

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci 2,5 mg fenfluraminy chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Głukoza (z kukurydzy): 0,627 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E215): 0,23 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E219): 2,3 mg/ml

Siarki dwutlenek (E220): 0,000009 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przejrzysta, bezbarwna, nieznacznie lepka ciecz o pH wynoszącym 5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastaut jako leczenie wspomagające leczenie innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Fintepla powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Produkt Fintepla jest przepisywany i wydawany zgodnie z programem kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 2 lat, młodzież oraz osoby dorosłe

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta

	<u>Bez równoczesnego przyjmowania</u> styrypentolu*		<u>Równoczesne przyjmowanie</u> styrypentolu (tylko pacjenci z zespołem Dravet)	
	Dawka zależna od masy ciała**	Maksymalna zalecana dawka dobową	Dawka zależna od masy ciała**	Maksymalna zalecana dawka dobową
Dzień 0 (Dawka początkowa)+	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę	17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)
Dzień 7.	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę		Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę	
Dzień 14.**	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę		Nie dotyczy	

* U pacjentów nieprzyjmujących równocześnie styrypentolu i wymagających szybszego dostosowywania dawki, dawkę można zwiększać co 4 dni.

+ U pacjentów z zespołem Dravet dawkę można zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej do maksymalnej zalecanej dawki, jeśli to konieczne.

**U pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta dawkę należy zwiększać zgodnie z tolerancją do zalecanej dawki podtrzymującej (tj. do dnia 14.).

**Aby obliczyć objętość dawki do maksymalnej zalecanej dawki, należy użyć następującego wzoru:

$\text{Masa ciała (kg)} \times \text{dawka zależna od masy ciała (mg/kg)} \div 2,2 \text{ mg/ml} = \text{ml dawki przyjmowanej dwa razy na dobę}$

Wyliczoną dawkę należy zawsze zaokrąglić w górę lub w dół do najbliższej wartości na podziałce, stosując standardowe zasady zaokrąglania. Na przykład dla pacjenta, który potrzebuje dawki 2,15 ml, zastosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 2,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml można odmierzyć tylko 2,1 ml lub 2,2 ml. Analogicznie, objętość 1,13 ml należy zaokrąglić w dół do dostępnej objętości 1,1 ml. Dla pacjenta, który potrzebuje dawki 3,15 ml, zastosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 3,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 6 ml można odmierzyć tylko 3,0 ml lub 3,2 ml. Analogicznie, objętość 4,25 ml należy zaokrąglić w dół do dostępnej objętości 4,2 ml.

Jeśli wyliczona dawka wynosi 3 ml albo mniej, należy używać strzykawki z zielonym nadrukiem, o pojemności 3 ml (z podziałką co 0,1 ml).

Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3 ml, należy używać strzykawki z fioletowym nadrukiem, o pojemności 6 ml (z podziałką co 0,2 ml).

Poniższej tabeli należy używać wyłącznie do sprawdzenia obliczonej objętości dawki. Tabela 2 **nie zastępuje** wymogu obliczenia objętości dawki dla danego pacjenta.

Tabela 2: Zakres objętości dawek w ml do sprawdzenia obliczeń

Zakres masy ciała	Podawanie leku bez równoczesnego STP*			Podawanie leku równocześnie z STP**	
	Dawka początkowa	Dzień 7.-13.	Dzień 14. i kolejne	Dawka początkowa	Dzień 7. i kolejne
	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
3-5 kg	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml	0,5-0,8 ml	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml
5-7 kg	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml	0,8-1,1 ml	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml
7-10 kg	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml	1,1-1,6 ml	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml
10-15 kg	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml	1,6-2,4 ml	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml
15-20 kg	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml	2,4-3,2 ml	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml

	Podawanie leku bez równoczesnego STP*			Podawanie leku równocześnie z STP**	
Zakres masy ciała	Dawka początkowa	Dzień 7.-13.	Dzień 14. i kolejne	Dawka początkowa	Dzień 7. i kolejne
	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
20-30 kg	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml	3,2-4,8 ml	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml
30-38 kg	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml	4,8-6 ml (dawka maksymalna)	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml
38-43 kg	1,7-2 ml	3,4-4 ml	6 ml (dawka maksymalna)	1,7-2 ml	3,4-4 ml (dawka maksymalna)
43-55 kg	2-2,5 ml	4-5 ml	6 ml (dawka maksymalna)	2-2,5 ml	4 ml (dawka maksymalna)
55-65 kg	2,5-3 ml	5-6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	2,5-3 ml	4 ml (dawka maksymalna)
65-86 kg	3-4 ml	6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	3-4 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)
86-130 kg	4-6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)

*Podawanie bez równoczesnego STP (styrypentolu): dawka maksymalna 13 mg dwa razy na dobę odpowiada 6 ml dwa razy na dobę.

**Podawanie z równoczesnym STP (styrypentolem): dawka maksymalna 8,6 mg dwa razy na dobę odpowiada 4 ml dwa razy na dobę.

Przerwanie leczenia

W przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo. W miarę możliwości należy unikać nagłego odstawienia produktu w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia częstości napadów padaczkowych i stanu padaczkowego.

Końcowe badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić 3-6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fenfluraminy.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Zasadniczo nie zaleca się zmiany dawki w przypadku stosowania produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Produktu Fintepla nie badano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy fenfluramina lub jej aktywny metabolit, norfenfluramina, są usuwane podczas dializy.

Brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Fintepla u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych styrypentolem.

Zaburzenia czynności wątroby

Na ogół, nie zaleca się dostosowania dawki produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B według klasyfikacji Childa-Pugha), którzy nie otrzymują jednocześnie styrypentolu.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według klasyfikacji Childa-Pugha), którzy nie otrzymują jednocześnie styrypentolu, maksymalna dawka produktu Fintepla wynosi 0,2 mg/kg mc., dwa razy na dobę, a maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 17 mg.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku zgłoszenia działań niepożądanych może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Fintepla u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych styrypentolem.

Osoby w podeszłym wieku

Nie są dostępne dane na temat stosowania produktu Fintepla u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fintepla u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Fintepla jest podawany doustnie.

Produkt Fintepla można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt Fintepla jest zgodny z dostępnymi na rynku zgłębnikami żołądkowymi i nosowo-żołądkowymi (patrz punkt 6.6).

Produkt Fintepla zawiera bardzo ograniczoną ilość przyswajalnych węglowodanów i jest zgodny z dietą ketogeniczną.

4.3 Przeciwwskazania

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

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Tętnicze nadciśnienie płucne.

Stosowanie w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca i tętnicze nadciśnienie płucne

Fenfluramina może powodować chorobę zastawek serca i tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów leczonych z powodu zespołu Dravet lub zespołu Lennox-Gastaut (patrz punkt 4.8). Dlatego należy wykonywać kontrolne badania echokardiograficzne.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie echokardiograficzne w celu oceny stanu wyjściowego (patrz punkt 4.3) i wykluczenia choroby zastawek serca lub nadciśnienia płucnego.

Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok. Po przerwaniu leczenia z dowolnego powodu końcowe badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić 3-6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fenfluraminy.

W przypadku stwierdzenia patologicznych zmian zastawki należy rozważyć wcześniejsze wykonanie badania kontrolnego, aby sprawdzić, czy nieprawidłowości się utrzymują. Jeśli w badaniu echokardiograficznym zostaną stwierdzone zmiany patologiczne, zaleca się ocenę we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunku korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia fenfluraminą.

Jeśli leczenie zostanie przerwane z powodu choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca, należy zapewnić odpowiednie monitorowanie i obserwację kontrolną zgodnie z miejscowymi wytycznymi w zakresie leczenia choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Jeśli w badaniu echokardiograficznym pojawiają się przesłanki wskazujące na tętnicze nadciśnienie płucne, należy możliwie jak najszybciej — w okresie do 3 miesięcy — powtórzyć badanie, aby potwierdzić wyniki. Jeśli potwierdzono wynik badania echokardiograficznego sugerujący zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, definiowane jako „prawdopodobieństwo pośrednie” w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS), należy ocenić we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia produktem Fintepla. Jeśli potwierdzony wynik badania echokardiograficznego sugeruje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, zgodnie z wytycznymi ESC i ERS, zaleca się przerwanie leczenia fenfluraminą.

Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 4.8). W przypadku skojarzenia fenfluraminy z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, np. styrypentolem, może wystąpić addytywny wpływ na zmniejszenie łaknienia. Wydaje się, że zmniejszenie masy ciała jest zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia. Należy kontrolować masę ciała pacjenta. U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym bądź żarłocznością psychiczną w wywiadzie należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia fenfluraminą.

Program kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla

Program kontrolowanego dostępu powstał, aby: 1) zapobiegać stosowaniu produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych oraz 2) zapewnić, że przepisujący lek lekarze zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla.

Senność

Fenfluramina może powodować senność.

Inne substancje działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkohol, mogą nasilać wywoływanie senności przez fenfluraminę (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Zachowania i myśli samobójcze

Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe, zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych, które nie obejmowały fenfluraminy, wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań i myśli samobójczych. Nie jest znany mechanizm jego powstawania, ale dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także podczas stosowania fenfluraminy. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, że w razie wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych powinni niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych serotoninergicznych produktów leczniczych, podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić zespół serotoninowy (potencjalnie zagrażający życiu), zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych serotoninergicznych produktów leczniczych (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), produktów leczniczych

wpływających na metabolizm serotoniny (takich jak IMAO) lub leków przeciwpsychotycznych, które mogą wpływać na układy neuroprzekazników serotoninergicznych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, niezdolność) lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

Jeśli jednocześnie przyjmowanie fenfluraminy i innych serotoninergicznych produktów leczniczych, które mogą wpływać na układy serotoninergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i w czasie zwiększania dawki. Jeśli podejrzewany jest zespół serotoninowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Fintepla i (lub) innych serotoninergicznych produktów leczniczych.

