

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fintepla 2,2 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 2,2 mg фенфлурамин (под формата на фенфлурамин хидрохлорид).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Глюкоза (царевична): 0,627 mg/ml

Натриев етилпарахидроксибензоат (E 215): 0,23 mg/ml

Натриев метилпарахидроксибензоат (E 219): 2,3 mg/ml

Серен диоксид (E 220): 0,000009 mg/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистра, безцветна, леко вискозна течност с pH 5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Fintepla е показан за лечение на пристъпи, свързани със синдрома на Dravet и синдрома на Lennox-Gastaut, като допълваща терапия към други антиепилептични лекарства при пациенти на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Fintepla трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари с опит в лечението на епилепсия.

Fintepla се предписва и отпуска по програмата за контролиран достъп на Fintepla (вж. точка 4.4).

Дозировка

Педиатрична (деца на възраст 2 години и по-големи) и възрастна популация

Таблица 1. Препоръки за дозиране при синдром на Dravet

	без стирипентол	със стирипентол
Начална доза – първа седмица	0,1 mg/kg, приемана два пъти дневно (0,2 mg/kg/ден)	
Ден 7 – втора седмица*	0,2 mg/kg два пъти дневно (0,4 mg/kg/ден)	Поддържаща доза 0,2 mg/kg два пъти дневно (0,4 mg/kg/ден)
Ден 14 – Допълнително титриране според случая *	0,35 mg/kg два пъти дневно (0,7 mg/kg/ден)	Неприложимо
Максимална препоръчителна доза	26 mg (13 mg два пъти дневно, т.е. 6,0 ml два пъти дневно)	17 mg (8,6 mg два пъти дневно, т.е. 4,0 ml два пъти дневно)

* За пациенти, които понасят фенфлурамин и за които се налага допълнително намаляване на пристъпите. За пациенти, при които се налага по-бързо титриране, дозата може да бъде повишавана на всеки 4 дни.

Ако изчислената доза е 3,0 ml или по-малко, трябва да се използва зелената спринцовка с обем 3 ml.

Ако изчислената доза е над 3,0 ml, трябва да се използва лилавата спринцовка с обем 6 ml. Изчислената доза трябва да се закръгли до най-близкото деление.

Таблица 2. Препоръки за дозиране при синдром на Lennox-Gastaut

Начална доза – първа седмица	0,1 mg/kg, приемана два пъти дневно (0,2 mg/kg/ден)
Ден 7 – втора седмица**	0,2 mg/kg два пъти дневно (0,4 mg/kg/ден)
Ден 14 – поддържаща доза**	0,35 mg/kg два пъти дневно (0,7 mg/kg/ден)
Максимална препоръчителна доза	26 mg (13 mg два пъти дневно, т.е. 6,0 ml два пъти дневно)

** Дозата трябва да бъде повишена според поносимостта на пациента към препоръчителната поддържаща доза (т.е. Ден 14).

Ако изчислената доза е 3,0 ml или по-малко, трябва да се използва зелената спринцовка с обем 3 ml.

Ако изчислената доза е над 3,0 ml, трябва да се използва лилавата спринцовка с обем 6 ml. Изчислената доза трябва да се закръгли до най-близкото деление.

Прекратяване на лечението

При спиране на лечението дозата трябва да се намалява постепенно. Както при всички антиепилептични лекарства, внезапното прекратяване трябва да се избягва, ако е възможно, за да се сведе до минимум рискът от увеличаване на честота на пристъпите и епилептичен статус.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Обикновено не се препоръчва коригиране на дозата, когато Fintepla се прилага на пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане, обаче може да се обмисли по-бавно титриране. Ако се съобщават нежелани реакции, може да се наложи намаляване на дозата. (вж. точка 5.2) Fintepla не е проучван при пациенти с бъбречно заболяване в терминален стадий. Не е известно дали фенфлурамин или неговият активен метаболит, норфенфлурамин, подлежат на диализа.

Няма конкретни клинични данни за употребата на Fintepla със стирипентол при пациенти с нарушена бъбречна функция. Поради това Fintepla не се препоръчва за употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция, лекувани със стирипентол.

Пациенти с чернодробно увреждане

Обикновено не се препоръчва коригиране на дозата, когато Fintepla се прилага без стирипентол при пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), които не получават едновременно стирипентол, максималната доза е 0,2 mg/kg два пъти дневно, а максималната обща дневна доза е 17 mg.

Клиничните данни за едновременната употреба на Fintepla със стирипентол при пациенти с леко нарушена чернодробна функция са ограничени (вж. точка 5.2).

Може да се обмисли по-бавно титриране при пациенти с чернодробно увреждане. Ако се съобщават нежелани реакции, може да се наложи намаляване на дозата. (вж. точка 5.2)

Няма клинични данни за едновременната употреба на Fintepla със стирипентол при пациенти със средно или тежко нарушена чернодробна функция. Поради това Fintepla не се препоръчва за употреба при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, лекувани със стирипентол.

Старческа възраст

Липсват данни относно употребата на Fintepla при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Fintepla при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Fintepla трябва да се прилага перорално.

Fintepla може да се приема със или без храна.

Fintepla е съвместим с достъпни в търговската мрежа стомашни и назогастрални сонди (вж. точка 6.6).

Fintepla съдържа много малко количество смилатели въглехидрати и е съвместим с кетогенна диета.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Болест на аортната или митралната клапа.

Белодробна артериална хипертония.

Приложение в рамките на 14 дни след прием на инхибитори на моноаминоксидазата поради повишен риск от серотонинов синдром.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Болест на аортната или митралната клапа и белодробна артериална хипертония

Поради съобщените случаи на клапна сърдечна болест, които е възможно да са причинени от фенфлурамин в по-високи дози, използвани за лечение на затлъстяване при възрастни, трябва да се извърши проследяване на състоянието на сърцето чрез ехокардиография. Пациенти с клапна сърдечна болест или белодробна артериална хипертония са изключени от контролираните клинични проучвания на фенфлурамин за лечение на синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut. Не е наблюдавано развитие на клапна сърдечна болест по време на тези проучвания.

Преди започване на лечението на пациентите трябва да се направи ехокардиограма, за да се установи изходното ниво преди началото на лечението (вж. точка 4.3) и да се изключи съществуването на клапна сърдечна болест или белодробна хипертония от преди.

Ехокардиографското проследяване трябва да се провежда на всеки 6 месеца през първите 2 години и впоследствие веднъж годишно. Ако ехокардиограмата показва патологични промени в клапите, трябва да се обмисли следващата ехокардиограма да се направи в по-ранен срок, за да се прецени дали увреждането е персистиращо. Ако се наблюдават патологични промени в ехокардиограмата, се препоръчва да се оцени съотношението полза/риск от продължаване на лечението с фенфлурамин заедно с предписващия лекар, болногледача и кардиолога.

Ако лечението бъде спряно поради болест на аортната или митралната клапа, трябва да се осигури подходящо наблюдение и проследяване в съответствие с местните насоки за лечение на болест на аортната или митралната клапа.

Съобщава се, че при употреба в по-високи дози за лечение на затлъстяване при възрастни, фенфлурамин е свързан с развитие на белодробна артериална хипертония. В клиничната програма не са наблюдавани случаи на белодробна артериална хипертония, но поради ниската честота на това заболяване опитът от клинични изпитвания с фенфлурамин не е достатъчен, за да се определи дали фенфлурамин повишава риска от белодробна артериална хипертония при пациенти със синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut.

