

DIACOMIT[®]
(estiripentol)

moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.

Cápsula dura
250 mg e 500 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Diacomit®
estiripentol

APRESENTAÇÕES

Diacomit® 250 mg: cápsula dura contendo 250 mg de estiripentol cada em embalagens com 60 cápsulas.

Diacomit® 500 mg: cápsula dura contendo 500 mg de estiripentol cada em embalagens com 60 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 MESES DE IDADE E PESO IGUAL OU SUPERIOR A 7 KG

COMPOSIÇÃO

Diacomit® 250 mg cápsula:

Cada cápsula dura contém 250 mg de estiripentol.

Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

Componentes da cápsula dura: azul de indigotina, vermelho de eritrosina dissódica, dióxido de titânio e gelatina.

Componentes da tinta preta para impressão da gravação «DIACOMIT 250 mg»: goma laca, óxido de ferro preto

Diacomit® 500 mg cápsula:

Cada cápsula dura contém 500 mg de estiripentol.

Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio.

Componentes da cápsula dura: dióxido de titânio e gelatina.

Componentes da tinta preta para impressão da gravação «DIACOMIT 500 mg»: goma laca, óxido de ferro preto.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Diacomit® é indicado para a utilização concomitante com os medicamentos clobazam e valproato, como tratamento adjuvante de convulsões tônico-clônicas generalizadas refratárias, em pacientes com Síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica grave da infância), com 6 meses de idade ou mais e peso igual ou superior a 7kg, cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A principal avaliação clínica do estiripentol (Diacomit®) foi realizada em pacientes com idade igual ou superior a 3 anos, com Síndrome de Dravet (epilepsia mioclônica grave da infância). No entanto, crianças com idade a partir dos 6 meses foram incluídas em outros estudos abertos e retrospectivos, em um programa francês de uso compassivo (Estudo TAU-EAP) e em um estudo pós-comercialização do Diacomit® na União Europeia (Estudo DIAVEY).

Um total de 41 crianças com diagnóstico de Síndrome de Dravet participou de um primeiro estudo randomizado, controlado por placebo (STICLO-France). Após um período inicial de 1 mês, para documentar o número médio de crises convulsivas clônicas ou tônico-clônicas generalizadas e selecionar pacientes com 4 ou mais crises por mês, os pacientes receberam placebo (n=20) ou estiripentol (n=21), em caráter duplo-cego, em adição ao tratamento padrão com valproato de sódio e clobazam, durante 8 semanas. Na avaliação dos resultados, pacientes que apresentaram redução de pelo menos 50% na frequência das convulsões clônicas (ou tônico-clônicas) durante o segundo mês do período duplo-cego do estudo, em comparação aos valores basais, foram classificados como respondedores. Dessa forma, 15 (71%; IC de 95% = 52,1% - 90,7%) pacientes foram respondedores ao tratamento com estiripentol (incluindo nove livres de convulsões clônicas ou tônico-clônicas), em comparação a apenas 1 paciente (5%; IC de 95% = 0% - 14,6%) dentre aqueles que receberam placebo (nenhum livre de convulsões) (p<0.0001). O IC de 95% para a diferença entre os grupos de tratamento foi de 42,2% - 85,7%. A alteração percentual na frequência das crises em relação aos valores basais foi maior com estiripentol (-69%) do que com placebo (+7%), p<0.0001. Para os pacientes que receberam estiripentol, 21 apresentaram reações adversas, sendo as principais sonolência (n=15), sinais de hiperexcitabilidade e agitação (n=5), ataxia (n=3), agressividade (n=3), perda de apetite (n=7), perda de peso (n=6) ou ganho de peso (n=5) e neutropenia moderada (n=3), em comparação a 8 pacientes que receberam placebo. Tais reações adversas desapareceram com a redução da dose do medicamento concomitante, em 12 dos 21 casos. (Chiron et al, 2000).

Um segundo estudo (STICLO-Italy) com um total de 23 pacientes que receberam estiripentol (n=12) ou placebo (n=11), encontrou resultados semelhantes aos do primeiro estudo. Um total de 66,7% dos pacientes que receberam estiripentol vs 9,1% dos pacientes que receberam placebo apresentou redução maior que 50% nas crises tônico-clônicas e clônicas generalizadas (p = 0,0098). A alteração percentual média em relação ao valor basal na frequência das crises foi de -74% no grupo que recebeu estiripentol, em comparação a -13% no grupo que recebeu placebo (p=0,0056). Os eventos adversos relatados no grupo estiripentol incluíram sonolência (n=7), sinais de hiperexcitabilidade e agitação (n=2), irritabilidade (n=2), hipotonia (n=3), distúrbios do equilíbrio (n=1), ataxia (n=1), hiperinesias (n=1), perda de apetite (n=6), perda de peso (n=2), dor abdominal (n=1), náuseas e vômitos (n=3) e salivação excessiva (n=2) (Guerrini et al, 2002).