Zwiększona częstość napadów padaczkowych

Podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić istotne klinicznie zwiększenie częstości napadów, co może wymagać dostosowania dawki fenfluraminy i (lub) jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych bądź przerwania leczenia fenfluraminą, jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Cyproheptadyna

Cyproheptadyna jest silnym antagonistą receptora serotoninowego, może zatem zmniejszać skuteczność fenfluraminy. Jeśli cyproheptadyna jest stosowana w skojarzeniu z fenfluraminą, należy monitorować pacjentów pod kątem nasilenia napadów. Jeśli fenfluraminę włącza się do leczenia pacjentów przyjmujących cyproheptadynę, to skuteczność fenfluraminy może być zmniejszona.

Jaskra

Fenfluramina może powodować mydriazę i wywołać jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. U pacjentów z nagłym pogorszeniem ostrości wzroku należy przerwać leczenie. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku bólu oka o nieustalonej innej przyczynie.

Wpływ induktorów CYP1A2 i CYP2B6

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 zmniejsza stężenie fenfluraminy w osoczu, co może zmniejszyć skuteczność fenfluraminy (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednocześnie podawanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 z fenfluraminą zostanie uznane za konieczne, należy monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności i można wówczas rozważyć zwiększenie dawki fenfluraminy, pod warunkiem, że nie przekroczy ona dwukrotności maksymalnej dawki dobowej (52 mg/dobę) (patrz punkt 4.2). Jeżeli stosowanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 zostanie przerwane podczas leczenia podtrzymującego fenfluraminą, należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki fenfluraminy do dawki podawanej przed rozpoczęciem stosowania induktora (patrz punkt 4.2).

Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6

Rozpoczęcie jednoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP1A2 lub CYP2D6 może powodować zwiększenie ekspozycji i dlatego też należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych, a u niektórych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP1A2) w stanie stacjonarnym (50 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 2,1 raza oraz C_{max} o 1,2 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,3 raza oraz C_{max} o 1,4 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) w stanie stacjonarnym (30 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 1,8 raza oraz C_{max} o 1,1 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,2 raza oraz C_{max} o 1,3 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sól sodową parahydroksybenzoesu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesu metylu (E 219), które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zawiera on też siarki dwutlenek (E 220), który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Pacjenci z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 12 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera glukozę, która może wpływać szkodliwie na zęby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje farmakodynamiczne z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy zwiększają ryzyko nasilonego działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy. Przykładami takich leków są: inne serotoninerгіczne produkty lecznicze (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), produkty lecznicze wpływające na metabolizm serotoniny (jak IMAO) lub leki przeciwpsychotyczne, które mogą wpływać na układy neuroprzebiegów serotoninerгіcznych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Badania kliniczne

Wpływ styrypentolu w stanie stacjonarnym oraz klobazamu i (lub) walproinianu na fenfluraminę

W ramach badań fazy III podawanie w stanie stacjonarnym fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 17 mg na dobę, jednocześnie ze standardowym schematem leczenia przeciwpadaczkowego, zawierającym styrypentol oraz klobazam i (lub) walproinian, powodowało zwiększenie AUC_{0-24} fenfluraminy o 130% i zmniejszenie AUC_{0-24} norfenfluraminy o 60% w porównaniu z dawkami fenfluraminy wynoszącymi 0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 26 mg na dobę, stosowanymi bez podawania styrypentolu (patrz punkt 4.2).

Wpływ kannabidiolu w stanie stacjonarnym na fenfluraminę

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu powodowało zwiększenie AUC_{0-INF} fenfluraminy o 59% i C_{max} o 10%, oraz zmniejszenie AUC_{0-INF} norfenfluraminy o 22% i C_{max} o 33% w porównaniu z fenfluraminą stosowaną w monoterapii. Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu nie wpływało na farmakokinetykę kannabidiolu w porównaniu ze stosowaniem samego kannabidiolu. W przypadku jednoczesnego podawania fenfluraminy i kannabidiolu nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Wpływ ryfampicyny (silny induktor CYP3A i 2C19 oraz umiarkowany induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 i 2C9), lub silnych induktorów CYP1A2 lub CYP2B6

Ryfampicyna indukuje wiele enzymów CYP, które metabolizują fenfluraminę i norfenfluraminę. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z ryfampicyną w stanie stacjonarnym (600 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 58% oraz C_{max} o 40%, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 50% oraz zwiększenie C_{max} norfenfluraminy o 13%, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii. Zwiększenie dawki fenfluraminy może być konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z ryfampicyną bądź z silnym induktorem CYP1A2 lub CYP2B6 (patrz punkt 4.4).

Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6:

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP1A2) w stanie stacjonarnym (50 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 2,1 raza oraz C_{max} o 1,2 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,3 raza oraz C_{max} o 1,4 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) w stanie stacjonarnym (30 mg raz na dobę) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 1,8 raza oraz C_{max} o 1,1 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,2 raza oraz C_{max} o 1,3 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Badania in vitro

Wpływ fenfluraminy na inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy i pojedynczej dawki skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego nie wpływało na farmakokinetykę styrypentolu, klobazamu, jego N-demetylowanego metabolitu (norklobazamu) ani na farmakokinetykę kwasu walproinowego w porównaniu ze stosowaniem samego skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego.

Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2D6

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może hamować CYP2D6. Stwierdzono, że stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego podawania fenfluraminy. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2D6 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2B6 i CYP3A4

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może indukować CYP2B6 oraz może indukować CYP3A4 w jelitach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2B6 lub CYP3A4 może zmniejszać ich stężenie w osoczu.

Wpływ fenfluraminy na substraty MATE1

W badaniach *in vitro* wykazano, że norfenfluramina (główny i farmakologicznie czynny metabolit) może hamować MATE1 w znaczących klinicznie stężeniach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów MATE1 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania fenfluraminy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku braku toksyczności dla ojca lub matki (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Fintepla w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fenfluramina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenfluraminy/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Fintepla, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie zaobserwowano wpływu fenfluraminy w dawkach klinicznych do 104 mg na dobę na płodność ludzi. Badania na zwierzętach sugerują jednak, że fenfluramina może wpływać na płodność kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fintepla wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać senność i zmęczenie. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą w stanie stwierdzić, czy produkt ma negatywny wpływ na ich zdolność wykonywania tych czynności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (31,9%), zmęczenie (17,6%), biegunka (16,7%) oraz senność (15%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane fenfluraminy zgłaszane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu fenfluraminy do obrotu są wymienione w poniższych tabelach według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie oskrzeli	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe zachowania Agresja Pobudzenie Bezsennaś Zmiany nastroju	Drażliwość

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Ataksja Zmniejszone napięcie mięśni Letarg Napad padaczkowy Stan padaczkowy Drżenie	Zespół serotoninowy
Zaburzenia serca			Choroba zastawek serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Zaparcie Nadmierne wydzielanie śliny Wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet u 34,7% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia (w porównaniu z 7,6% pacjentów otrzymujących placebo), a u około 7,4% pacjentów leczonych fenfluraminą występowało zmniejszenie masy ciała (w porównaniu z 0,8% pacjentów otrzymujących placebo). W badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem dzieci i osób dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta u 28,8% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia w porównaniu z 15,3% pacjentów otrzymujących placebo, a u około 8,1% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło zmniejszenie masy ciała, w porównaniu do 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Wydaje się, że zmniejszone łaknienie oraz zmniejszenie masy ciała są zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia fenfluraminą.

Stan padaczkowy i napady drgawkowe (padaczka, napady klasterowe, zmiana w napadach drgawkowych)

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Dravet zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 1,5% w grupie placebo oraz 5,1% w połączonej grupie fenfluraminy. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 1,0% w grupie placebo oraz 1,5% w grupie fenfluraminy. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu stanu padaczkowego w badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zespołem Dravet, napady drgawkowe zgłaszano rzadziej u pacjentów leczonych fenfluraminą (6,9%) niż u pacjentów przyjmujących placebo (10,6%). Napady padaczkowe uznane za związane ze stosowaniem badanego leku zgłaszano jednak częściej u pacjentów leczonych fenfluraminą niż u pacjentów przyjmujących placebo – 3,7% pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 1,5% pacjentów przyjmujących placebo.

placebo. W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta napady drgawkowe u pacjentów leczonych fenfluraminą były zgłaszane z podobną częstością (9,1%) co u pacjentów otrzymujących placebo (9,2%). Jednak napady drgawkowe uznane za związane z badanym lekiem były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących fenfluraminę niż u pacjentów przyjmujących placebo; 6,1% pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, średnia liczba dni do wystąpienia napadów drgawkowych po rozpoczęciu leczenia wynosiła 44,4 dnia łącznie w grupach przyjmujących fenfluraminę i 36,6 dnia w grupie przyjmującej placebo.

Echokardiograficzna ocena bezpieczeństwa

W ramach badań klinicznych chorób zastawek serca i tętnicze nadciśnienie płucne oceniano na podstawie badania echokardiograficznego u pacjentów z zespołem Dravet i pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. W trakcie zakończonych badań dotyczących obu wskazań u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się choroba zastawek serca ani tętnicze nadciśnienie płucne. Odsetek śladowej i łagodnej niedomykalności zastawki mitralnej i śladowej niedomykalności zastawki aortalnej w połączonych wynikach badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, dotyczących zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta przedstawiono poniżej. Definiuje się je jako niepatologiczne, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)/Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). W zaobserwowanych przypadkach śladowej niedomykalności zastawki mitralnej i aortalnej wyniki były często przemijające.