Ако находките от ехокардиограмата предполагат наличие на белодробна артериална хипертония, трябва да се извърши повторна ехокардиография, колкото е възможно по-скоро в рамките на 3 месеца, за да се потвърдят тези находки. Ако находките от ехокардиограмата потвърдят повишена вероятност за белодробна артериална хипертония, определена като „средна вероятност“, съгласно указанията на Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology, ESC) и Европейското дружество по респираторни заболявания (European Respiratory Society, ERS) от 2015 г., тогава трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението с Fintepla от предписващия лекар, болногледача и кардиолога. Ако находките от ехокардиограмата, след потвърждаването им, предполагат с висока вероятност наличие на белодробна артериална хипертония, както е определено в указанията на ESC и ERS от 2015 г., се препоръчва лечението с фенфлурамин да бъде спряно.

Намален апетит и загуба на тегло

Употребата на фенфлурамин може да доведе до намаляване на апетита и загуба на тегло (вж. точка 4.8). Комбинирането на фенфлурамин с други антиепилептични лекарства, например стирипентол, може да има адитивен ефект върху намаляването на апетита. Изглежда, че намаляването на теглото е свързано с дозата. При повечето пациенти покачването на теглото се възобновява с течение на времето в хода на лечението. Теглото на пациента трябва да се наблюдава. Преди започване на лечение с фенфлурамин трябва да се извърши оценка на съотношението полза/риск при пациенти с анамнеза за нервна анорексия или нервна булимия.

Програма за контролиран достъп на Fintepla

Създадена е програма за контролиран достъп, която да: 1) предотвратява употребата извън одобреното показание за контрол на теглото при пациенти със затлъстяване и 2) потвърждава, че предписващите лекари са информирани за необходимостта от периодично проследяване на състоянието на сърцето при пациентите, приемащи Fintepla.

Сънливост

Фенфлурамин може да причини сънливост.

Други депресанти на централната нервна система, включително алкохол, могат да потенцират сънливостта, причинена от фенфлурамин (вж. точка 4.5 и 4.7).

Суицидно поведение и мисли за самоубийство

Съобщава се за суицидно поведение и мисли за самоубийство при пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства при някои показания. Метаанализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания с антиепилептични лекарства, които не включват фенфлурамин, показва леко повишен риск от суицидно поведение и мисли за самоубийство. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск и при фенфлурамин. Пациентите и болногледачите трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци на суицидно поведение и мисли за самоубийство.

Серотонинов синдром

Както при други серотонинергични средства, при лечението с фенфлурамин може да се появи серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо заболяване, особено при съпътстваща употреба с други серотонинергични средства (вкл. SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти или триптани); заедно със средства, които влияят на метаболизма на серотонина, например MAOI; или с антипсихотици, които могат да засегнат серотонинергичната невротрансмитерна система (вж. точка 4.3 и 4.5).

Симптомите на серотониновия синдром могат да включват промени в психичното състояние (напр. възбуда, халюцинации, кома), автономна нестабилност (напр. тахикардия, нестабилно кръвно налягане, хипертермия), невромускулни нарушения (напр. хиперрефлексия, нарушена координация) и/или стомашно-чревни симптоми (напр. гадене, повръщане, диария).

Ако се налага съпътстващо лечение с фенфлурамин и други серотонинергични средства, които могат да засегнат серотонинергичната система, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено при започване на лечението и увеличаване на дозата.

Повишена честота на пристъпите

Както при други антиепилептични лекарства, по време на лечението с фенфлурамин може да се наблюдава клинично значимо повишение в честотата на пристъпите, което може да наложи

корекция на дозата фенфлурамин и/или съпътстваща употреба с антиепилептични лекарства или прекратяване на фенфлурамин, ако съотношението полза/риск е отрицателно.

Ципрохептадин

Ципрохептадин е мощен антагонист на серотониновите рецептори и поради това може да намали ефикасността на фенфлурамин. Ако ципрохептадин се добавя към лечение с фенфлурамин, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за влошаване на пристъпите. Ако лечението с фенфлурамин се започне при пациенти, приемащи ципрохептадин, ефикасността на фенфлурамин може да бъде намалена.

Глаукома

Фенфлурамин може да причини мидриаза и да предизвика бързо развитие на закритоъгълна глаукома. Лечението при пациенти с остро намаляване на зрителната острота трябва да бъде спряно. Следва да се обмисли спиране на приема, ако има болка в очите и не може да се определи друга причина.

Ефект на индуктори на CYP1A2 и CYP2B6

Съпътстващо приложение със силни индуктори на CYP1A2 или индуктори на CYP2B6 ще намали плазмените концентрации на фенфлурамин, което може да понижи ефикасността на фенфлурамин (вж. точка 4.5). Ако съпътстващо приложение на силен индуктор на CYP1A2 или CYP2B6 заедно с фенфлурамин се счита за необходимо, пациентът трябва да бъде наблюдаван за намалена ефикасност и може да се обмисли увеличаване на дозата на фенфлурамин, ако тя не превишава двукратно максималната дневна доза (52 mg/ден) (вж. точка 4.2). Ако силен индуктор на CYP1A2 или CYP2B6 бъде прекратен по време на поддържащото лечение с фенфлурамин, трябва да се обмисли постепенно понижаване на дозата на фенфлурамин до достигане на дозата, която е била прилагана преди започването на индуктора (вж. точка 4.2).

Ефект на инхибитори на CYP1A2 или CYP2D6

Започването на съпътстващо лечение със силен инхибитор на CYP1A2 или CYP2D6 може да доведе до по-висока експозиция и поради това трябва да се следи за нежелани събития, като може да се наложи намаляване на дозата при някои пациенти.

Съпътстващото приложение на единична доза 0,35 mg/kg фенфлурамин с флувоксамин (силен инхибитор на CYP1A2) в стационарно състояние (50 mg веднъж дневно) при здрави доброволци повишава AUC_{0-t} на фенфлурамин 2,1-кратно и C_{max} 1,2-кратно и понижава AUC_{0-t} на норфенфлурамин 1,3-кратно и C_{max} 1,4-кратно в сравнение със самостоятелното приложение на фенфлурамин.

Съпътстващото приложение на единична доза 0,35 mg/kg фенфлурамин с пароксетин (силен инхибитор на CYP2D6) в стационарно състояние (30 mg вденъж дневно) при здрави доброволци повишава AUC_{0-t} на фенфлурамин 1,8-кратно и C_{max} 1,1-кратно, и понижава AUC_{0-t} на норфенфлурамин 1,2-кратно и C_{max} 1,3-кратно в сравнение със самостоятелното приложение на фенфлурамин.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натриев етилпарахидроксибензоат (E 215) и натриев метилпарахидроксибензоат (E 219), които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Съдържа също серен диоксид (E 220), който в редки случаи може да причини тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм.