Um total de 107 pacientes com menos de 2 anos de idade foi incluído em estudos clínicos abertos não-controlados que avaliaram os efeitos do tratamento com Diacomit®. A segurança e eficácia do estiripentol para o tratamento das convulsões neste grupo de pacientes mostrou ser comparável a das crianças mais velhas. A proporção de pacientes que respondeu ao estiripentol foi de 60,9% para o grupo de crianças menores de 2 anos e 57,1% para o grupo de crianças com idade entre 2 e 3 anos. Um total de 47 crianças apresentou eventos adversos, sendo os mais comuns: diminuição do apetite (n=11), ganho de peso inadequado (n=3), ataxia (n=6), hipotonia (n=3), sonolência (n=6), insônia (n=4), agitação (n=3), irritabilidade (n=4), neutropenia (n=4), trombocitopenia (n=4), elevação de aspartato aminotransferase (n=6) e elevação de gama glutamil-transferase (n=11).

Doses superiores a 50 mg/kg/dia

Não existem dados de estudos clínicos que sustentem a segurança clínica de estiripentol administrado em doses diárias superiores a 50 mg/kg/dia.

Monoterapia

Não existem dados de estudos clínicos que suportem a utilização de estiripentol como monoterapia no tratamento da Síndrome de Dravet.

Referências Bibliográficas:

- Estudo DIAVEY: Chancharme L, Bast T, Van Bogaert P, Chiron C. Results of DIAVEY, the European Post-marketing Safety Study on Stiripentol Use. In: AES Annual Meeting. Los Angeles: American Epilepsy Society; 2024.
- Estudo TAU-EAP: Center for Drug Evaluation and Research. Stiripentol Clinical Review - NDA 206709. 2017.
- STICLO-France: Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, D'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: A randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet*. 2000; 356(9242):1638–42.
- STICLO-Italy: Guerrini R, Tonnelier S, D'Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia*. 2002; 43(Suppl 8):155.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades farmacodinâmicas**

Mecanismo de ação

Estudos em animais demonstraram que o estiripentol antagoniza as convulsões induzidas por choque elétrico, por pentetrazol e bicuculina. Em modelos de roedores, o estiripentol parece aumentar os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA) – principal neurotransmissor inibitório no cérebro dos mamíferos. Essa modulação pode decorrer pela inibição da captação sinaptossômica de GABA e/ou pela inibição da enzima GABA transaminase. O estiripentol promoveu o aumento da transmissão mediada pelo receptor GABAA no hipocampo imaturo de ratos e aumentou a duração média de abertura (mas não a frequência) dos canais de cloreto do receptor GABAA através de um mecanismo similar ao desencadeado por barbitúricos. O estiripentol potencializa a eficácia de outros anticonvulsivantes, como carbamazepina, valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e muitos benzodiazepínicos, como resultado das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O efeito secundário do estiripentol se deve principalmente à inibição metabólica de várias isoenzimas, em particular as isoenzimas CYP450 3A4 e 2C19, envolvidas no metabolismo hepático de outros medicamentos antiepilépticos.

Em 2015, foi demonstrado que o estiripentol inibe a enzima lactato desidrogenase (LDH) e os autores sugeriram que esta ação pode explicar alguns dos seus efeitos antiepilépticos em modelos animais de convulsões. Além disso, foi sugerido que o estiripentol também poderia interagir com canais de cálcio dependentes de voltagem envolvidos em oscilações tálamo-corticais anormais subjacentes às crises de ausência. Em particular, gravações *in vitro* de *patch-clamp* em células CHO (e HEK) transfectadas com cDNA para as isoformas humanas de canais de cálcio do tipo T mostraram a presença de efeitos inibitórios do estiripentol, maior no subtipo Cav3.3 em comparação a outros subtipos.

- **Propriedades farmacocinéticas**

As seguintes propriedades farmacocinéticas do estiripentol foram reportadas a partir de estudos realizados em voluntários saudáveis adultos e pacientes adultos.