- Śladowa niedomykalność zastawki mitralnej
 - Połączone grupy przyjmujące fenfluraminę: 18,6% (77/414)
 - Placebo: 13,9% (32/230)
- Łagodna niedomykalność zastawki mitralnej:
 - Połączone grupy przyjmujące fenfluraminę: 0,7% (3/414)
 - Placebo: 0% (0/230)
- Śladowa niedomykalność zastawki aortalnej:
 - Połączone grupy przyjmujące fenfluraminę: 2,4% (10/414)
 - Placebo: 0,9% (2/230)

Niemniej jednak zgłaszano występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego i choroby zastawek serca w związku z przyjmowaniem fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta. Co najmniej w jednym przypadku odnotowano ustąpienie nadciśnienia tętniczego płucnego po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Letarg, senność i zmęczenie (połączenie zmęczenia/astenii/złego samopoczucia/obniżonej aktywności)

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną z udziałem uczestników z zespołem Dravet letarg zgłaszano często – u 9,7% uczestników, a senność i zmęczenie zgłaszano bardzo często, odpowiednio u 13,9% i 19% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie. W badaniu z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta letarg był zgłaszany często u 4,5% uczestników w grupie leczonej fenfluraminą. Zmęczenie i senność były zgłaszane bardzo często odpowiednio u 16,2% i 16,2% uczestników. Większość działań niepożądanych w postaci letargu, senności i zmęczenia/astenii zgłaszano w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia fenfluraminą, a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Przerwanie leczenia z powodu letargu, senności i (lub) zmęczenia/astenii było rzadkie i, w większości przypadków, te działania niepożądane ustępowały lub ulegały poprawie w trakcie leczenia. W badaniach z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Dravet odpowiednio 0,5% i 1,4% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie przerwało leczenie z powodu letargu i senności. W badaniu IV fazy z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta 1,5% uczestników z grupy leczonej fenfluraminą przerwało leczenie z powodu senności.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu III fazy z grupą kontrolną pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta z udziałem dzieci i młodych osób dorosłych biegunka (13,1%) i wymioty (10,6%) były obserwowane częściej w grupach otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie niż w grupie otrzymującej placebo

(odpowiednio 4,1 i 6,1%) w trwającym 14 tygodni okresie zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego. W badaniu IV fazy średni czas do wystąpienia biegunki w połączonych grupach przyjmujących fenfluraminę wynosił 25,4 dnia w porównaniu do 46 dni w grupie przyjmującej placebo, podczas gdy średni czas do wystąpienia wymiotów w połączonych grupach przyjmujących fenfluraminę wynosił 36,7 dnia w porównaniu do 38,2 dnia w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu z grupą kontrolną i badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, biegunkę i zaparcia obserwowano częściej w grupach leczonych większą dawką. Średni czas do wystąpienia biegunki wynosił 215,7 dnia, 95,2 dnia oraz 79,6 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej średnią dawkę $>0 - <0,4$ mg/kg mc. na dobę, $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę oraz $\geq 0,6$ mg/kg, podczas gdy średni czas do wystąpienia zaparcia wynosił 113,0 dni, 173,7 dnia oraz 140,1 dnia w grupie otrzymującej średnią dawkę $>0 - <0,4$ mg/kg mc. na dobę, $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę oraz $\geq 0,6$ mg/kg mc. na dobę.

Nasilenie wszystkich zgłoszonych zdarzeń obejmujących biegunkę i zaparcia było łagodne lub umiarkowane.

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

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skutków klinicznych przedawkowania fenfluraminy i sposobu postępowania w takim przypadku. Po zastosowaniu fenfluraminy w dawkach znacznie większych niż dawki uwzględnione w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie: pobudzenia, senności, splątania, uderzeń gorąca, drżenia (lub dreszcze), gorączki, potliwości, bólu brzucha, hiperwentylacji i rozszerzonych, niereagujących źrenic.

Należy ściśle monitorować parametry życiowe, a w przypadku drgawek, arytmii lub trudności w oddychaniu — zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe. Kod ATC: N03AX26.

Mechanizm działania

Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta jest nieznany.

Skuteczność kliniczna

Zespół Dravet

Dzieci i młodzie dorośli z zespołem Dravet

Skuteczność fenfluraminy u dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (1501, 1502, 1504).

Badanie 1 (N=119) i badanie 3 (N=143) stanowią prospektywne, połączone analizy pierwszych 119 pacjentów włączonych do badania (badanie 1) oraz pozostałych 143 pacjentów włączonych do badania w okresie późniejszym (badanie 3) w ramach dwóch identycznych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, ZX008-1501 i ZX008-1502. Badanie 1501 i badanie 1502 były prowadzone w grupach równoległych, a schemat badania był taki sam: były to wieloośrodkowe, randomizowane badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujące 6-tygodniowy okres początkowy, następnie 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 14-tygodniowy okres leczenia. Do tych badań nie włączono pacjentów, którzy przyjmowali jednocześnie styrypentol. Zakwalifikowani pacjenci byli losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do przyjmowania jednej z dwóch dawek fenfluraminy (0,7 mg/kg mc. na dobę albo 0,2 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę) lub placebo. Średnia (odchylenie standardowe) wieku uczestników wynosiła 9,0 (4,7) lat w przypadku pacjentów włączonych do badania 1 oraz 9,3 (4,7) lat w przypadku pacjentów włączonych do badania 3, zakres wieku wynosił od 2 do 18 lat. Większość pacjentów było w wieku ≥ 6 lat (73,9% w badaniu 1 oraz 74,6% w badaniu 3). U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była wystarczająco kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego z lub bez zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej; najczęściej przyjmowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi ($\geq 25\%$ ogółem) były: walproinian, klobazam, topiramet oraz lewetyracetam.

Tabela 4: Zespół Dravet: wyniki badania 1 i badania 3, dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w okresie leczenia podtrzymującego

	Badanie 1			Badanie 3		
	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
Częstość napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego						
CSF w punkcie początkowym N, Mediana (w okresie 28 dni) (wartość minimalna, wartość maksymalna)	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,6 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1464,0)	48* 13,0 2,7; 2700,7)
CSF na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego N, Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)
Zmniejszenie średniej miesięcznej CSF, skorygowanej względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	49,3% p< 0,0001	65,7% p< 0,0001

	Badanie 1			Badanie 3		
	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego						
Liczba (%) pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej	4 (10,3%)	17 (43,6%) ES ¹ =33,3% RR ² : 4,25	29 (72,5%) ES=62,2% RR: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) ES=37,3% RR: 5,48	33 (68,8%) ES=60,4% RR: 8,25
Liczba (%) pacjentów z $\geq 75\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Ryzyko względne	2 (5,1%)	10 (25,6%) ES=20,5% RR: 5,00	21 (52,5%) ES=47,4% RR: 10,24	2 (4,2%)	9 (19,6%) ES=15,4% RR: 4,70	23 (47,9%) ES=43,7% RR: 11,50
Liczba (%) pacjentów z $\geq 100\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu¹	0 (0%)	6 (15,4%) ES=15,4%	6 (15,0%) ES=15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)
Najdłuższy okres bez napadów podczas okresu dostosowywania dawki oraz leczenia podtrzymującego						
Najdłuższy okres bez napadów (mediana)	9,5 dnia	15,0 dni p=0,035	25,0 dni p<0,001	10,0 dni	18,5 dnia p=0,0002	30,0 dni p<0,0001

¹ Wielkość efektu (ES) (różnica ryzyka) wyliczono jako odsetek między grupą leczenia aktywnego a placebo, ²RR: ryzyko względne

* 49 pacjentów zostało włączonych do badania, ale tylko 48 pacjentom podano leczenie

Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504; N=87) było 2-grupowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 6-tygodniowy okres początkowy, po którym następował 3-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 15-tygodniowy okres leczenia. Kwalifikujący się pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 17 mg na dobę) albo placebo w dodatku do stałego, zgodnego ze standardem postępowania schematu leczenia styrypentolem (oraz klobazamem i (lub) walproinianem), a także ewentualnie dodatkowo innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Średnia (odchylenie standardowe) wieku pacjentów włączonych do badania 2 wynosiła 9,1 (4,80) roku, zakres wynosił 2–19 lat. Większość pacjentów miała ≥ 6 lat (72,4%), a mniejszość stanowili pacjenci w wieku <6 lat (27,6%), płci męskiej (57,5%), rasy białej (59,8%), jeśli podano. U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była właściwie kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego, w tym styrypentolu, z zastosowaniem lub bez zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej. Mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w

okresie 28 dni wynosiła 10,7 oraz 14,0 odpowiednio w grupie placebo i grupie fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę.

Tabela 5: Zespół Dravet: Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie ZX008-1504): wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności w okresie leczenia podtrzymującego

	Badanie 2	
	Placebo + styrypentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol
Częstość napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego		
N w punkcie początkowym	44	43
Mediana	10,7	14,3
(wartość minimalna, wartość maksymalna)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
N na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego	44	42
Mediana	11,4	3,9
(wartość minimalna, wartość maksymalna)	(0,7; 169,3)	(0,0; 518,0)
Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych, w porównaniu z placebo	-	54,9% p<0,001
% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego		
Liczba (%) pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej	4 (9,1%)	23 (54,8%) ES ¹ =45,7 RR ² : 6,02
Liczba (%) pacjentów z $\geq 75\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej	2 (4,5%)	17 (40,5%) ES=36,0% RR: 8,90
Liczba (%) pacjentów z $\geq 100\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej	0 (0%)	2 (4,8%) ES=4,8%
Najdłuższy okres bez napadów podczas okresu dostosowywania dawki oraz leczenia podtrzymującego		
Najdłuższy okres bez napadów (mediana)	13,0 dni	22,0 dni p=0,004

¹ Wielkość efektu (ES; różnica ryzyka) wyliczono jako odsetek między grupą leczenia aktywnego a placebo; RR — ryzyko względne.

Dorośli

Populację uczestników z zespołem Dravet w badaniu 1, badaniu 2 i badaniu 3 stanowiły przede wszystkim dzieci i młodzież, w badaniach uczestniczyło jedynie 11 dorosłych pacjentów w wieku 18–19 lat (3,2%), w związku z tym uzyskano ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w populacji dorosłych z zespołem Dravet.

Dane z badania prowadzonego metodą otwartej próby

Pacjenci z zespołem Dravet uczestniczący w badaniu 1, badaniu 2 i badaniu 3 mogli wziąć udział w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5). Głównym jego celem (przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby) było określenie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy w dawkach 0,2–0,7 mg/kg mc. na dobę, przy czym dawka fenfluraminy mogła być zmieniana w celu optymalizacji leczenia. Przedstawiono dane dla 374 pacjentów uczestniczących w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, otrzymujących fenfluraminę przez okres do 3 lat (mediana okresu leczenia: 824 dni, zakres: 7–1280). Mediana procentowej zmiany od punktu początkowego w zakresie częstości napadów padaczkowych podczas całego okresu badania prowadzonego metodą otwartej próby wyniosła -66,81% (p<0,001). Spośród 375 uczestników badania, 12,8% przerwało udział w badaniu z powodu braku skuteczności, 2,9% z powodu działań niepożądanych, a 5,3% na żądanie lekarza lub rodziny.