Пациенти с рядка глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на максималната дневна доза 12 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа глюкоза, която може да увреди зъбите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Фармакодинамичните взаимодействия с други депресанти на централната нервна система увеличават риска от силно потискане на централната нервна система. Примери за такива депресанти са други серотонинергични средства (вкл. SSRI, SNRI, трициклични антидепресанти или триптани); средства, които забавят метаболизма на серотонина, например MAOI; или антипсихотици, които могат да засегнат серотонинергичната невротрансмитерна система (вж. точка 4.3 и 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Клинични проучвания

Ефект на стирипентол плюс клобазам и/или валпроат в стационарно състояние върху фенфлурамин

Във фаза 3 проучвания, при стационарно състояние, съпътстващото приложение на фенфлурамин 0,2 mg/kg два пъти дневно (0,4 mg/kg/ден), максимум 17 mg/дневно, със стандартна схема на прилагане на антиепилептичните лекарства стирипентол плюс клобазам и/или валпроат, води до 130 % увеличение на AUC₀₋₂₄ на фенфлурамин и 60 % намаление на AUC₀₋₂₄, на норфенфлурамин, в сравнение с приложение на фенфлурамин 0,35 mg/kg два пъти дневно (0,7 mg/kg/ден), максимум 26 mg/ден, без стирипентол (вж. точка 4.2).

Ефект на канабидиола в стационарно състояние върху фенфлурамин

Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg с многократни дози канабидиол увеличава AUC_{0-INF} на фенфлурамин с 59 %, а C_{max} с 10 %, и намалява AUC_{0-INF} на норфенфлурамин с 22 % и C_{max} с 33 %, в сравнение с фенфлурамин, прилаган самостоятелно. Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg с многократни дози канабидиол не повлиява фармакокинетиката на канабидиол в сравнение със самостоятелното приложение на канабидиол. Не е необходима корекция на дозата, когато фенфлурамин се прилага едновременно с канабидиол.

Ефект на рифампицин (силен индуктор на CYP3A и 2C19 и умерен индуктор на CYP1A2, 2B6, 2C8 и 2C9) или силни индуктори на CYP1A2 или CYP2B6

Рифампицин индуцира множество CYP ензими, които метаболизират фенфлурамин и норфенфлурамин. Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg с рифампицин в стационарно състояние (600 mg веднъж дневно) при здрави доброволци намалява AUC_{0-t} на фенфлурамин с 58% и C_{max} с 40%, намалява AUC_{0-t} на норфенфлурамин с 50 % и увеличава C_{max} на норфенфлурамин с 13%, в сравнение със самостоятелното приложение на фенфлурамин. Може да се наложи увеличаване на дозата фенфлурамин при съпътстващо приложение с *рифампицин* или силен индуктор на CYP1A2 или CYP2B6 (вж. точка 4.4).

Ефект на инхибитори на CYP1A2 или CYP2D6

Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg с флувоксамин (силен инхибитор на CYP1A2) в стационарно състояние (50 mg веднъж дневно) при здрави доброволци увеличава AUC_{0-t} на фенфлурамин 2,1-кратно и C_{max} 1,2-кратно и намалява AUC_{0-t}

на норфенфлурамин 1,3-кратно и C_{max} 1,4-кратно в сравнение със самостоятелното приложение на фенфлурамин.

Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg с пароксетин (силен инхибитор на CYP2D6) в стационарно състояние (30 mg веднъж дневно) при здрави доброволци увеличава AUC_{0-t} на фенфлурамин 1,8-кратно и C_{max} 1,1-кратно и намалява AUC_{0-t} на норфенфлурамин 1,2-кратно и C_{max} 1,3-кратно в сравнение със самостоятелното приложение на фенфлурамин.

In vitro проучвания

Ефект на фенфлурамин върху други лекарствени продукти

Съпътстващото приложение на единична доза фенфлурамин 0,7 mg/kg с единична доза от комбинацията стирипентол, клобазам и валпроева киселина, не повлиява фармакокинетиката на стирипентол, нито фармакокинетиката на клобазам или неговия N-диметил-метаболит норклобазам, нито фармакокинетиката на валпроева киселина, в сравнение със самостоятелното приложение на комбинацията от стирипентол, клобазам и валпроева.

Ефект на фенфлурамин върху субстрати на CYP2D6

In vitro проучвания показват, че фенфлурамин може да инхибира CYP2D6. Съобщава се, че концентрациите на дезипрамин в стационарно състояние нарастват приблизително 2-кратно при съпътстващото приложение с фенфлурамин. Съпътстващото приложение на фенфлурамин със субстрати на CYP2D6 може да увеличи плазмените им концентрации.

Ефект на фенфлурамин върху субстрати на CYP2B6 и CYP3A4

In vitro проучвания показват, че фенфлурамин може да индуцира CYP2B6 и да индуцира CYP3A4 в тънките черва. Съпътстващото приложение на фенфлурамин със субстрати на CYP2B6 или субстрати на CYP3A4 може да намали плазмените им концентрации.

Ефект на фенфлурамин върху субстрати на MATE1

In vitro проучвания показват, че норфенфлурамин (основен и фармакологично активен метаболит) може да инхибира MATE1 в клинично значими концентрации. Съпътстващото приложение на фенфлурамин със субстрати на MATE1 може да повиши плазмените им концентрации.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на фенфлурамин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност при липсата на токсичност за бащата или майката (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Fintepla по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали фенфлурамин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на фенфлурамин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Fintepla, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти на фенфлурамин върху човешкия фертилитет до клинични дози от 104 mg/ден. Същевременно въз основа на проучвания върху животни се допуска, че Fintepla може да повлияе върху фертилитета при жени (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fintepla повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да предизвика сънливост и умора. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато не получат достатъчно опит, за да преценят дали продуктът се отразява неблагоприятно на способностите им (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност при синдром на Dravet

Най-често съобщаваните нежелани реакции са намален апетит (44,2 %), диария (30,8 %), пирексия (25,6 %), умора (25,6 %), инфекции на горните дихателни пътища (20,5 %), летаргия (17,5 %), сънливост (15,4 %) и бронхит (11,6 %).

Резюме на профила на безопасност при синдром на Lennox-Gastaut

Най-често съобщаваните нежелани реакции са намален апетит (35,6 %), умора (18,4 %), сънливост (17,2 %), повръщане (13,5 %) и диария (12,6 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при фенфлурамин в плацебо-контролирани клинични проучвания, са изброени в таблиците по-долу по системо-органи класове и честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$) или чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$).

Таблица 3. Нежелани реакции при синдром на Dravet

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Бронхит Инфекции на горните дихателни пътища	Инфекция на ухото
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	
Психични нарушения		Променено поведение Раздразнителност
Нарушения на нервната система	Летаргия Сънливост Епилептичен статус Тремор	
Стомашно-чревни нарушения	Запек Диария Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Умора	
Изследвания	Понижени нива на кръвна захар Ехокардиограма, показваща отклонения (следи от регургитация) Понижаване на телесното тегло	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	

Таблица 4. Нежелани реакции при синдром на Lennox-Gastaut

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Бронхит Грип Среден отит Пневмония
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	
Нарушения на нервната система	Сънливост	Пристъп Епилептичен статус Летаргия Тремор
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане	Запек Хиперсаливация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	
Изследвания		Повишен пролактин в кръвта Понижаване на телесното тегло

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане
---	--	--------

Описание на избрани нежелани реакции

Намален апетит и загуба на тегло

Фенфлурамин може да причини намален апетит и загуба на тегло. В контролираните изпитвания при деца и млади хора със синдром на Dravet 34,4 % от участниците, лекувани с фенфлурамин, имат намален апетит като нежелана реакция в сравнение с 8,3 % от пациентите в плацебо групата, а приблизително 18,9 % от участниците, лекувани с фенфлурамин, имат намаляване на теглото ≥ 7 % спрямо изходното тегло в сравнение с 2,4 % от участниците в плацебо групата. В контролираните клинични изпитвания при деца и възрастни със синдром на Lennox-Gastaut 35,6 % от участниците, лекувани с фенфлурамин, имат намален апетит като нежелана реакция в сравнение с 10,3 % от участниците в плацебо групата, а приблизително 8,0 % от участниците, лекувани с фенфлурамин, имат намаляване на теглото ≥ 7 % спрямо изходното тегло в сравнение с 0 % от участниците в плацебо групата. Изглежда, че намаляването на апетита и теглото са свързани с дозата. При повечето участници се възобновява покачването на теглото в хода на лечението с фенфлурамин.