Absorção

O estiripentol é rapidamente absorvido, com um tempo para o pico de concentração plasmática máxima de cerca de 1,5 horas. No que se refere à absorção oral, o estiripentol é bem absorvido, sendo a maior parte de uma dose oral excretada na urina. A biodisponibilidade absoluta do estiripentol é desconhecida, por não haver uma formulação intravenosa disponível para testes.

A biodisponibilidade relativa entre as formulações em cápsulas e pó para suspensão oral foi estudada em voluntários saudáveis do sexo masculino após a administração de uma dose única, via oral, de 1.000 mg. As duas formulações foram bioequivalentes em termos de área sob a curva (ASC), mas não em termos de concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$). A $C_{\text{máx}}$ do pó para suspensão oral foi ligeiramente maior (23%) comparada a da cápsula, e não cumpriu os critérios de bioequivalência. O $T_{\text{máx}}$ foi semelhante para ambas as formulações. Recomenda-se a supervisão clínica para o caso de alternar entre as formulações de estiripentol em cápsulas e pó para suspensão oral.

Distribuição

O estiripentol liga-se extensamente às proteínas plasmáticas circulantes (cerca de 99%).

Biotransformação

O estiripentol é extensamente metabolizado, tendo sido encontrados 13 metabólitos diferentes na urina. Os principais processos metabólicos são a desmetilação e a glucoronidação, contudo, as enzimas envolvidas ainda não foram precisamente identificadas. Com base nos estudos *in vitro*, considera-se que as principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP450) envolvidas no metabolismo de fase 1 sejam CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

Eliminação e excreção

A exposição sistêmica ao estiripentol aumenta consideravelmente em comparação à proporcionalidade da dose. A depuração plasmática se reduz substancialmente em doses elevadas, reduzindo de, aproximadamente, 40 L/kg/dia (para a dose de 600 mg/dia) para cerca de 8 L/kg/dia (para a dose de 2.400 mg). A eliminação é reduzida após a administração repetida de estiripentol, provavelmente devido à inibição das isoenzimas CYP450 responsáveis pelo seu metabolismo. A meia-vida de eliminação do estiripentol está entre 4,5 horas e 13 horas, aumentando com a dose.

A maior parte do estiripentol é excretada pelos rins.

Os metabólitos urinários do estiripentol representaram a maior parte (73%) de uma dose oral aguda, enquanto os outros 13 a 24% foram recuperados nas fezes como substância inalterada.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético populacional foi conduzido em 35 crianças com Síndrome de Dravet tratadas com estiripentol em conjunto ao tratamento com valproato e clobazam. A média de idade foi de 7,3 anos (intervalo entre 1 e 17,6 anos) e a dose diária média do estiripentol foi de 45,4 mg/kg/dia (intervalo entre 27,1 e 89,3 mg/kg/dia), dividida em duas ou três doses.

O modelo que melhor se ajustou aos dados foi o unicompartimental, com processos de absorção e eliminação de primeira ordem. A estimativa populacional para a constante da taxa de absorção K_a foi de 2,08 h⁻¹ (desvio-padrão do efeito aleatório = 122%). A depuração e o volume de distribuição foram relacionados com o peso corporal por meio de um modelo alométrico com expoentes de 0,433 e 1, respectivamente: à medida em que o peso corporal aumentou de 10 kg para 60 kg, a depuração oral aparente aumentou de 2,60 L/h para 5,65 L/h, e o volume de distribuição aparente aumentou de 32,0 L para 191,8 L. Com isso, a meia-vida de eliminação do estiripentol aumentou de 8,5 h (para 10 kg) para 23,5 h (para 60 kg).

• Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade em animais (camundongo, rato, macaco) não revelaram nenhum padrão consistente de toxicidade além do aumento do fígado associado à hipertrofia hepatocelular, que ocorreu quando altas doses de estiripentol foram administradas a roedores e não roedores. Esse resultado é considerado uma resposta adaptativa a uma alta carga metabólica no fígado.

O estiripentol revelou não ser teratogênico quando testado em ratos e coelhos. No entanto, em um estudo em camundongos, foi observada uma baixa incidência de formação de fenda palatina em uma dose maternotóxica (800 mg/kg/dia) e esse achado não foi encontrado em outros estudos semelhantes. Esses estudos em camundongos e coelhos foram realizados antes da introdução das normas de Boas Práticas de Laboratório. Os estudos em ratos sobre fertilidade e desempenho reprodutivo geral e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal não apresentaram intercorrências, exceto por uma pequena redução na sobrevivência de filhotes amamentados por mães que exibiram respostas tóxicas ao estiripentol em uma dose de 800 mg/kg/dia (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Estudos de genotoxicidade não detectaram nenhuma atividade mutagênica ou clastogênica.