Zespół Lennox-Gastaut

Dzieci i osoby dorosłe z zespołem Lennox-Gastaut

Skuteczność fenfluraminy w leczeniu napadów drgawkowych związanych z zespołem Lennox-Gastaut u pacjentów w wieku od 2 do 35 lat oceniano w dwóch randomizowanych, badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 4, część 1). Część 1 uwzględniała dwie niezależnie analizowane grupy, grupę A i grupę B. Grupa A stanowiła pierwotnie analizowaną grupę i obejmowała uczestników z Ameryki Północnej, Europy i Australii, a grupa B obejmowała uczestników z Japonii.

Badanie 4, część 1, grupa A

W ramach pierwszej części badania 4 w grupie A porównywano dawkę fenfluraminy wynoszącą 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=87) oraz 0,2 mg/kg mc. na dobę (N=89) (do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 26 mg) z placebo (N=87). Pacjenci mieli rozpoznany zespół Lennox-Gastaut i napady drgawkowe były u nich niewystarczająco kontrolowane pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego ze stymulacją nerwu błędnego lub bez niej oraz przy zastosowaniu diety ketogenicznej lub bez niej. Badanie obejmowało trwający 4 tygodnie okres początkowy, podczas którego u pacjentów musiało wystąpić co najmniej 8 napadów z upadkiem podczas przyjmowania stabilnego leczenia przeciwpadaczkowego. Do napadów z upadkiem zaliczano: uogólnione napady toniczno-kloniczne, wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne, toniczne, atoniczne lub napady toniczno-atoniczne, które powodowały upadek pacjenta. Po okresie początkowym przeprowadzano randomizację do trwającego 2 tygodnie okresu dostosowywania dawki oraz następującego po nim trwającego 12 tygodni okresu leczenia podtrzymującego, podczas którego pacjenci przyjmowali stałą dawkę fenfluraminy.

W ramach pierwszej części badania 4, 99% pacjentów przyjmowało od 1 do 4 stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych. Najczęściej przyjmowanymi stosowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi (przyjmowanymi przez co najmniej 25% pacjentów) były: klobazam (45,2%), lamotrygina (33,5%) i walproinian (55,9%).

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w pierwszej części badania 4 była procentowa zmiana w stosunku do punktu początkowego w zakresie częstości napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni w trakcie połączonego 14-tygodniowego okresu dostosowywania dawki i leczenia podtrzymującego (tj. w okresie leczenia) w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem od punktu początkowego w okresie 28 dni w porównaniu z grupą przyjmującą placebo oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa (minimalna, duża lub bardzo duża) w ocenie globalnego wrażenia klinicznego - poprawa (CGI-I) na podstawie oceny głównego badacza w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

W pierwszej części badania 4 mediana procentowej zmiany (zmniejszenie) w stosunku do punktu początkowego w zakresie częstości napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni była istotnie większa w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (Tabela 6). Zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem obserwowano w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia fenfluraminą i efekt ten utrzymywał się przez 14-tygodniowy okres leczenia.

Wśród uczestników z ≥ 124 napadami z upadkiem w okresie 28 dni w okresie początkowym, zmniejszenie częstości napadów z upadkiem (ang. drop seizure frequency, DSF) wynosiło -19,98%, 7,37%, -11,21% odpowiednio u uczestników w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, 0,2 mg/kg mc. na dobę i w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 6: Zespół Lennox-Gastaut: badanie 4, część 1, grupa A – główne punkty końcowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności w okresie leczenia podtrzymującego

	Badanie 4, część 1, grupa A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę (N = 87)
Zmiana procentowa w zakresie DSF od OW w trakcie OLP		
DSF -podsumowanie danych statystycznych ^a		
Mediana w OW	53,00	82,00
Mediana w trakcie P	47,33	55,73
Mediana zmiany procentowej od OW w trakcie OLP	-7,28	-27,16
Model nieparametryczny ^b		
wartość p do porównania do placebo	—	0,0018
Szacunkowa wartość HL dla różnicy mediany (A-P)		
Wartość szacunkowa (błąd standardowy)	—	-20 (5,795)
95% CI	—	-31,61, -8,89
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem w zakresie DSF w stosunku do PW (50% wskaźnik odpowiedzi) w trakcie OLP		
$\geq 50\%$ zmniejszenie DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
wartość p versus placebo ^c		0,0044
Odsetek pacjentów z poprawą ^d w ocenie CGI-I przeprowadzanej przez badacza na koniec OLP		
Uczestnicy z wynikiem 1, 2 lub 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
wartość p w porównaniu do placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analiza wariancji; A-P = grupa otrzymująca aktywne leczenie – grupa otrzymująca placebo; OW = okres początkowy; CGI I = Ocena globalnego wrażenia klinicznego – Poprawa; CI = przedział ufności; DSF = częstość napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni; HL = estymator Hodgesa-Lehmanna; Std Err = błąd standardowy; Z + P = okres dostosowywania dawki i okres leczenia podtrzymującego

- a OW, Z + P oraz procentowa zmiana w stosunku do OW w wartościach uzyskiwanych podczas okresu leczenia podtrzymującego dla częstości występowania napadów drgawkowych w okresie 28 dni przedstawiono w oryginalnej skali.
- b Wyniki opierają się na nieparametrycznym modelu ANCOVA model ze stratyfikacją według grupy leczenia (3 poziomy i masy ciała ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) stanowiącymi czynniki, rangą częstości napadów drgawkowych w okresie początkowym jako współzmienną oraz rangą procentowej zmiany częstości napadów w stosunku do okresu początkowego w okresie leczenia (P) jako odpowiedzią.
- c Na podstawie modelu regresji logistycznej obejmującym zmienną katégoryczną odpowiedzi (osiągnięto zmniejszenie w punktach procentowych, tak lub nie), stratyfikację według masy ciała ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) oraz DSF w punkcie początkowym jako współzmienną.
- d Minimalna, duża lub bardzo duża poprawa
- e Na podstawie testu Cochran-Mantela-Haenszela porównującego aktywne leczenie z placebo po skorygowaniu według masy ciała

Mediana procentowego zmniejszenia częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni w stosunku do punktu początkowego dla mniejszej dawki fenfluraminy (0,2 mg/kg mc. na dobę) w okresie leczenia podtrzymującego nie osiągnęła istotności statystycznej w porównaniu do placebo (mediana zmiany pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących dawkę 0,2 mg/kg mc. na dobę a grupą otrzymującą placebo w zmianie % w stosunku do punktu początkowego w okresie leczenia podtrzymującego -11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

Typem napadu drgawkowego z największą medianą procentowej zmiany w stosunku do punktu początkowego w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo były uogólnione napady toniczno-kloniczne (-45,7% w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę [n=38] w porównaniu do 3,7% w grupie otrzymującej placebo [n=38]).

Badanie 4, część 1, grupa B

W badaniu tym porównywano dawkę 0,7 mg/kg mc/ na dobę (N=11) z dawką 0,2 mg/kg mc na dobę (N=11) (do maksymalnej dawki dobowej 26 mg) fenfluraminy z placebo (N=11).

Główny punkt końcowy badania był oceniany tylko na podstawie danych pochodzących z części 1 grupy A ze względu na małą liczebność grupy B.

Wyniki z grupy B potwierdzają korzyści kliniczne stosowania fenfluraminy zgłoszone dla grupy A, w leczeniu wspomagającym napadów drgawkowych z upadkiem w przebiegu zespołu Lennox-Gastauta u uczestników z Japonii.

Tabela 7: Zespół Lennox-Gastauta: Badanie 4, część 1, grupa B – główne punkty końcowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności w okresie leczenia podtrzymującego

	Badanie 4, część 1, grupa B	
	Placebo (N = 11)	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę (N = 11)
Główny punkt końcowy: zmiana procentowa w zakresie DSF od OW w trakcie OLP		
DSF -podsumowanie danych statystycznych ^a		
Mediana w OW	53,00	58,00
Mediana w trakcie OLP	51,90	31,86
Mediana zmiany procentowej od OW w trakcie OLP	-18,18	-45,07
Szacunkowa wartość HL dla różnicy mediany (A-P)		
Wartość szacunkowa (błąd standardowy)		-25,54 (17,000)
95% CI		(-57,57, 9,07)
Główny drugorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem w zakresie DSF w stosunku do PW (50% wskaźnik odpowiedzi) w trakcie OLP		
$\geq 50\%$ zmniejszenie DSF, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = analiza wariancji; A-P = grupa otrzymująca aktywne leczenie – grupa otrzymująca placebo; OW = okres początkowy; DSF = częstość napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni; HL = estymator Hodgesa-Lehmana; Std Err = błąd standardowy; OLP = okres leczenia podtrzymującego

^a OW, OLP oraz procentowa zmiana w stosunku do OW w wartościach uzyskiwanych podczas okresu leczenia podtrzymującego dla częstości występowania napadów drgawkowych w okresie 28 dni przedstawiona w oryginalnej skali.

Dane z okresu prowadzonego metodą otwartej próby

Pacjenci z zespołem Lennox-Gastauta, którzy ukończyli część pierwszą badania 4 (ZX008-1601) mogli wziąć udział w części drugiej, trwającym 52 tygodnie przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby ze zmienną dawką. Głównym celem drugiej części badania 4 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji fenfluraminy w dawkach od 0,2 mg/kg mc. na dobę do 0,7 mg/kg mc. na dobę. Do przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby włączono 279 pacjentów, którzy otrzymywali fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę przez 1 miesiąc, a następnie dawkę dostosowywano w celu optymalizacji leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania 4 prowadzonego metodą otwartej próby są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa fenfluraminy.