Епилептичен статус и пристъпи

В клиничните изпитвания фаза 3 при синдром на Dravet наблюдаваната честота на епилептичен статус е 2,4 % в плацебо групата и 6,6 % в комбинираната група на лечение с фенфлурамин. В клиничното изпитване фаза 3 при синдром на Lennox-Gastaut (LGS) наблюдаваната честота на епилептичен статус е 1,1 % в плацебо групата и 3,4 % в групата на лечение с фенфлурамин. Няма съобщения за преустановяване на лечението поради епилептичен статус в клиничните изпитвания фаза 3 при синдром на Dravet и LGS.

В контролираните изпитвания при участници със синдром на Dravet съобщенията за пристъпи като нежелани реакции са по-чести при участниците, лекувани с фенфлурамин, в сравнение с плацебо групата - при 4,1 % от участниците, лекувани с фенфлурамин в сравнение с 2,3 % от участниците в плацебо групата. В изпитването при LGS съобщенията за пристъпи са с подобна честота при участниците, лекувани с фенфлурамин (6,8 %) и участниците в плацебо групата (6,9 %). Все пак съобщенията за пристъпи, оценени като свързани с изпитваното лекарство, са по-чести при участниците, лекувани с фенфлурамин, отколкото при участниците в плацебо групата – 6,3 % от участниците, лекувани с фенфлурамин в сравнение с 1,1 % от участниците в плацебо групата.

Средният брой дни до появата на случаите на пристъп в изпитването фаза 3 при LGS след започване на лечение е 26,3 дни в групата на лечение с фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден, 31,3 дни в групата на лечение с фенфлурамин 0,8 mg/kg/ден и 31,3 дни в плацебо групата.

Ехокардиографски оценки на безопасността при клапна регургитация

Клапната сърдечна болест и белодробната артериална хипертония са оценени в плацебо-контролираните и откритите продължения на проучванията чрез ехокардиография при 341 участници със синдром на Dravet и 263 участници със синдром на Lennox-Gastaut. Нито един участници не развива клапна сърдечна болест или белодробна артериална хипертония в плацебо-контролираните проучвания или по време на откритите продължения на проучванията при експозиция до 3 години. В двойнослепите проучвания при синдром на Dravet се съобщава за следи от митрална регургитация при 17,9 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден (n=7/39), 23,3 % в групата на фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден (n=10/43), 22,5 % в групата на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (n=9/40) и 9,5 % в плацебо групата (n=8/84). Лека митрална клапна регургитация се съобщава при 2,3 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден (n=1/43). Следи от аортна клапна регургитация се съобщава при 7,9 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (n=3/40). В двойносляпото проучване при синдром на Lennox-Gastaut следи от митрална клапна регургитация се съобщава при 14,8 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден (n=13/89), 17,6 % в групата

на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (n=15/87) и 22,1 % в плацебо групата (n=19/87). Лека митрална клапна регургитация се съобщава при 1,1 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (n=1/87). Следи от аортна клапна регургитация се съобщава при 5,6 % от участниците в групата на фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден (n=5/89) и 2,3 % в плацебо групата (n=2/87). Един 11-годишен пациент в групата на фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден е с прояви на лека аортна клапна регургитация. Не са наблюдавани аномалии в клапната морфология и след диагностична оценка чрез трансезофагеална ехокардиограма, оценката за находката е снижена до „липсва“. Следи от митрална регургитация и лека митрална регургитация и следи от аортна регургитация не са патологични находки, както е определено в указанията на ESC и ERS от 2015 г. Там където се наблюдава митрална или аортна регургитация, резултатите често са преходни.

Летаргия, сънливост и умора

В контролираните изпитвания при участници със синдром на Dravet летаргия, сънливост и умора/астения се съобщават много често съответно при 13,9 %; 10,7 % и 15,6 % в групите на лечение с фенфлурамин, комбинирано. В контролираното проучване при синдром на Lennox-Gastaut летаргия се съобщава често при 4 % от участниците. Умора/астения и сънливост се съобщават много често съответно при 18,8 % и 13,6 % от участниците. Повечето случаи на летаргия, сънливост и/или умора/астения като нежелани реакции са съобщени през първите 2 седмици от лечението с фенфлурамин и са леки или умерени по тежест. Преустановяването на лечението поради летаргия, сънливост и умора/астения е рядко и в повечето случаи тези нежелани реакции отзвучават или настъпва подобрение при продължаване на лечението. В контролираните изпитвания при синдром на Dravet 0,8 % и 1,6 % от участниците в комбинираните групи на лечение с фенфлурамин са преустановили лечението съответно поради летаргия и сънливост. В проучването при LGS 1,7 % от участниците в групата на лечение с фенфлурамин са преустановили лечението поради сънливост.

Стомашино-чревни нарушения

В контролираното изпитване фаза 3 при LGS при деца и млади хора диария (11,9 %) и повръщане (10,8 %) се наблюдават по-често в комбинираните групи на лечение с фенфлурамин, отколкото в плацебо групата (съответно 4,6 % и 5,7 %) по време на 14-седмичните периоди на титриране и поддържане. Средното време до поява на диария в групите на фенфлурамин е 25,0 и 26,1 дни съответно в групите на 0,2 mg/kg/ден и 0,8 mg/kg/ден спрямо 46,0 дни в плацебо групата, докато средното време до поява на повръщане в групите на фенфлурамин е 29,8 и 29,1 дни съответно в групите на 0,2 mg/kg/ден и 0,8 mg/kg/ден спрямо 42,8 дни в плацебо групата.

В контролираното открито изпитване при LGS диария и запек се наблюдават по-често в групите на по-висока доза. Средното време до поява на диария е 215,7 дни, 95,2 дни и 79,6 дни съответно в групите на средна дневна доза > 0 - < 0,4 mg/kg/ден, 0,4 - < 0,6 mg/kg/ден и $\geq 0,6$ mg/kg/ден, докато средното време до поява на запек е 113,0 дни, 173,7 дни и 140,1 дни съответно в групите на средна дневна доза > 0 - < 0,4 mg/kg/ден, 0,4 - < 0,6 mg/kg/ден и $\geq 0,6$ mg/kg/ден.

Всички съобщени събития на диария и запек са леки или умерени по тежест.

Нарушения, свързани с инфекции и инфестации

В контролираното изпитване фаза 3 при LGS при деца и млади хора инфекция на горните дихателни пътища (7,4 %) се наблюдава по-често в комбинираните групи на лечение с фенфлурамин, отколкото в плацебо групата (3,4 %) по време на 14-седмичните периоди на титриране и поддържане. Средното време до поява на инфекция на горните дихателни пътища в групите на лечение с фенфлурамин е 42,9 дни и 40,8 дни съответно в групите на 0,2 mg/kg/ден и 0,8 mg/kg/ден спрямо 46,7 дни в плацебо групата.