Os estudos de carcinogenicidade apresentaram resultados negativos em ratos. Em camundongos, observou-se apenas um pequeno aumento na incidência de adenomas e carcinomas hepáticos em animais tratados com 200 ou 600 mg/kg/dia, por 78 semanas, mas não naqueles que receberam 60 mg/kg/dia. Tendo em vista a ausência de genotoxicidade do estiripentol e a conhecida suscetibilidade especial do fígado do camundongo à formação de tumores na presença de indução de enzimas hepáticas, não se considera que esse achado indique um risco de oncogenicidade em pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com histórico clínico de psicoses sob a forma de episódios de delirium.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade e para crianças a partir de 6 meses de idade, mas com peso inferior a 7 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

• Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital

Estas substâncias não devem ser usadas em conjunto ao estiripentol no tratamento da Síndrome de Dravet. A dose diária de clobazam e/ou valproato deve ser reduzida, em função do aparecimento de efeitos secundários, durante o tratamento com estiripentol (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

• Taxa de crescimento das crianças

Dada a frequência de reações adversas a nível gastrointestinal (anorexia, perda de apetite, náusea, vômito), no tratamento com estiripentol e valproato, a taxa de crescimento de crianças sob tratamento com esta combinação medicamentosa deverá ser cuidadosamente monitorada.

• Contagem de células sanguíneas

Neutropenia pode estar associada à administração de estiripentol, clobazam e valproato. O hemograma deve ser realizado antes do início do tratamento com estiripentol. Salvo indicação clínica em contrário, o hemograma deve ser realizado a cada 6 meses.

• Função hepática

A função hepática deve ser avaliada antes do início do tratamento com estiripentol e a cada 6 meses, exceto em casos de indicação clínica contrária à realização.

• Substâncias que interferem com as enzimas CYP

Estudos *in vitro* mostram que o estiripentol é um inibidor e um indutor das enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 e pode diminuir ou aumentar acentuadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas. O estiripentol também inibe o CYP2C8, CYP2C19 e transportadores de medicamentos, incluindo P-gp e BCRP, em concentrações clinicamente relevantes. Devido a potenciais interações medicamentosas, deve-se considerar o ajuste da dose para substratos da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 se ocorrerem reações adversas (vide item “6. Interações medicamentosas”). Devido à potencial inibição da atividade enzimática/transportadora, deve-se considerar uma redução na dose de substratos da CYP2C8, CYP2C19, P-gp e BCRP se ocorrerem reações adversas quando administrados concomitantemente com estiripentol.

Estudos *in vitro* sugerem que o metabolismo de fase I do estiripentol é catalisado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4, e possivelmente outras enzimas. Recomenda-se precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais dessas enzimas.

• População pediátrica

Um total de 107 pacientes com menos de 2 anos de idade foi incluído em estudos clínicos abertos e não controlados que avaliaram os efeitos do tratamento com Diacomit®. A segurança e eficácia do estiripentol no tratamento de convulsões neste grupo de pacientes demonstraram ser comparáveis às de crianças mais velhas.

- **Idosos**

Os estudos clínicos de Diacomit® na Síndrome de Dravet não incluíram pacientes com idade ≥ 65 anos para determinar se eles respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens. A possibilidade de anormalidades da função hepática e renal associadas à idade deve ser considerada ao usar Diacomit® em pacientes com idade ≥ 65 anos.

- **Insuficiência Renal**

Não existe nenhum estudo formal de farmacocinética e metabolismo do Diacomit® em pacientes com insuficiência renal. No entanto, uma vez que os metabólitos do Diacomit® são eliminados principalmente através dos rins, a administração a pacientes com comprometimento renal moderado ou grave não é recomendada (vide item “**8. Posologia e Modo de Usar**”).

- **Insuficiência Hepática**

Não houve nenhum estudo formal de farmacocinética do Diacomit® em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como o medicamento é metabolizado principalmente pelo fígado, a administração a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave não é recomendada (vide item “**8. Posologia e Modo de Usar**”).