Spośród 177 uczestników z zespołem Lennox-Gastauta leczonych fenfluraminą przez ≥ 12 miesięcy, 24,3% otrzymało średnią dawkę dobową wynoszącą od >0 do $<0,4$ mg/kg mc. na dobę, 45,2% otrzymało średnią dawkę dobową fenfluraminy wynoszącą od 0,4 do $<0,6$ mg/kg mc. na dobę, a 30,5% otrzymało średnią dawkę dobową fenfluraminy wynoszącą $\geq 0,6$ mg/kg mc. na dobę.

Najczęstszym powodem przerwania leczenia podczas przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby był brak skuteczności leczenia (58 [20,8%]), zdarzenie niepożądane (15 [5,4%]) oraz wycofanie się uczestnika z badania (17 [6,1%]).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fintepla w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zespołem Dravet (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka

Farmakokinetykę fenfluraminy i norfenfluraminy badano u zdrowych uczestników oraz u dzieci i młodzieży z zespołem Dravet, a także u dzieci i dorosłych pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut.

Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) dla fenfluraminy mieści się w zakresie od 3 do 5 godzin w stanie stacjonarnym. Bezwzględna biodostępność fenfluraminy wynosi około 68%-83%. Nie stwierdzono wpływu pokarmu na farmakokinetykę fenfluraminy lub norfenfluraminy.

W przypadku fenfluraminy C_{max} jest osiągane mniej więcej po 3 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 28,6 ng/ml po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc. oraz 59,3 ng/ml po podaniu dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy. Wartość AUC_{inf} wynosi 673 ng × h/ml oraz 1660 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. W przypadku norfenfluraminy C_{max} jest osiągane mniej więcej po 12 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 11,7 ng/ml oraz 16,1 ng/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. lub 0,7 mg/kg mc. Wartość AUC_{inf} wynosi 798 ng × h/ml oraz około 800 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. C_{max} i AUC_{inf} fenfluraminy wydają się proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. C_{max} i AUC_{inf} norfenfluraminy są w mniejszym stopniu proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. Zwiększenie wartości AUC_{inf} było 0,5-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc. Zwiększenie wartości C_{max} było 0,7-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc.

U dzieci i młodzieży z zespołem Dravet ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24}) po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę wynosi 371 ng*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 222 ng*h/ml w przypadku norfenfluraminy. U dzieci i młodzieży po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę, ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24}) wynosi 1400 ng*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 869 ng*h/ml w przypadku norfenfluraminy. Wartość $C_{max,ss}$ wynosiła 68,6 ng/ml w przypadku fenfluraminy i 37,8 ng/ml w przypadku norfenfluraminy. W przypadku jednoczesnego podawania styrypentolu wartość AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym wynosi 1030 ng*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 139 ng*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,2 mg/kg mc. na dobę; wartość AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym wynosi 3240 ng*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 364 ng*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,35 mg/kg mc. na dobę.

U dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut, którzy otrzymywali fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, podawany dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki dobowej 26 mg fenfluraminy, ogólnoustrojowa ekspozycja w stanie stacjonarnym (C_{max} i AUC_{0-24h}) na fenfluraminę jest średnio nieznacznie mniejsza, lecz nie jest ona uznawana za istotnie różną od ekspozycji u pacjentów z zespołem Dravet.

Okres półtrwania fenfluraminy i norfenfluraminy w osoczu wskazuje, że około 94% stanu stacjonarnego zostanie osiągnięte mniej więcej po 4 dniach w przypadku fenfluraminy i 5 dniach w przypadku norfenfluraminy (4 okresy półtrwania). U zdrowych uczestników współczynnik kumulacji C_{max} wynosi 3,7 razy w przypadku fenfluraminy i 6,4 razy w przypadku norfenfluraminy, a współczynnik kumulacji AUC_{0-24} wynosi 2,6 razy w przypadku fenfluraminy i 3,7 razy w przypadku norfenfluraminy.

Dystrybucja

Fenfluramina wiąże się w 50% z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro*, a stopień wiązania nie zależy od stężenia fenfluraminy. Średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji (V_z/F)

fenfluraminy wynosi 11,9 (16,5%) l/kg mc. po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym uczestnikom.

Metabolizm

Przed eliminacją ponad 75% fenfluraminy jest metabolizowane do norfenfluraminy, głównie przez CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2D6. Norfenfluramina jest następnie deaminowana i utleniana, tworząc nieaktywne metabolity. Stopień, w jakim te nieaktywne metabolity występują w osoczu i moczu, jest nieznany. Udział innych enzymów niż CYP (np. UGT) w metabolizmie norfenfluraminy jest nieznany, ale dane literaturowe wskazują, że norfenfluramina może w znacznym stopniu podlegać glukuronidacji.

Transportery

W warunkach *in vitro* fenfluramina i norfenfluramina nie były substratami glikoproteiny P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ani MATE2-K.

Eliminacja

Większość podanej doustnie dawki fenfluraminy (>90%) jest wydalana z moczem głównie w postaci metabolitu; w kale pozostaje mniej niż 5% dawki. Średnia geometryczna (CV%) klirensu (CL/F) fenfluraminy wynosi 6,9 l/h (29%), a okres półtrwania wynosi 20 godzin po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym osobom. Okres półtrwania norfenfluraminy w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 30 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Polimorfizm genetyczny

Nie zaobserwowano wpływu genotypu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 na PK fenfluraminy i norfenfluraminy.

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja przez nerki jest główną drogą eliminacji fenfluraminy — ponad 90% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci związku macierzystego lub metabolitów. W badaniu porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stwierdzonymi na podstawie szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego wynoszącego < 30 ml/min/1,73m² zgodnie z modyfikacją diety w chorobie nerek) i u zdrowych ochotników C_{max} i AUC_{0-t} fenfluraminy zwiększyły się odpowiednio o 20% i 87% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek. Te zwiększenia ekspozycji na fenfluraminę nie są klinicznie istotne. U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano niewielkie i nieistotne zmiany AUC_{0-t} i C_{max} norfenfluraminy. Nie zaleca się zmiany dawki produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki. W przypadku występowania działań niepożądanych konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc., u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha), wartość AUC_{0-t} fenfluraminy zwiększyła się o 95% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, o 113% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 185% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w odniesieniu do odpowiednich uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Zwiększenie C_{max} fenfluraminy mieściło się w zakresie od 19% do 29% w przypadku zaburzeń wątroby. U uczestników z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja ogólnoustrojowa na norfenfluraminę nieznacznie zwiększyła się o maksymalnie 18% (AUC_{0-t}) lub zmniejszyła się maksymalnie o 45% (C_{max}). U uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania fenfluraminy w fazie eliminacji z osocza

zwiększył się odpowiednio do 34,5 godziny; 41,1 godziny i 54,6 godziny w porównaniu do 22,8 godziny u uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Odpowiadający mu średni okres półtrwania norfenfluraminy w fazie eliminacji z osocza wynosił odpowiednio 54,0 godziny; 72,5 godziny i 69,0 godzin, w porównaniu do 30,2 godziny u uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Uważa się, że różnice w ekspozycji w łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby nie są klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby należy zmniejszyć dawkę fenfluraminy [informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów można znaleźć w punkcie 4.2., Dawkowanie i sposób podawania].

Retrospektywna analiza ekspozycji na fenfluraminę i norfenfluraminę w stanie stacjonarnym w badaniu 2, w Kohorcie 2 (n=12) nie wykazała istotnych klinicznie zmian w przypadku braku lub obecności stabilnych dawek styrypentolu u pacjentów z zespołem Dravet w badaniach trzeciej fazy, których zaliczono do grupy pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (AspAT/AlAT i BILI $\leq$ GGN).

Nie zaleca się stosowania fenfluraminy u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych styrypentolem.

Masa ciała

Klirens leku i ekspozycja PK w przypadku fenfluraminy i norfenfluraminy pozostają spójne w szerokim zakresie wartości BMI (12,3–35 kg/m²).

Płeć

Farmakokinetyka fenfluraminy i norfenfluraminy była spójna u osób płci męskiej i żeńskiej.

Rasa

Ocena była ograniczona z powodu małej wielkości próby uczestników rasy innej niż biała, więc nie można wyciągnąć wniosków o wpływie rasy na farmakokinetykę. Polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących fenfluraminę jest podobny u wszystkich ras — różni się jedynie częstością występowania. W związku z tym, choć średnia ekspozycja może nieznacznie różnić się w zależności od rasy, oczekuje się, że zakres wartości ekspozycji będzie zbliżony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu wydzielania z mlekiem szczurom podawano doustnie radioznakowaną deksfenfluraminę w dawce 1,2 mg/kg mc. i w ciągu 24 godzin po podaniu pobierano próbki osocza oraz mleka. Po upływie 2 godzin od podania w mleku stwierdzano obecność zarówno deksfenfluraminy, jak i nordeksfenfluraminy, których stężenia zmniejszały się w 24-godzinym okresie. Po upływie 24 godzin w mleku nie stwierdzano obecności deksfenfluraminy. Po upływie 24 godzin nordeksfenfluramina występowała w niewielkim stężeniu. Stosunek radioaktywności mleko:osocze wynosił 9 ± 2 po 2 godzinach oraz 5 ± 1 po 24 godzinach. Na podstawie porównania masy ciała dawka równoważna u ludzi (0,2 mg/kg mc. deksfenfluraminy) jest mniejsza od maksymalnej zalecanej u ludzi dawki fenfluraminy.