По-голяма честота на инфекции се съобщава в рамото на активно лечение във възрастовата група между 2-6 години в контролираното проучване при LGS. Комбинираните случаи на инфекции на горните дихателни пътища (включващи стрептококов фарингит, фаринготонзилит, ринит, синусит и вирусна инфекция на горните дихателни пътища) се

съобщават най-често при 14,2 % от участниците в групата на лечение с фенфлурамин. Бронхит (2,3 %), грип (2,3 %), среден отит (1,1 %) и пневмония (2,3 %) се съобщават често. Повечето от тези инфекции се съобщават при двама или повече участници в групата на лечение с фенфлурамин и не се съобщават в плацебо групата. В контролираното открито изпитване при LGS назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, вирусен гастроентерит и пневмония се наблюдават по-често в групите на по-висока доза. Средното време до появата на тези събития е 6,0–155,1 дни, 107,1–212,5 дни и 155,7–320,7 дни съответно в групите на средна дневна доза > 0- < 0,4 mg/kg/ден, 0,4- < 0,6 mg/kg/ден и ≥ 0,6 mg/kg/ден.

Всички съобщени събития на назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и вирусен гастроентерит са леки до умерени по тежест. Два случая на тежка пневмония са съобщени в групата на средна дневна доза 0,4- < 0,6 mg/kg/дневно по време на откритата част на изпитването.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съобщени са само ограничени данни относно клиничните ефекти и лечението при предозиране с фенфлурамин. При дози на фенфлурамин, които са много по-високи от прилаганите в програмата за клинични изпитвания, се съобщава за възбуда, сънливост, обърканост, зачервяване, тремор (или втрисане), повишена температура, изпотяване, коремна болка, хипервентилация и разширени нереактивни зеници.

Жизнените функции трябва да се наблюдават внимателно и да се прилага поддържащо лечение в случай на конвулсии, аритмии или дихателни затруднения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, други антиепилептици; АТС код: N03AX26

Механизъм на действие

Фенфлурамин е средство, което освобождава серотонин и по този начин стимулира множество подвидове на 5-НТ рецепторите чрез освобождаването на серотонин. Фенфлурамин може да намали пристъпите, като действа като агонист на специфични серотонинови рецептори в мозъка, включително 5-НТ1D, 5-НТ2A и 5-НТ2C рецептори, а също и като въздейства върху сигма-1 рецептора. Точният механизъм на действие на фенфлурамин при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut не е известен.

Клинична ефикасност

Синдром на Dravet

Деца и млади хора със синдром на Dravet

Ефективността на фенфлурамин при деца и млади хора със синдром на Dravet е оценена в две рандомизирани, многоцентрови, плацебо-контролирани проучвания.

Проучване 1 (N = 119) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово, плацебо-контролирано проучване с 3 рамена, състоящо се от 6-седмичен изходен период,

последван от 2-седмичен период на титриране и 12-седмичен период на поддържане за общо 14 седмици на лечение. Пациентите, отговарящи на условията, са рандомизирани 1:1:1 на една от две дози фенфлурамин (0,7 mg/kg/ден или 0,2 mg/kg/ден, максимум 26 mg/дневно) или плацебо. Средната възраст (стандартно отклонение) на участниците, включени в Проучване 1, е 9,0 (4,7) години, с диапазон от 2 до 18 години. По-голямата част от участниците са на възраст ≥ 6 години (73,9 %), а по-малката част < 6 години (26,1 %), от мъжки пол (53,8 %) и с бял цвят на кожата (82,4 %). Всички включени участници са недостатъчно контролирани с поне едно антиепилептично лекарство, със или без стимулация на вагуса и/или кетогенна диета. При включване в проучването участниците са приемали между едно и пет антиепилептични лекарства. Най-често използваните съпътстващо прилагани антиепилептични лекарства (≥ 25 % като цяло) са валпроат (59,6 %), клобазам (58,8 %) и топирамат (25,2 %). В Проучване 1 средната изходна честота на конвулсивни пристъпи на 28 дни е съответно 34,0, 17,5 и 21,2 в плацебо, фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден и фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден групите.

Проучване 2 (с предишно наименование 1504) (N = 87) е многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелногрупово, плацебо-контролирано проучване с 2 рамена, състоящо се от 6-седмичен изходен период, последван от 3-седмичен период на титриране и 12-седмичен период на поддържане за общо 15 седмици на лечение. Пациентите, отговарящи на условията, са рандомизирани 1:1 на фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден (максимум 17 mg/дневно) или плацебо, като допълнение към техния установен стандарт за лечение със стирипентол (плюс клобазам и/или валпроат) и вероятно други антиепилептични лекарства. Средната възраст (стандартно отклонение) на участниците, включени в Проучване 2, е 9,1 (4,80) години, с диапазон от 2 до 19 години. По-голямата част от участниците са на възраст ≥ 6 години (72,4 %), а по-малката част < 6 години (27,6 %), от мъжки пол (57,5 %) и с бял цвят на кожата (59,8 %), ако това е съобщено. Всички включени участници са недостатъчно контролирани с поне едно антиепилептично лекарство, което включва стирипентол, със или без стимулация на вагуса и/или кетогенна диета. Средната изходна честота на конвулсивни пристъпи на 28 дни е съответно 10,7 и 14,3 в групата, приемаща плацебо и фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден.

Таблица 5. Синдром на Dravet: Резултати от първичните и избрани вторични крайни точки за ефикасност при Проучване 1 и Проучване 2 (с предишно наименование 1504)

		Проучване 1			Проучване 2	
		Плацебо	Фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден	Фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден	Плацебо + стирипентол	Фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден + стирипентол
Честота на конвулсивни пристъпи	N	39	39	40	44	43
	Изходна стойност	34,0	17,5	21,2	10,7	14,3
	Медиана (min, max)	(3,3, 147,3)	(4,8, 623,5)	(4,9, 127,0)	(2,7, 162,7)	(2,7, 213,3)
Поддържащ период	N	39	39	40	44	42
	В края на поддържащия период	25,7	17,1	4,9	11,4	3,9
	Медиана (min, max)	(3,6, 204,7)	(0,0, 194,3)	(0, 105,5)	(0,7, 169,3)	(0,0, 518,0)
	Намаление на средната месечна коригирана за изходно	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p<0,001	-	54,9 % p<0,001

		Проучване 1			Проучване 2	
		Плацебо	Фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден	Фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден	Плацебо + стирипентол	Фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден + стирипентол
	ниво стойност на честота та на конвул сивни пристъп и в сравне ние с плацебо					
% на намаление на конвулсивни те пристъпи Поддържащ период	Брой (%) пациен ти с ≥ 50 % намале ние на месечни те конвул сивни пристъп и — промяна спрямо изходно то ниво Големи на на ефекта ¹ Относи телен риск	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES=33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES=62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
	Брой (%) пациен ти с ≥ 75% намале ние на месечни те конвул сивни пристъп и — промяна спрямо изходно то ниво Големи на на ефекта ¹ Относи телен риск	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES=20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES=47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES=36,0 % RR: 8,90
	Брой (%) пациен	0 (0 %)	6 (15,4 %)	6 (15,0 %)	0 (0 %)	2 (4,8 %)

		Проучване 1			Проучване 2	
		Плацебо	Фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден	Фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден	Плацебо + стирипентол	Фенфлурамин 0,4 mg/kg/ден + стирипентол
	ти с ≥ 100% намален ие на месечни те конвул сивни пристъп и — промяна спрямо изходно то ниво Големин а на ефекта ¹		ES=15,4 %	ES=15,0 %		ES=4,8 %
Най-дълъг период без пристъпи (медиана)		9,5 дни	15,0 дни p = 0,035	25,0 дни p<0,001	13,0 дни	22,0 дни p = 0,004
Титриране + поддържащ период						

¹ Големина на ефекта (ES) (разлика в риска), изчислен като процентно съотношение активно вещество-плацебо; RR: относителен риск

Възрастни

Популацията със синдром на Dravet в Проучване 1 и Проучване 2 се състои предимно от педиатрични пациенти, като са включени само 7 възрастни пациенти, на възраст 18—19 години (3,4 %), и затова са получени ограничени данни за ефикасността и безопасността при популацията възрастни със синдром на Dravet.