Fertilidade, gravidez e lactação

- **Gravidez**

- Risco relacionado com a epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral

Foi demonstrado que nos filhos de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior do que a taxa de, aproximadamente, 3% na população em geral. Embora outros fatores como, por exemplo, a epilepsia, possam contribuir com as malformações, as evidências disponíveis sugerem que este aumento é, em grande parte, causado pelo tratamento. Na população tratada observou-se um aumento nas malformações nos casos de politerapia.

No entanto, um tratamento antiepilético eficaz não deverá ser interrompido durante a gravidez, já que o agravamento da doença pode ser prejudicial tanto para a mãe como para o feto.

- Risco relacionado ao estiripentol

Não há dados de gestações expostas ao estiripentol. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos diretos ou indiretamente nocivos à gravidez, ao desenvolvimento do feto, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal para doses não materno-tóxicas (vide item “**3. Características Farmacológicas**”). A decisão clínica para o uso de estiripentol durante a gravidez deve ser tomada para cada caso individual, considerando os potenciais riscos e benefícios clínicos. Recomenda-se precaução na prescrição de estiripentol a mulheres grávidas, sendo aconselhável a utilização de métodos contraceptivos eficazes.

- **Lactação**

Diante da ausência de dados clínicos para a excreção no leite materno, e considerando que o estiripentol passa livremente do plasma para o leite de cabras, a amamentação durante o tratamento não é recomendada. No entanto, se o tratamento com estiripentol for necessário durante a amamentação, o lactente deverá ser cuidadosamente observado quanto à ocorrência de possíveis efeitos adversos.

- **Fertilidade**

Nenhum impacto sobre a fertilidade foi detectado em estudos com animais (vide item “**3. Características Farmacológicas**”). Não há dados clínicos disponíveis, portanto, o risco potencial para humanos é desconhecido.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

O estiripentol tem uma grande influência na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas, uma vez que os pacientes podem apresentar vertigem e ataxia. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir veículos ou operar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para avaliarem se isso terá um impacto negativo nas suas capacidades (vide item “**9. Reações Adversas**”).

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento e a cada ajuste de dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Sintomas de Abstinência

Assim como a maioria dos medicamentos antiepiléticos, Diacomit® deve, em geral, ser descontinuado gradualmente para minimizar o risco de aumento da frequência de crises e de estado de mal epilético.

Em situações em que a retirada rápida do Diacomit® for necessária (por exemplo, em caso de uma reação adversa grave), recomenda-se monitoramento adequado.

Conteúdo de sódio

Diacomit® contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, que o torna praticamente “isento de sódio”.

Atenção: as cápsulas de Diacomit® 250 mg contêm os corantes azul de indigotina, vermelho de eritrosina dissódica, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

Atenção: as cápsulas de Diacomit® 500 mg contêm os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Potenciais interações medicamentosas que afetam o estiripentol

A influência de outros medicamentos antiepiléticos na farmacocinética do estiripentol não está bem estabelecida. Desconhece-se o impacto dos macrolídeos e medicamentos antifúngicos azóis sobre o metabolismo do estiripentol, conhecidos como sendo inibidores de CYP3A4 e substratos da mesma enzima. O efeito de estiripentol no seu metabolismo é igualmente desconhecido.

Estudos *in vitro* sugerem que o metabolismo de fase 1 do estiripentol é catalisado pelas enzimas CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4 e, possivelmente, por outras enzimas. É aconselhada precaução ao associar o estiripentol com outras substâncias que inibem ou induzem uma ou mais destas enzimas.

- Efeito do estiripentol sobre as enzimas do citocromo P450

Muitas destas interações foram parcialmente confirmadas por estudos *in vitro* e em estudos clínicos. O aumento nos níveis de estado estacionário com a utilização combinada de estiripentol, valproato e clobazam é semelhante em adultos e crianças, embora tenha sido observada marcante variabilidade interindividual.

Estudos *in vitro* mostram que o estiripentol é um inibidor e um indutor das enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 e pode diminuir ou aumentar acentuadamente as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas enzimas. O estiripentol também inibe o CYP2C8, CYP2C19 e transportadores de medicamentos, incluindo P-gp e BCRP, em concentrações clinicamente relevantes. Como resultado, poderão ser esperadas interações farmacocinéticas de origem metabólica com outros medicamentos. Estas interações podem resultar no aumento dos níveis sistêmicos destas substâncias ativas, consequente intensificação dos efeitos farmacológicos e aumento de reações adversas.