Reprodukcja i rozwój

Fenfluramina i norfenfluramina przenikały przez łożysko u ciężarnych samic szczurów i królików. Stężenie w osoczu było większe u płodów szczurów niż u matek, podczas gdy stężenie w osoczu u królików było porównywalne między matkami a płodami; jednak wpływ na płody ludzkie nie jest znany.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększoną częstość występowania zewnętrznych oraz szkieletowych wad rozwojowych w przypadku zastosowania dużych dawek i w związku z toksycznością dla matek. Nie stwierdzono

nieprawidłowości u płodów po narażeniu co najmniej pięciokrotnie większym od wartości stężenia w osoczu (AUC) u ludzi przyjmujących maksymalne terapeutyczne dawki fenfluraminy.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u królików nie stwierdzono żadnych zewnętrznych, narządowych ani szkieletowych wad ani zaburzeń związanych ze stosowaniem fenfluraminy, jednak zaobserwowano zwiększoną częstość utraty ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, co następowało w przypadku wszystkich dawek, wtórnie do wystąpienia toksyczności fenfluraminy dla matek (zmniejszenie masy ciała i zmniejszone pobieranie pokarmu). Zaobserwowano dodatkowe objawy kliniczne: rozszerzenie źrenic, zwiększoną częstość oddechu i drżenie. Wartości stężenia w osoczu (AUC) u królików były mniejsze niż u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej, terapeutycznej dawki fenfluraminy.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów w przypadku dużych dawek toksyczność matczyzna wiązała się ze zwiększoną częstością poronień. Potwierdzono brak negatywnego wpływu w pokoleniach F0 i F1 w przypadku ekspozycji na pięciokrotnie wyższe wartości stężenia w osoczu (AUC) niż u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej terapeutycznej dawki fenfluraminy.

Fenfluramina nie wpływa na wydajność reprodukcyjną [lub] płodność samców szczurów. U samic szczurów, zaobserwowano zmniejszenie wskaźnika płodności (definiowanego jako odsetek kryć skutkujących ciążą) przy dawkach toksycznych dla matek korelujące z zmniejszoną ilością ciałek żółtych, znacząco zmniejszoną liczbą miejsc zagnieżdżenia oraz wyższym odsetkiem utraty ciąży przed i po zagnieżdżeniu zarodka.

Nie zaobserwowano wpływu na wskaźnik płodności przy ekspozycji na stężenia w osoczu (AUC) niemalże równoważne do tych u ludzi po zastosowaniu maksymalnej zalecanej terapeutycznej dawki fenfluraminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E 215)

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E 219)

Sukraloza (E 955)

Hydroksyetyloceluloza (E 1525)

Monosodu fosforan (E 339)

Disodu fosforan (E 339)

Aromat wiśniowy w proszku:

Guma arabska (E 414)

Glukoza (z kukurydzy)

Etylu benzoesan

Naturalne preparaty aromatyzujące

Naturalne substancje aromatyzujące

Substancje aromatyzujące

Maltodekstryna (z kukurydzy)

Siarki dwutlenek (E 220)

Potasu cytrynian (E 332)

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Fintepla jest dostarczany w białej butelce wykonanej z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), wyposażonej w zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i z elementem plombującym, umieszczonej w pudełku tekturowym wraz z wciskany adapterem do butelki wykonany z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) oraz strzykawkami doustnymi wykonanymi z polipropylenu (PP)/HDPE. Dołączoną do opakowania strzykawkę doustną należy używać do podawania przepisanej dawki.

Zawartość opakowania:

Butelka zawierająca 60 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
Butelka zawierająca 120 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
Butelka zawierająca 250 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
Butelka zawierająca 360 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Umieszczanie adaptera do butelki

Po pierwszym otwarciu butelki należy umieścić w niej adapter.

Umyć i wysuszyć ręce.

Wyjąć adapter z opakowania.

Postawić butelkę na płaskiej, twardej powierzchni.

Otworzyć butelkę.

Mocno przytrzymać butelkę.

Umieścić adapter dokładnie nad otworem w górnej części butelki.

Włożyć adapter do butelki, popychając go wewnętrzną częścią dłoni.

Adapter powinien przylegać do górnej części butelki.

Nie należy wyjmować adaptera po każdym zastosowaniu.

Butelkę z założonym adapterem można zamknąć zakrętką.

Czyszczenie strzykawki

Wyjąć tłok ze strzykawki, aby wypłukać każdą część. Nie należy używać detergentów do czyszczenia strzykawki i tłoka.

Po każdym użyciu przepłukać strzykawkę doustną zimną wodą i pozostawić do wyschnięcia.

Przepłukać wnętrze strzykawki oraz tłok.

Nie należy myć strzykawki i tłoka w zmywarce.

Aby wyczyścić strzykawkę, można kilka razy zassać do niej zimną wodę za pomocą tłoka i ją wypuścić.

Przed kolejnym użyciem strzykawka i tłok powinny być całkowicie suche.

Zgłębniki pokarmowe

Produkt Fintepla roztwór doustny jest zgodny z większością dojelitowych zgłębników pokarmowych.

Aby przepłukać zgłębник, należy napełnić wodą strzykawkę użytą do podania dawki i wypłukać zgłębник. Czynność powtórzyć trzykrotnie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Millmount Healthcare Ltd,
Millmount Site, Block 7,
City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
K32 YD60,
Irlandia

lub

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgium

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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 leczniczego 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.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Fintepla w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi ustalić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych i programu kontrolowanego dostępu, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i inne aspekty związane z programem.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Fintepla jest wprowadzony do obrotu, zostanie wdrożony **program kontrolowanego dostępu**, zapobiegający stosowaniu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych, ponieważ wiadomo, że w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Ponadto program kontrolowanego dostępu należy wdrożyć, aby zapewnić, że lekarze przepisujący produkt leczniczy zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla ze względu na istotne zidentyfikowane ryzyko choroby zastawek serca i tętniczego nadciśnienia płucnego.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Fintepla został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej, którzy mogą przepisywać produkt, wiedzą o programie kontrolowanego dostępu i otrzymali pakiet materiałów szkoleniowych zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL);
- poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej.

Materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej (**poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej**) powinny zawierać opis następujących zagrożeń:

- choroby zastawek serca;
- tętniczego nadciśnienia płucnego;
- stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała.

Poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- krótkie informacje o wcześniejszym stosowaniu fenfluraminy i wycofaniu jej z obrotu ze względu na ryzyko choroby zastawek serca i tętniczego nadciśnienia płucnego;
- przypadki choroby zastawek serca (VHD) i tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) zidentyfikowane na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu przy dawkach stosowanych w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut;
- podkreślenie — przez przekazanie lekarzom odpowiednich informacji przed przepisaniem leku — że należy bezwzględnie przestrzegać obecnie zarejestrowanego wskazania i ograniczenia dostępu do produktu;
- informowanie lekarzy o warunkach programu kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla (ustalonych na poziomie krajowym);
- instrukcje dotyczące wykrywania, monitorowania i (lub) właściwego leczenia choroby zastawek serca i tętniczego nadciśnienia płucnego związanych z fenfluraminą;
- poradę zachęcającą pacjentów/opiekunów do włączania pacjentów do badania rejestrowego dotyczącego fenfluraminy w celu zbierania danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania.

Materiały edukacyjne dla pacjentów i (lub) opiekunów powinny zawierać opis następujących zagrożeń:

- choroby zastawek serca;
- tętniczego nadciśnienia płucnego.

Poradnik dla pacjenta/opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- informacje o znaczeniu okresowej kontroli czynności serca;
- informacje szkoleniowe dotyczące wykrywania oraz właściwego leczenia choroby zastawek serca i tętniczego nadciśnienia płucnego związanych z fenfluraminą;
- zachętę do przystąpienia do badania rejestrowego dotyczącego fenfluraminy w celu zbierania

danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie rejestrowe dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu Fintepla Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić obserwacyjne badanie rejestrowe w celu przedstawienia danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania fenfluraminy w rutynowej praktyce, skupiające się szczególnie na scharakteryzowaniu i ilościowym określeniu istotnego zidentyfikowanego ryzyka choroby zastawek serca i tętniczego nadciśnienia płucnego (cel główny) oraz zahamowaniu wzrostu (cel drugorzędowy). Ponadto dane dotyczące częstości przeprowadzania kontrolnych badań echokardiograficznych pomogą ocenić skuteczność działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.	Końcowy raport z badania: 1. kwartał 2034 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Zewnętrzne pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny
fenfluramina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci 2,5 mg fenfluraminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: E 215, E 219, aromat wiśniowy (glukoza, E 220)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór doustny

Butelka zawierająca 60 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 120 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 250 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 360 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

EXP

Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Data pierwszego otwarcia butelki __ / __ / ____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1491/001 roztwór doustny 60 ml
EU/1/20/1491/002 roztwór doustny 120 ml
EU/1/20/1491/003 roztwór doustny 250 ml
EU/1/20/1491/004 roztwór doustny 360 ml

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Fintepla

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 ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny
fenfluramina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci 2,5 mg fenfluraminy chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: E 215, E 219, aromat wiśniowy (glukoza, E 220)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór doustny

Butelka zawierająca 60 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 120 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 250 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 360 ml, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**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

EXP

Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Data pierwszego otwarcia butelki __ / __ / __

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1491/001 roztwór doustny 60 ml
EU/1/20/1491/002 roztwór doustny 120 ml
EU/1/20/1491/003 roztwór doustny 250 ml
EU/1/20/1491/004 roztwór doustny 360 ml

13. NUMER SERII

Lot

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

Fintepla

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny fenfluramina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, 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, farmaceuty lub pielęgniarki.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fintepla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem przez pacjenta leku Fintepla
3. Jak przyjmować lek Fintepla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fintepla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lek Fintepla zawiera substancję czynną fenfluraminę.

Lek Fintepla jest stosowany jako leczenie wspomagające w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów w wieku od 2 lat, chorujących na padaczkę nazywaną zespołem Dravet albo na padaczkę nazywaną zespołem Lennox-Gastaut. Lek pomaga zmniejszyć liczbę i nasilenie napadów padaczkowych.

Nie wiadomo w pełni, jak działa lek Fintepla. Podejrzewa się jednak, że zwiększa on w mózgu aktywność naturalnej substancji zwanej serotoniną oraz aktywność receptora sigma 1, co może zmniejszać napady padaczkowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem przez pacjenta leku Fintepla

Kiedy nie przyjmować leku Fintepla:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenfluraminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma problemy z sercem, takie jak choroba zastawek lub tętnicze nadciśnienie płucne (wysokie ciśnienie w tętnicach płucnych);
- jeśli pacjent przyjmował w ciągu ostatnich 2 tygodni leki stosowane w leczeniu depresji nazywane inhibitorami monoaminooksydazy.