Отворени данни

Пациенти със синдром на Dravet, участвали в Проучване 1 и Проучване 2, могат да участват в открито продължение на проучването (Проучване 3). Основната цел на откритото проучване е дългосрочната ефективност и безопасност на фенфлурамин при дози 0,2 до 0,7 mg/kg/ден, като дозата фенфлурамин може да се титрира, за да се оптимизира лечението. Данни се съобщават за 330 участници, които са участвали в откритото проучване и са получавали фенфлурамин в продължение на период до 3 години (медиана на периода на лечение: 631 дни; граници: 7-1 086). Общо 23 % от участниците са преустановили участието си в проучването по време на периода на открито лечение в продължението на проучването, което включва 15 % поради липса на ефикасност и 1 % поради нежелани събития.

Синдром на Lennox-Gastaut

Деца и възрастни със синдром на Lennox-Gastaut

Ефективността на фенфлурамин при лечението на пристъпи, свързани със синдром на Lennox-Gastaut, при пациенти на възраст 2 до 35 години, е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (Част 1 на Проучване 4).

В Част 1 на Проучване 4 се сравнява доза фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (N=87) и 0,2 mg/kg/ден (N=89) (до максимална дневна доза 26 mg/kg) и плацебо. Участниците са с диагноза синдром на Lennox-Gastaut и не са добре контролирани при лечение поне с едно антиепилептично лекарство, със или без вагусова нервна стимулация и/или кетогенна диета. Проучването има

4-седмичен период на изходно ниво, по време на който се изисква участниците да имат минимум 8 пристъпа с падане, докато са на постоянна терапия с антиепилептични лекарства. Пристъпите с падане включват: генерализирани тонично-клонични, вторични генерализирани тонично-клонични, тонични, атонични или тонично-атонични пристъпи, за които е потвърдено, че са довели до падане. Изходният период е последван от рандомизация в 2-седмичен период на титриране и последващ 12-седмичен период на поддържане, през който дозата фенфлурамин остава постоянна.

В Част 1 на Проучване 4, 99 % от участниците приемат съпътстващо между 1 и 4 антиепилептични лекарства. Най-често прилаганите съпътстващо антиепилептични лекарства (при най-малко 25 % от участниците) са клобазам (45,2 %), ламотрижин (33,5 %) и валпроат (55,9 %).

Първичната крайна точка за ефикасност в Част 1 на Проучване 4 е процентната промяна от изходното ниво в честотата на пристъпите с падане на 28 дни по време на комбинираните 14-седмични периоди на титриране и поддържане (т.е. период на лечение) в групата на лечение с фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден в сравнение с плацебо групата. Основните вторични крайни точки включват дял на участниците, постигнали ≥ 50 % намаление от изходното ниво в честотата на пристъпите с падане на 28 дни, в групата на лечение с фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден в сравнение с плацебо групата и дял на участниците, постигнали подобрене (минимално, голямо или много голямо подобрене) по скалата Клиничното общо впечатление - Подобрене (Clinical Global Impression - Improvement, CGI-I), както е оценено от главния изследовател, в групата на лечение с фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден в сравнение с плацебо групата.

В Част 1 на Проучване 4, медианата на процентната промяна от изходното ниво (намаляване) в честотата на пристъпите с падане на 28 дни е значително по-голяма в групата на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден в сравнение с плацебо групата (Таблица 6). Намаляване на пристъпите с падане се наблюдава в рамките на 2 седмици от началото на лечението и ефектът остава постоянен в продължение на 14-седмичния период на лечение.

При участниците с ≥ 124 пристъпа с падане на 28 дни на изходно ниво намаляването на честотата на пристъпите с падане (drop seizure frequency, DSF) е -19,98 %, -7,37 %, -11,21 % съответно при участниците в групата на лечение с фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден, групата на лечение с фенфлурамин 0,2 mg/kg/ден и плацебо групата.

Таблица 6. Синдром на Lennox-Gastaut: резултати за избрани крайни точки в Част 1 на Проучване 4 (Период на поддържане)

	Плацебо (N = 87)	Фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (N = 87)
Първична крайна точка: Процентна промяна от BL в DSF по време на M		
Обобщени статистически данни по отношение на DSF ^a		
Медиана на BL	53,00	82,00
Медиана по време на M	47,33	55,73
Медиана на процентната промяна от BL по време на M	-7,28	-27,16
Непараметричен модел ^b		
p-стойност за сравнение с плацебо	—	0,0018
Оценка на HL за медианата на разликата (A-P)		
Оценка (Std Err)	—	-20 (5,795)
95 % CI	—	-31,61; -8,89
Основна вторична крайна точка: Процент участници с ≥ 50 % намаление от BL в DSF (честота на отговорилите на лечението 50 %) по време на M		
≥ 50 % намаление в DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)

	Плацебо (N = 87)	Фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден (N = 87)
р-стойност за сравнение с плацебо ^б		0,0044
Основна вторична крайна точка: Процент участници с подобрение^г в оценката на изследователя по скалата за CGI-I в края на М		
Участници със скор 1, 2 или 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
р-стойност спрямо плацебо ^д		0,0567

ANCOVA = анализ на ковариацията; А-Р = група на активно лечение–плацебо група; BL = изходен период; CGI I = клинично общо впечатление – подобрение; CI = доверителен интервал; DSF = честота на пристъпи с падане на 28 дни; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = стандартна грешка; Т+М = периоди на титриране и поддържане

- а BL, Т+М и процентната промяна от BL в стойностите за честота на пристъпите на 28 дни по време на М са представени в оригинална скала.
- б Резултатите са базирани на непараметричен модел ANCOVA с група на лечение (3 нива) и подгрупи според телесното тегло (< 37,5 kg; ≥ 37,5 kg) като фактори, ранг на честотата на пристъпите на BL като коварианта и ранг на процентната промяна от BL и честотата на пристъпите по време на лечението (М) като отговор
- в На базата на модел на логистична регресия, който включва променлива с категоричен отговор (постигнато процентно точково намаление, да или не), подгрупи според теглото (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg), и DSF на изходно ниво като коварианта.
- г Минимално, голямо или много голямо подобрение
- д На базата на тест на Cochran-Mantel-Haenszel, сравняващ активното лечение с плацебо, след корекция за подгрупите според телесното тегло.