É necessário atuar com cautela se as circunstâncias clínicas exigirem a combinação de estiripentol com substâncias metabolizadas por CYP2C19 (como citalopram, omeprazol) ou CYP3A4 (como, por exemplo, inibidores de protease do HIV; anti-histamínicos, tais como astemizol e clorfeniramina; bloqueadores dos canais de cálcio; estatinas; contraceptivos orais; codeína), devido ao maior risco de reações adversas. Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas e/ou de reações adversas. Pode ser necessário um ajuste de dose.

A administração concomitante com substratos de CYP3A4 de estreito índice terapêutico deverá ser evitada, devido ao risco acentuado de reações adversas graves.

O estiripentol é um inibidor e indutor da enzima CYP1A2, portanto, as interações com teofilina e cafeína não podem ser excluídas devido ao possível aumento dos níveis plasmáticos dessas substâncias, através da inibição do metabolismo hepático, potencialmente levando à toxicidade. A utilização de tais substâncias em combinação com estiripentol não é recomendada. Esta advertência não se restringe apenas a medicamentos, mas também a um número considerável de alimentos (por exemplo: cola, chocolate, café, chá e bebidas energéticas) e produtos nutricionais destinados a crianças. O paciente não deve beber refrigerantes à base de cola, que contém quantidades significativas de cafeína, ou chocolate, que contém traços de teofilina (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

- Potencial de interação do estiripentol com outros medicamentos

Na ausência de dados clínicos disponíveis, recomenda-se cautela com as seguintes interações clinicamente relevantes com estiripentol:

Combinações indesejáveis (a evitar, exceto se estritamente necessário)

- Alcaloides da cravagem do centeio (ergotamina, di-hidroergotamina): ergotismo com possibilidade de necrose das extremidades (inibição da eliminação hepática da cravagem do centeio).
- Cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, bepridilo: aumento do risco de arritmias cardíacas e em particular de "torsades de pointes".
- Imunossupressores (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus): aumento dos níveis sanguíneos de imunossupressores (diminuição do metabolismo hepático).
- Estatinas (atorvastatina, sinvastatina etc.): aumento do risco de reações indesejáveis dependentes da dose, tais como rabdomiólise (diminuição do metabolismo hepático do medicamento redutor do colesterol).

Combinações que requerem precauções

- Midazolam, triazolam, alprazolam: pode ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos de benzodiazepínicos através da diminuição do metabolismo hepático, levando à sedação excessiva.
- Clorpromazina: o estiripentol intensifica o efeito depressor central de clorpromazina.
- Efeitos sobre outros medicamentos antiepiléticos: a inibição das isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 pode provocar interações farmacocinéticas (inibição do seu metabolismo hepático) com fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, clobazam (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”), diazepam (aumento do miorelaxamento), etossuximida e tiagabina. As consequências são o aumento dos níveis plasmáticos destes anticonvulsivantes, com potencial risco de superdosagem. Recomenda-se o monitoramento clínico dos níveis plasmáticos de outros anticonvulsivantes, quando combinados com estiripentol, com possíveis ajustes de dose.
- Topiramato: em um programa francês de uso compassivo do estiripentol, o topiramato foi adicionado ao estiripentol, clobazam e valproato em 41% de 230 casos. Com base nas observações clínicas neste grupo de pacientes, não foram registradas evidências que sugerem a necessidade de uma alteração nas doses e esquemas posológicos do topiramato, em caso de administração concomitante com estiripentol. No que se refere ao topiramato, considera-se que não deverá ocorrer uma potencial competição de inibição da isoenzima CYP2C19, uma vez que seriam necessárias concentrações plasmáticas 5 a 15 vezes mais elevadas do que as concentrações plasmáticas obtidas com a dose e esquemas posológicos habitualmente recomendados para o topiramato.
- Levetiracetam: o levetiracetam não sofre grande metabolismo hepático. Consequentemente, não se prevê qualquer interação farmacocinética metabólica entre estiripentol e levetiracetam.

Depressores do Sistema Nervoso Central e Álcool

O uso concomitante de Diacomit® com outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool, pode aumentar o risco de sedação e sonolência.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Diacomit® deve ser conservado em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Diacomit® tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, válido por 2 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Diacomit® 250 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, na cor rosa, com gravação “Diacomit” na tampa e “250 mg” no corpo.

Diacomit® 500 mg apresenta-se na forma de cápsula dura opaca, na cor branca, com gravação “Diacomit” na tampa e “500 mg” no corpo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Diacomit® deve ser administrado apenas sob a supervisão de um pediatra/ neurologista pediátrico ou neurologista com experiência no diagnóstico e tratamento da epilepsia.