Nie należy przyjmować leku Fintepla w żadnej z powyższych sytuacji. W przypadku wątpliwości należy przed przyjęciem leku Fintepla zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fintepla należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w następujących przypadkach:

- jeśli pacjent ma jaskrę;
- jeśli pacjent ma myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie;
- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie cyproheptadyna, który jest stosowany w leczeniu alergii lub w celu poprawy apetytu.
- jeśli u pacjenta wystąpiła zwiększona częstość napadów padaczkowych.
- jeśli u pacjenta wystąpiła zwiększona senność.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), przed przyjęciem leku Fintepla należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Testy i badania kontrolne

Zanim pacjent rozpocznie przyjmowanie leku Fintepla, lekarz musi wykonać badanie echokardiograficzne (tzw. echo) serca. Sprawdzą one, czy zastawki serca pracują prawidłowo i czy ciśnienie w tętnicy łączącej serce oraz płuca nie jest zbyt wysokie. Po rozpoczęciu przyjmowania leku Fintepla kontrolne badanie echokardiograficzne będzie wykonywane co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie raz w roku. W przypadku przerwania leczenia badanie echokardiograficzne należy powtórzyć 3-6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie lekarz będzie sprawdzał także masę ciała pacjenta, ponieważ lek Fintepla może spowodować zmniejszenie masy ciała lub zmniejszenie apetytu.

Zespół serotoninowy

Przed przyjęciem leku Fintepla należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać stężenie serotoniny w mózgu. Wynika to z tego, że przyjmowanie tych leków i leku Fintepla może powodować zespół serotoninowy, który jest stanem zagrażającym życiu. Do leków, które mogą zwiększać stężenie serotoniny, należą:

- tryptany (takie jak sumatryptan) — stosowane w leczeniu migreny;
- leki z grupy IMAO — stosowane w leczeniu depresji;
- leki z grupy SSRI lub SNRI — stosowane w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych.

Należy zwracać uwagę na objawy zespołu serotoninowego, które obejmują:

- pobudzenie, widzenie nieistniejących rzeczy (omamy) lub omdlenie;
- problemy z sercem i krążeniem, takie jak szybkie bicie serca, zwiększenie i zmniejszenie ciśnienia krwi, wysoka temperatura ciała, potliwość;
- drganie mięśni i brak koordynacji;
- nudności, wymioty i biegunkę.

W przypadku zauważenia któregoś z powyższych ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast poinformować lekarza.

Lek Fintepla a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z tego, że lek Fintepla może wpływać na sposób działania innych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Fintepla.

Fintepla może wywołać senność, która w przypadku przyjmowania innych leków (np. przeciwdepresyjnych) czy spożywania alkoholu jednocześnie z lekiem Fintepla może być bardziej nasiloną.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu przez pacjenta obecnie lub ostatnio bądź planowaniu przyjmowania następujących leków:

- styrypentolu, leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki leku Fintepla;
- tryptanów, leków z grupy IMAO, SNRI lub SSRI — patrz powyższy punkt „Zespół serotoninowy”;
- karbamazepiny, prymidonu, ryfampicyny, fenobarbitalu i innych barbituranów, fenytoiny i efawireny, ponieważ może być konieczne zwiększenie dawki leku Fintepla.
- klobazamu, walproinianu i kannabidiolu, które są lekami stosowanymi w leczeniu padaczki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy porozmawiać z lekarzem o zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podejmowaniu takich aktywności jak jazda na rowerze lub uprawianiu innych sportów, ponieważ lek ten może powodować senność lub uczucie zmęczenia.

Lek Fintepla zawiera sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu (E 219)

Mogą one powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Lek Fintepla zawiera siarki dwutlenek (E 220)

Rzadko może on powodować reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Lek Fintepla zawiera glukozę

Może wpływać szkodliwie na zęby.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Fintepla zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 12 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Fintepla

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka obliczy objętość dawki do maksymalnej zalecanej dawki za pomocą następującego wzoru:

Masa ciała (kg) x dawka zależna od masy ciała (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml dawki przyjmowanej **dwa razy na dobę**

Wyliczoną dawkę należy zawsze zaokrąglić w górę lub w dół do najbliższej wartości na podziałce, stosując standardowe zasady zaokrąglania. Na przykład dla pacjenta, który potrzebuje dawki 2,15 ml, zastosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 2,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 3 ml można odmierzyć tylko 2,1 ml lub 2,2 ml. Analogicznie, objętość 1,13 ml należy zaokrąglić w dół do dostępnej objętości 1,1 ml. Dla pacjenta, który potrzebuje dawki 3,15 ml, zastosowaną objętość należy zaokrąglić w górę do 3,2 ml, ponieważ za pomocą strzykawki o pojemności 6 ml można odmierzyć tylko 3,0 ml lub 3,2 ml. Analogicznie, objętość 4,25 ml należy zaokrąglić w dół do dostępnej objętości 4,2 ml.

Poniższej tabeli należy używać wyłącznie do sprawdzenia obliczonej objętości dawki. Tabela 1 **nie zastępuje** wymogu obliczenia objętości dawki dla danego pacjenta.

Tabela 1: Zakres objętości dawek w ml do sprawdzenia obliczeń

	Podawanie leku bez równoczesnego STP*			Podawanie leku równocześnie z STP**	
Zakres masy ciała	Dawka początkowa	Dzień 7.-13.	Dzień 14. i kolejne	Dawka początkowa	Dzień 7. i kolejne
	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,1 mg/kg mc. dwa razy na dobę	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę
3-5 kg	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml	0,5-0,8 ml	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml
5-7 kg	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml	0,8-1,1 ml	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml
7-10 kg	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml	1,1-1,6 ml	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml
10-15 kg	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml	1,6-2,4 ml	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml
15-20 kg	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml	2,4-3,2 ml	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml
20-30 kg	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml	3,2-4,8 ml	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml
30-38 kg	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml	4,8-6 ml (dawka maksymalna)	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml
38-43 kg	1,7-2 ml	3,4-4 ml	6 ml (dawka maksymalna)	1,7-2 ml	3,4-4 ml (dawka maksymalna)
43-55 kg	2-2,5 ml	4-5 ml	6 ml (dawka maksymalna)	2-2,5 ml	4 ml (dawka maksymalna)
55-65 kg	2,5-3 ml	5-6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	2,5-3 ml	4 ml (dawka maksymalna)
65-86 kg	3-4 ml	6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	3-4 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)
86-130 kg	4-6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	6 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)	4 ml (dawka maksymalna)

*Podawanie bez równoczesnego STP (styrypentolu): dawka maksymalna 13 mg dwa razy na dobę odpowiada 6 ml dwa razy na dobę.

**Podawanie z równoczesnym STP (styrypentolem): dawka maksymalna 8,6 mg dwa razy na dobę odpowiada 4 ml dwa razy na dobę.

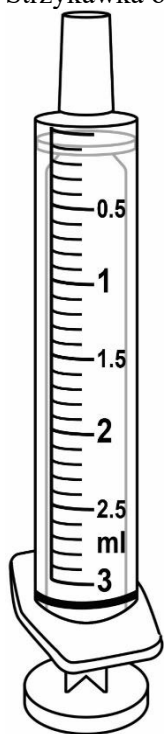
Jaką ilość leku przyjmować

- Pacjent zostanie poinformowany o tym, ile mililitrów leku przyjąć na każdą dawkę.
- Lek należy przyjmować dwa razy na dobę.
- Lekarz rozpocznie leczenie od małej dawki, która następnie może być stopniowo zwiększana, w zależności od skuteczności działania leku i reakcji na leczenie.
- Maksymalna możliwa do przyjęcia dawka to 6 ml dwa razy na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje styrypentol, maksymalna możliwa do przyjęcia dawka to 4 ml dwa razy na dobę.
- Nie należy przekraczać zalecanej dawki, ponieważ może to spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

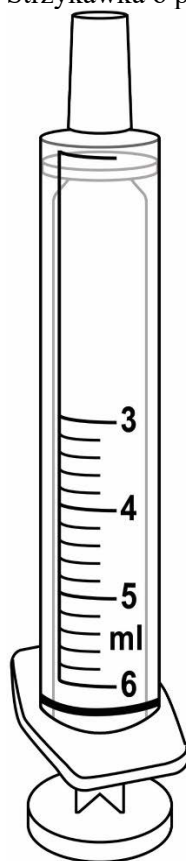
Jak przyjmować lek

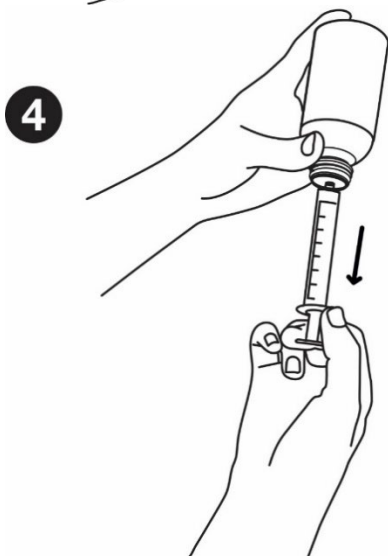
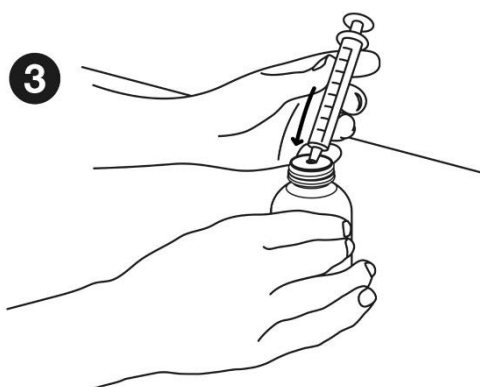
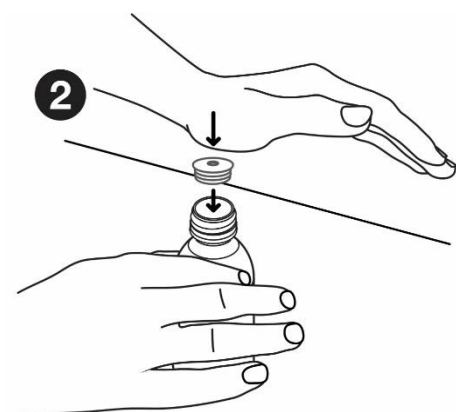
- Lek należy przyjmować doustnie.
- Lek można przyjmować z jedzeniem lub pomiędzy posiłkami.
- Lek Fintepla roztwór doustny jest zgodny z dietą ketogeniczną.
- Lek ma postać ciekłą. Do odmierzania dawki należy używać strzykawek doustnych, jak opisano poniżej.
- Zieloną strzykawkę o pojemności 3 ml należy stosować w przypadku dawek do 3 ml.
- Fioletową strzykawkę o pojemności 6 ml należy stosować w przypadku dawek od 3,2 do 6 ml.
- Lek Fintepla roztwór doustny jest zgodny z większością dojelitowych zgłębników pokarmowych.
- Aby przepłukać zgłębnik, należy napęlić wodą strzykawkę użytą do podania dawki i wypłukać zgłębnik. Czynność powtórzyć trzykrotnie.