Медианата на процентното намаление от изходно ниво в честота на пристъпите с падане на 28 дни при по-ниската доза фенфлурамин (0,2 mg/kg/ден) по време на периода на поддържане не достига статистическа значимост в сравнение с плацебо (медиана на промяната между групата участници на фенфлурамин 0,2 mg и плацебо групата по отношение на %-ната промяна от изходното ниво по време на поддържащия период -11,48 [95% CI -26,61; 3,31]).

Видът на пристъпите с най-голяма медиана на процентната промяна от изходното ниво в групата на фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден, отнесена към плацебо групата, е генерализирани тонично-клонични пристъпи (-45,7 % при фенфлурамин 0,7 mg/kg/ден [n=38] спрямо 3,7 % при плацебо [n=38]).

Участници със синдром на Lennox-Gastaut, завършили участието си в Част 1 на Проучване 4, е можело да участват в Част 2, открито 52-седмично продължение на проучването с гъвкава доза при участници със синдром на Lennox-Gastaut, завършили участието си в Част 1. Основната цел на Част 2 на Проучване 4 е да се оцени дългосрочната безопасност и поносимост на фенфлурамин при дози 0,2 mg/kg/ден до 0,7 mg/kg/ден. Всички участници получават 0,2 mg/kg/ден в продължение на 1 месец, след което дозата се титрира за оптимизиране на лечението.

От 172-амата участници с LGS, лекувани с Fintepla в продължение на ≥ 12 месеца, 46,5 % получават средна дневна доза 0,4 до < 0,6 mg/kg/ден, 33,7 % получават средна дневна доза ≥ 0,6 mg/kg/ден, 19,8 % получават средна дневна доза > 0 до < 0,4 mg/kg/ден.

Съобщени са данни за 247 пациенти, включени в Част 2 на Проучване 4 и получавали фенфлурамин за период с медиана на продължителността 364 дни (граница: 19-542 дни). Общо 143 участници завършват проучването, 19 участници продължават участието си и 85 участници се оттеглят от проучването. Най-честата причина за преустановяване на участието в проучването е липсата на ефикасност (55 [22,3 %]), нежелано събитие (13 [5,3%]) и отказ на участника от по-нататъшно участие [5,3%]).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Fintepla в една или повече подгрупи на педиатричната популация при синдром на Dravet (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетиката на фенфлурамин и норфенфлурамин е проучена при здрави доброволци, при педиатрични пациенти със синдром на Dravet, и при педиатрични и възрастни пациенти със синдром на Lennox-Gastaut.

Абсорбция

Времето до достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) на фенфлурамин е в диапазона от 3 до 5 часа в стационарно състояние. Абсолютната бионаличност на фенфлурамин е приблизително 68 %-83 %. Не е установен ефект на храната върху фармакокинетиката на фенфлурамин или норфенфлурамин.

За фенфлурамин C_{max} настъпва ~3 часа след единична перорална доза при здрави доброволци и е 28,6 ng/ml след доза 0,35 mg/kg и 59,3 ng/ml след доза 0,7 mg/kg фенфлурамин. AUC_{inf} е 673 ng × h/ml и 1 660 ng × h/ml съответно след 0,35 mg/kg и 0,7 mg/kg. За норфенфлурамин C_{max} настъпва ~12 часа след единична перорална доза при здрави доброволци и е съответно 11,7 ng/ml и 16,1 ng/ml след доза 0,35 mg/kg или 0,7 mg/kg. AUC_{inf} е 798 ng × h/ml и ~800 ng × h/ml съответно след 0,35 mg/kg и 0,7 mg/kg. C_{max} и AUC_{inf} на фенфлурамин изглежда са пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 0,35 до 0,7 mg/kg при здрави доброволци. C_{max} и AUC_{inf} на норфенфлурамин са по-малко от пропорционални на дозата в дозовия диапазон от 0,35 до 0,7 mg/kg при здрави доброволци. Увеличението на AUC_{inf} е 0,5-кратно при дозата 0,7 mg/kg в сравнение с дозата 0,35 mg/kg. Увеличението на C_{max} е 0,7-кратно при дозата 0,7 mg/kg в сравнение с дозата 0,35 mg/kg.

При педиатрични пациенти със синдром на Dravet след прилагане на фенфлурамин с доза 0,2 mg/kg/ден два пъти дневно експозицията в стационарно състояние (AUC_{0-24}) е 371 ng*h/ml за фенфлурамин и 222 ng*h/ml за норфенфлурамин. При педиатрични пациенти след прилагане на фенфлурамин с доза 0,7 mg/kg/ден два пъти дневно до максимум от 26 mg/ден AUC_{0-24} в стационарно състояние е 1 400 ng*h/ml за фенфлурамин и 869 ng*h/ml за норфенфлурамин след доза 0,7 mg/kg/ден, прилагана два пъти дневно. $C_{max,ss}$ е 68,6 ng/ml за фенфлурамин и 37,8 ng/ml за норфенфлурамин. При съпътстващо приложение на стирипентол AUC_{0-24} в стационарно състояние е 1 030 ng*h/ml за фенфлурамин и 139 ng*h/ml за норфенфлурамин след доза 0,2 mg/kg/ден, прилагана два пъти дневно; AUC_{0-24} в стационарно състояние е 3 240 ng*h/ml за фенфлурамин и 364 ng*h/ml за норфенфлурамин след доза 0,35 mg/kg/ден, прилагана два пъти дневно.

При педиатрични и възрастни пациенти със синдром на Lennox-Gastaut, получавали Fintepla 0,7 mg/kg/ден, прилаган два пъти дневно, до обща дневна доза 26 mg фенфлурамин, системната експозиция на фенфлурамин в стационарно състояние (C_{max} и AUC_{0-24}) общо взето е малко по-ниска, но се счита, че не се различава значимо от тази при пациенти със синдром на Dravet.

Плазменият полуживот на фенфлурамин и норфенфлурамин показва, че приблизително 94 % от стационарното състояние ще се постигне за приблизително 4 дни при фенфлурамин и 5 дни за норфенфлурамин (4 полуживота). При здрави индивиди индексът на кумулиране според C_{max} е 3,7 пъти за фенфлурамин и 6,4 пъти за норфенфлурамин, а индексът на кумулиране според AUC_{0-24} е 2,6 пъти за фенфлурамин и 3,7 пъти за норфенфлурамин.

Разпределение

Фенфлурамин се свързва 50 % с човешките плазмени протеини *in vitro* и свързването не зависи от концентрациите на фенфлурамин. Средногеометричният (CV%) обем на разпределение (V_zF) на фенфлурамин е 11,9 (16,5 %) l/kg след перорално приложение на фенфлурамин при здрави индивиди.

Биотрансформация

Над 75 % от фенфлурамин се метаболизира до норфенфлурамин преди елиминиране, предимно чрез CYP1A2, CYP2B6 и CYP2D6. След това норфенфлурамин се деаминира и оксидира, като се образуват неактивни метаболити. Степента, в която тези неактивни метаболити присъстват в плазмата и урината, е неизвестна. Ролята на ензими, различни от CYP (напр. UGTs), в метаболизма на норфенфлурамин е неизвестна, но данните от литературата показват, че норфенфлурамин може да бъде глюкурониран в значителна степен.

Транспортери

Фенфлурамин и норфенфлурамин не са *in vitro* субстрати на P-гликопротеина, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2-K.