Diacomit® deve ser administrado por via oral. A cápsula deve ser engolida inteira, com um copo de água durante uma refeição.

População pediátrica

A dose do Diacomit® é calculada em mg/kg de peso corporal.

A dose diária pode ser administrada em 2 ou 3 doses divididas.

O início da terapia adjuvante com estiripentol deve ser realizado gradualmente, utilizando-se um escalonamento ascendente da dose para alcançar a dose recomendada de 50 mg/kg/dia, administrada em combinação com clobazam e valproato.

O escalonamento da dose de estiripentol deve ser gradual, começando com 20 mg/kg/dia durante 1 semana, depois 30 mg/kg/dia durante mais 1 semana. O escalonamento adicional da dose é dependente da idade:

- crianças com menos de 6 anos devem receber 20 mg/kg/dia adicionais na terceira semana, alcançando a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em três semanas;
- crianças com idade entre 6 e 11 anos devem receber 10 mg/kg/dia adicionais a cada semana, alcançando a dose recomendada de 50 mg/kg/dia em quatro semanas;
- pacientes com idade igual ou superior a 12 anos, devem receber 5 mg/kg/dia adicionais a cada semana até que a dose ideal seja alcançada com base no parecer clínico.

A dose recomendada de 50 mg/kg/dia baseia-se nos resultados dos estudos clínicos disponíveis e foi a única dose de Diacomit® avaliada nos estudos pivota (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

Em alguns casos, a dose exata não pode ser alcançada com as apresentações disponíveis. Nesses casos, a dose deve ser arredondada para a dose mais próxima possível, que geralmente varia entre 50 mg e 150 mg da dose recomendada de 50 mg/kg/dia. Seguir as orientações da tabela.

Tabela de dosagem para a dose alvo recomendada de 50 mg/kg/dia:

Peso (kg)	Dose total diária (mg)	Prescrição (mg)		
		Manhã	Tarde	Noite
10-12	500	250	0	250
13-17	750	250	250	250
18-22	1000	500	0	500
23-27	1250	500	250	500
28-32	1500	500	500	500
33-37	1750	500+250	250	500+250
38-43	2000	500x2	0	500x2
44-47	2250	500+250	500+250	500+250
48-53	2500	500x2	500	500x2
54-57	2750	500x2	500+250	500x2
58-60	3000	500x2	500x2	500x2

Para a titulação da dose no início do tratamento e/ou crianças com menos de 10kg, a recomendação é a utilização do Diacomit® pó para suspensão oral (sachê) 250mg. Nesse caso, a dosagem precisa pode ser facilitada pela mistura de um sachê de 250 mg em 10 mL de água para obter uma suspensão de 25 mg/mL. A dose necessária pode então ser administrada usando uma seringa graduada.

O estiripentol não deve ser tomado com alimentos e bebidas que contenham cafeína ou teofilina.

Pacientes com ≥ 18 anos de idade

O tratamento deve ser continuado enquanto a eficácia for observada.

Se o paciente esquecer de tomar uma dose, deve tomá-la assim que lembrar, desde que não esteja próximo da hora da próxima dose. Nesse caso, deve-se seguir com a dose habitual. O paciente não deve tomar uma dose dupla para compensar a dose esquecida.

A dose total máxima recomendada é de 3.000 mg/dia.

Ajustes de dose de outros antiepilépticos usados em combinação com o estiripentol

Apesar da ausência de dados farmacológicos abrangentes sobre possíveis interações medicamentosas, as recomendações a seguir referentes à modificação da dose e esquemas posológicos de outros medicamentos antiepilépticos administrados em conjunto com o estiripentol são fornecidas com base na experiência clínica.

- Clobazam

Nos estudos pivotais, ao iniciar o uso de estiripentol, a posologia diária de clobazam foi de 0,5 mg/kg/dia, normalmente administrada em doses divididas, duas vezes ao dia. No caso de sinais clínicos de reações adversas ou superdosagem de clobazam (tais como, sonolência, hipotonia e irritabilidade em crianças pequenas), esta dose diária foi reduzida em 25% por semana. Foram relatados aumentos de, aproximadamente, duas a três vezes nos níveis plasmáticos de clobazam e de cinco vezes nos níveis de norclobazam, com a administração concomitante de estiripentol em crianças com Síndrome de Dravet.

