadku jednoczesnego stosowania z lekiem przeciwpadaczkowym — karbamazepiną);
- nadmierna wrażliwość na światło;
- wysypka, alergia skórna, pokrzywka (różowawe swędzące zmiany skórne z obrzękiem);
- zmęczenie.

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

- zmniejszenie liczby płytek krwi;
- nieprawidłowe wyniki badania dotyczącego czynności wątroby.

Nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie płuc (infekcja płuc)

Aby wyeliminować wymienione działania niepożądane, lekarz może zmienić dawkę leku Diacomit lub jednego z innych przepisanych dziecku leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Diacomit

- Lek ten należy przechowywać w miejscu i niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Dziecko nie powinno stosować leku Diacomit po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Diacomit 250 mg

- Substancją czynną leku jest styrypentol. Każda saszetka zawiera 250 mg styrypentolu.
- Pozostałe składniki saszetki to powidon, glikolan sodowy skrobi, płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego), erytrozyna (E127), tytanu dwutlenek (E171), aspartam (E951), substancja smakowa tutti frutti (zawiera sorbitol), sodu karmeloza i hydroksyetyloceluloza.

Co zawiera lek Diacomit 500 mg

- Substancją czynną leku jest styrypentol. Każda saszetka zawiera 500 mg styrypentolu.
- Pozostałe składniki saszetki to powidon, glikolan sodowy skrobi, płynna glukoza (otrzymywana w procesie suszenia rozpryskowego), erytrozyna (E127), tytanu dwutlenek (E171), aspartam (E951), substancja smakowa tutti frutti (zawiera sorbitol), sodu karmeloza i hydroksyetyloceluloza.

Jak wygląda lek Diacomit 250 mg i co zawiera opakowanie

Lek ma postać białoróżowego proszku w saszetkach.

W opakowaniu tekturowym znajduje się 30, 60 lub 90 saszetek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Jak wygląda lek Diacomit 500 mg i co zawiera opakowanie

Lek ma postać białoróżowego proszku w saszetkach.

W opakowaniu tekturowym znajduje się 30, 60 lub 90 saszetek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Diacomit jest również dostępny w kapsułkach 250 lub 500 mg do stosowania doustnego.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Biocodex

22 rue des Aqueducs – F-94250 Gentilly – Francja

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

Wytwórca:

Biocodex

1 avenue Blaise Pascal – F-60000 Beauvais – Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Biocodex

22 rue des Aqueducs - F-94250 Gentilly

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

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

e-mail: medinfo@biocodex.com

CZ

Desitin Pharma spol. s r.o

Opletalova 25

11121 Prague 1

Republika Czeska

Tel: 00420-2-222 45 375

e-mail: desitin@desitin.cz

DE

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Niemcy

Tel: +49 (0)40 59101 525

e-mail: epi.info@desitin.de

EE

Biocodex OÜ

Väike-Paala 1

11415 Tallinn

Estonia

Tel: +372 605 6014

e-mail: info@biocodex.ee

FI

Biocodex Oy

Metsänneidonkuja 4

02130 Espoo

Finlandia

Tel: +358 9 329 59100

e-mail: info@biocodex.fi

LT

Biocodex UAB

Savanorių av. 349

LT-51480 Kaunas

Litwa

Tel: +370 37 408681

e-mail: info@biocodex.lt

LV

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

RO

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

SK

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących styrypentol, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka pochodzących z badań klinicznych i spontanicznych zgłoszeń, PRAC uznaje, że związek przyczynowy między stosowaniem styrypentolu a zapaleniem płuc jest co najmniej prawdopodobny. PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających styrypentol powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących styrypentol CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) styrypentol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.