Strzykawka o pojemności 3 ml — zielona



Strzykawka o pojemności 6 ml — fioletowa





Na pudełku tekturowym zapisać datę pierwszego otwarcia butelki.

Po pierwszym otwarciu butelki należy założyć adapter do butelki. Poniżej podano instrukcje, jak to zrobić.

Umieszczanie adaptera w butelce:

Po pierwszym otwarciu butelki należy umieścić w niej adapter.

Umyć i wysuszyć ręce.

Wyjąć adapter z opakowania.

Postawić butelkę na płaskiej, twardej powierzchni.

Otworzyć butelkę.

Mocno przytrzymać butelkę.

Umieścić adapter dokładnie nad otworem w górnej części butelki.

Włożyć adapter do butelki, popychając go wewnętrzną częścią dłoni; adapter powinien przylegać do górnej części butelki.

Po zastosowaniu leku zostawić adapter w butelce.

Butelkę z adapterem zamknąć zakrętką.

Przyjmowanie leku:

Przed odmierzeniem dawki upewnić się, że tłok strzykawki doustnej jest całkowicie wciśnięty.

Butelkę z lekiem trzymać mocno na płaskiej, twardej powierzchni.

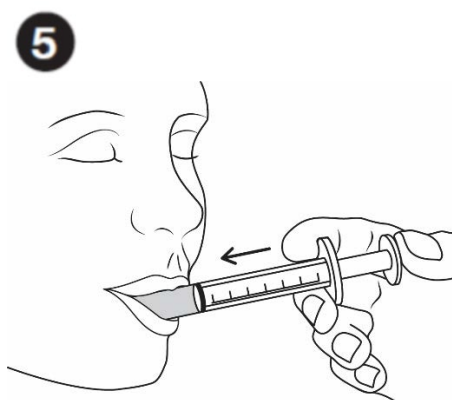
Wprowadzać końcówkę strzykawki doustnej do adaptera do momentu, gdy nie będzie można wepchnąć jej głębiej.

Przytrzymując jednocześnie butelkę i strzykawkę doustną, odwrócić butelkę do góry dnem.

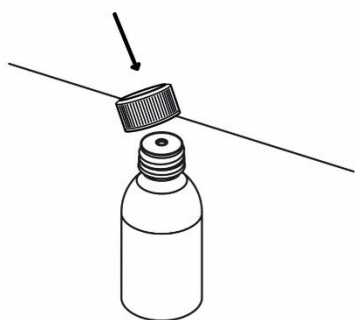
Powoli pociągnąć tłok, aby pobrać właściwą dawkę.

Przytrzymując jednocześnie butelkę i strzykawkę doustną, odwrócić je.

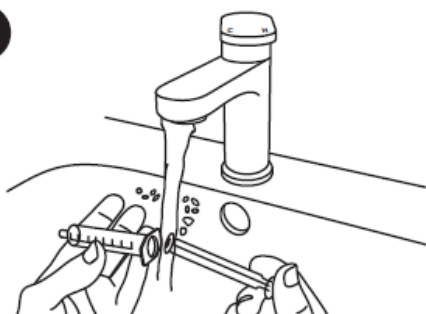
Mocno trzymając butelkę, delikatnie wysunąć strzykawkę doustną z adaptera.



6



7



Przyłożyć końcówkę strzykawki doustnej do wewnętrznej ściany policzka. Delikatnie wciskać tłok, aż będzie całkowicie wciśnięty. W końcówce strzykawki zostanie niewielka ilość leku. Jest to normalne zjawisko.

Nie podawać leku do tylnej części gardła, ponieważ może to spowodować zakrztuszenie.

Nałożyć zakrętkę na butelkę i zakręcać do momentu, gdy zakrętka przestanie się obracać. Adapter należy zawsze zostawić w butelce.

Czyszczenie strzykawki:

Po każdym użyciu przepłukać strzykawkę doustną zimną wodą i pozostawić do wyschnięcia.

Przepłukać wnętrze strzykawki oraz tłok. Aby wyczyścić strzykawkę, można kilka razy zassać do niej za pomocą tłoka zimną wodę i ją wypuścić.

Można wyjąć tłok ze strzykawki, aby wypłukać każdą część. Nie należy używać detergentu do czyszczenia strzykawki i tłoka. Nie należy myć strzykawki i tłoka w zmywarce.

Przed kolejnym użyciem strzykawka i tłok powinny być całkowicie suche.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fintepla

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub do szpitala. Należy zabrać ze sobą butelkę z lekiem. Mogą wystąpić następujące objawy: pobudzenie, senność lub splątanie, zaczerwienienie lub uczucie gorąca, drżenie i potliwość.

Pominięcie przyjęcia leku Fintepla

- Pominiętą dawkę należy przyjąć od razu po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Fintepla

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Fintepla bez skonsultowania się z lekarzem. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania tego leku, zaleci stopniowe, codzienne zmniejszanie dawki.

Powolne zmniejszanie dawki zmniejszy ryzyko wystąpienia napadu i stanu padaczkowego.

Po 3 do 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku Fintepla należy wykonać badanie echokardiograficzne.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszony apetyt;
- senność;
- biegunka;
- zmęczenie.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie oskrzeli;
- nietypowe zachowanie;
- nagłe zmiany nastroju;
- agresja;
- pobudzenie;
- bezsenność;
- drżenie dłoni, rąk lub nóg;
- problemy z koordynacją ruchów, chodzeniem i równowagą;
- zmniejszone napięcie mięśni;
- napady padaczkowe;
- długotrwałe napady padaczkowe (stan padaczkowy);
- letarg;
- zmniejszenie masy ciała;
- zaparcia;
- zwiększone wydzielanie śliny;
- wymioty;
- wysypka;
- zmniejszone stężenie cukru we krwi;
- zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- drażliwość;
- zespół serotoninowy;
- wysokie ciśnienie krwi w tętnicach płuc (tętnicze nadciśnienie płucne);
- choroba zastawek serca.

W przypadku wystąpienia któregoś z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 Fintepla

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
- Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.
- Jeśli strzykawka została zgubiona lub uszkodzona bądź nie jest możliwe odczytanie z niej oznaczeń objętości dawki, należy użyć kolejnej strzykawki doustnej dołączonej do opakowania lub zwrócić się do farmaceuty.
- 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 Fintepla

Substancją czynną leku jest fenfluramina. 1 ml roztworu doustnego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci 2,5 mg fenfluraminy chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

- Sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E 215)
- Sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E 219)
- Sukraloza (E 955)
- Hydroksyetyloceluloza (E 1525)
- Monosodu fosforan (E 339)
- Disodu fosforan (E 339)
- Aromat wiśniowy w proszku:
 - o Guma arabska (E 414)
 - o Glukoza (z kukurydzy)
 - o Etylu benzoesan
 - o Naturalne preparaty aromatyzujące
 - o Naturalne substancje aromatyzujące
 - o Substancje aromatyzujące
 - o Maltodekstryna (z kukurydzy)
 - o Siarki dwutlenek (E 220)
- Potasu cytrynian (E 332)
- Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
- Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Fintepla i co zawiera opakowanie

- Lek Fintepla roztwór doustny ma postać przejrzystej, bezbarwnej, nieznacznie lepkiej cieczy o smaku wiśniowym.
- Roztwór dostarczany jest w białej butelce z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, wyposażoną w element plombujący.
- Zawartość pudełka tekturowego:
 - o Butelka zawierająca 60 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
 - o Butelka zawierająca 120 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
 - o Butelka zawierająca 250 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

- o Butelka zawierająca 360 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
- Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgia

Wytwórca

Millmount Healthcare Ltd,
Millmount Site, Block 7,
City North Business Campus,
Stamullen,
Co. Meath,
K32 YD60,
Irlandia

lub

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgium

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

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43-(0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S Tel: + 46 / (0) 40 294 900

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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://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 fenfluraminy, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zidentyfikowano nowe, potwierdzone przypadki choroby zastawek serca (ang. Valvular Heart Disease, VHD) i tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. Pulmonary Arterial Hypertension, PAH), które mogą być związane ze stosowaniem fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut. VHD i PAH stanowią istotne ryzyka związane ze stosowaniem fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut. Biorąc pod uwagę serotonergiczną stymulację tkanki zastawek serca jako prawdopodobny mechanizm działania, znany związek między VHD/PAH, a większymi dawkami fenfluraminy stosowanymi jako lek hamujący apetyt oraz pierwszy potwierdzony przypadek choroby zastawek serca u dziecka leczonego mniejszymi dawkami fenfluraminy (6,6 mg/dobę) z powodu zespołu Dravet, zidentyfikowany w ostatnim raporcie PSUR, PRAC uważa, że identyfikacja kolejnych potwierdzonych przypadków VHD, a także PAH, które mogą być związane ze stosowaniem fenfluraminy, uzasadnia aktualizację druków informacyjnych produktu leczniczego, aby zapewnić lekarzom najbardziej aktualne dowody na temat tego istotnego ryzyka.

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

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.