- Valproato

O potencial de interação metabólica entre estiripentol e valproato é considerado modesto, não sendo necessária qualquer alteração da dose de valproato ao adicionar estiripentol, exceto por razões clínicas de segurança. Nos estudos pivotais, em caso de reações adversas gastrointestinais, como perda de apetite ou perda de peso, a dose diária de valproato de sódio foi reduzida em cerca de 30% por semana.

- Fenfluramina

Dose única da combinação de estiripentol, clobazam e valproato aumentou a AUC_{0-12h} da fenfluramina em 69% e a C_{max} em 18%, e diminuiu a AUC_{0-72h} da norfenfluramina em 41% e a C_{max} em 42%, quando comparado à fenfluramina isolada. Portanto, recomenda-se um ajuste decrescente da dose de fenfluramina quando administrada com estiripentol.

- Resultados laboratoriais anormais

No caso de um hemograma ou teste de função hepática anormal, a decisão clínica de continuar o uso ou ajustar a dose de estiripentol em conjunto com o ajuste das doses de clobazam e valproato precisa ser tomada individualmente para cada paciente, levando-se em consideração os possíveis benefícios e riscos clínicos (vide item “5. Advertências e Precauções”).

- Efeito da formulação

A formulação em pó para suspensão oral tem uma C_{max} ligeiramente maior do que a das cápsulas e, portanto, as formulações não são bioequivalentes. Recomenda-se que a troca de formulações seja feita sob supervisão clínica, em caso de problemas de tolerabilidade (vide item “3. Características Farmacológicas”).

- Insuficiência renal e hepática

O estiripentol não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento da função hepática e/ou renal (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Descontinuação do Medicamento

Em caso de descontinuação do tratamento com Diacomit®, o medicamento deve ser retirado gradualmente para minimizar o potencial de convulsões ou aumento da frequência de convulsões. Nos estudos clínicos, as doses diárias foram gradualmente reduzidas ao longo de um período de pelo menos um mês.

Em situações em que a retirada rápida de Diacomit® é clinicamente necessária, recomenda-se o monitoramento médico apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

• Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com o uso do estiripentol são anorexia, perda de peso, insônia, sonolência, ataxia, hipotonia e distonia.

• Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas encontradas com maior frequência são as seguintes: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDra)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Não conhecida
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Neutropenia		Trombocitopenia*	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Anorexia, perda de apetite, perda de peso				
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Agressividade, irritabilidade, distúrbios comportamentais, comportamento de oposição, hiperexcitabilidade, distúrbios do sono			

Classe de Sistemas e Órgãos (MedDra)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Não conhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência, ataxia, hipotonia, distonia	Hipercinesias			
Distúrbios oculares			Diplopia		
Distúrbios gastrointestinais		Náusea, vômito			
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos			Fotossensibilidade, erupção cutânea, alergia cutânea, urticária		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração			Fadiga		
Exames complementares		Gama glutamil transferase (γ -GT) aumentada		Teste de função hepática anormal	
Infecções e infestações					Pneumonia, pneumonia por aspiração

*Os dados relativos à trombocitopenia derivam de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização.

Tremor, disartria, hipersecreção salivar, pirexia, bronquite e nasofaringite foram observados apenas durante a fase III dos estudos clínicos STICLO France e STICLO Italy.

Descrição de reações adversas selecionadas

Muitas das reações adversas enumeradas anteriormente são na maior parte das vezes atribuíveis a um aumento nos níveis plasmáticos de outros medicamentos anticonvulsivantes (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “6. Interações Medicamentosas”) e podem regredir quando a dose desses medicamentos é reduzida.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não estão disponíveis dados acerca da sobredosagem clínica. O tratamento deve ser de suporte (medidas sintomáticas em unidades de terapia intensiva).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro 1.6425.0012

Produzido por:

Biocodex
BEAUVAIS – França

Importado e registrado por:

moksha8 Brasil Indústria e Comércio de Medicamentos Ltda.
Avenida Ibirapuera, 2332 – Indianópolis
CEP 04028-900 – São Paulo/SP
CNPJ 07.591.326/0001-80

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA



EMBALAGEM



RECICLÁVEL

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/04/2026.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	Versão vigente	10458 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/07/2024	0945516/24-7	12248 MEDICAMENTO NOVO - Registro de medicamento novo (novo IFA) – via de desenvolvimento completo	22/04/2026	Versão inicial	VP/VPS	250 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 60 500 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 60