Елиминиране

Повечето от перорално приложената доза фенфлурамин (> 90 %) се отделя с урината основно като метаболит; по-малко от 5 % се откриват във фецеса. Средногеометричният (CV%) клирънс (CL/F) на фенфлурамин е 6,9 l/h (29 %), а полуживотът е 20 часа след перорално приложение на фенфлурамин при здрави индивиди. Елиминационният полуживот на норфенфлурамин е ~ 30 часа.

Специални популации

Генетичен полиморфизъм

Не е наблюдавано въздействие на генотип CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 върху фармакокинетиката на фенфлурамин или норфенфлурамин.

Бъбречно увреждане

Бъбречното елиминиране е преобладаващият път на елиминиране на фенфлурамин, като над 90 % от приложената доза се елиминира с урината като основно вещество или метаболити. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (определено чрез промяна на диетата при бъбречно заболяване, изчислена скорост на гломерулна филтрация < 30 ml/min/1,73 m²) и съответстващи здрави доброволци, C_{max} и AUC_{0-t} на фенфлурамин се увеличават съответно с 20% и 87% при тежка степен на бъбречно увреждане. Тези увеличения на експозицията на фенфлурамин не са клинично значими. Малки и незначителни промени в AUC_{0-t} и C_{max} на норфенфлурамин са наблюдавани при лица с тежка степен на бъбречно увреждане. Не се препоръчва коригиране на дозата, когато Fintepla се прилага на пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане, обаче може да се обмисли по-бавно титриране. Ако се съобщава за нежелани реакции, може да се наложи намаляване на дозата.

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо фармакокинетиката на единична доза фенфлурамин 0,35 mg/kg при участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас A, B или C по Child-Pugh), AUC_{0-t} на фенфлурамин се увеличава с 95 % при участници с лека степен на чернодробно увреждане, 113 % при участници с умерена степен на чернодробно увреждане и 185 % при участници с тежка степен на чернодробно увреждане спрямо съответстващи участници с нормална чернодробна функция. Увеличенията на C_{max} на фенфлурамин варират от

19% до 29% при чернодробно увреждане. Системната експозиция на норфенфлурамин или се повишава леко с до 18 % (AUC_{0-t}), или се понижава с до 45 % (C_{max}) при участници с чернодробно увреждане. При участници с лека, тежка или умерена степен на чернодробно увреждане средният плазмен елиминационен полуживот на фенфлурамин се увеличава съответно до 34,5 часа, 41,1 часа и 54,6 часа, в сравнение с 22,8 часа при участници с нормална чернодробна функция. Съответният среден плазмен елиминационен полуживот на норфенфлурамин е съответно 54,0 часа, 72,5 часа и 69,0 часа в сравнение с 30,2 часа при участници с нормална чернодробна функция. Разликите в експозицията при лека и умерена степен на чернодробно увреждане не се считат за клинично значими. Дозата фенфлурамин трябва да се намали при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане [вж. точка 4.2, Дозировка и начин на приложение за специалните популации].

Ретроспективният анализ на експозицията на фенфлурамин и норфенфлурамин в стационарно състояние в рамките на Проучване 2, кохорта 2 (n=12) не показва клинично значими промени при липса или наличие на прием на постоянни дози стирипентол при пациенти със синдрома на Dravet в изпитвания фаза 3 с лека степен на чернодробно увреждане в сравнение с тези с нормална чернодробна функция (АСАТ/АЛАТ и билирубин \leq ГН). Фенфлурамин не се препоръчва за употреба при пациенти със средна и тежка форма на чернодробно увреждане, лекувани със стирипентол.

Телесно тегло

Клирънсът на лекарството и фармакокинетичната експозиция на фенфлурамин и норфенфлурамин са едни и същи в широк диапазон на ИТМ (12,3 до 35 kg/m²).

Пол

Фармакокинетиката на фенфлурамин и норфенфлурамин съответства при мъже и жени.

Раса

Малкият размер на извадката от участници с различен от бял цвят на кожата ограничава оценката и поради това не може да се направи заключение за ефекта на расата върху фармакокинетиката. Генетичният полиморфизъм на ензимите, които метаболизират фенфлурамин, е сходен при расите, само неговата честота се различава. Следователно, въпреки че средната експозиция може малко да се различава в зависимост от расата, очаква се диапазонът на експозиция да е сходен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

В проучване за лактацията плъхове са третирани перорално с радиоизотопно маркиран дексфенфлурамин при доза 1,2 mg/kg, като в продължение на 24 часа след приложението са събрани проби от плазма и мляко. Както дексфенфлурамин, така и нордексфенфлурамин се откриват в млякото 2 часа след приемане на дозата, а нивата намаляват за период от 24 часа. Не е открит дексфенфлурамин в млякото на 24-ия час. Нордексфенфлурамин е наличен в малки количества на 24-ия час. Съотношението мляко:плазма по отношение на радиоактивност е 9 ± 2 на 2-ия час и 5 ± 1 на 24-ия час. Въз основа на сравнение на телесното тегло еквивалентна доза при хора (0,2 mg/kg дексфенфлурамин) е по-малка от максималната препоръчителна доза Fintepla при хора.

Репродукция и развитие

Приложението на фенфлурамин при бременни плъхове и зайци дава данни за токсичност за развитието при дози, които са свързани с токсичност при майката.

В проучване на ембриофеталното развитие при плъхове се наблюдава намаляване на телесното тегло на фетусите и повишаване на честотата на външни малформации и скелетни малформации при високото дозово ниво и само във връзка с токсичност при майката. Средната доза, за която няма находки за фетусите, е свързана с плазмени експозиции, пет пъти по-високи от тези при хора, на които е приложена максималната препоръчителна терапевтична доза Fintepla.

Ефектите на фенфлурамин в проучване на ембриофеталното развитие при зайци включват увеличение на резорбциите, водещи до повишена честота на постимплантационна загуба, което се наблюдава при всички дози, вторично на токсичността на фенфлурамин при майката (загуба на телесно тегло и понижена консумация на храна). Наблюдавани са допълнителни клинични признаци на разширени зеници, увеличена дихателна честота и тремор. При нито едно от дозовите нива не са отбелязани свързани с фенфлурамин външни, висцерални или скелетни малформации или вариации. Ниската доза, водеща както до токсичност при майката, така и до постимплантационна загуба, е свързана с плазмена експозиция (AUC), по-малка от тази при хора, на които е приложена максималната препоръчителна терапевтична доза Fintepla.

В проучванията на ембриофетално развитие при плъхове и зайци фенфлурамин и норфлурамин преминават през плацентата. Плазмените експозиции при фетуси на плъхове са в по-високи концентрации от тези при майките, а плазмените експозиции при зайци са в сравними концентрации при майки и фетуси; въпреки това ефекти при човешки фетуси не са известни.

В пре- и постнатално проучване при плъхове токсичността при майката се свързва с увеличение на мъртвородените малки при високата доза. Не се потвърждават нежелани реакции при поколения F₀ и F₁ при плазмена експозиция (AUC), пет пъти по-висока от тази при хора, на които е приложена максималната препоръчителна терапевтична доза Fintepla. При малките от първото поколение няма ефекти върху общата репродуктивна функция.

Фенфлурамин не повлиява репродуктивните способности при мъжки и женски плъхове. При женски плъхове се наблюдава понижаване на индекса на фертилитета (определено от дела на чифтосванията, довели до бременност) при токсични за майката дози, което е свързано с по-малко жълти тела, значително по-малко имплантационни места и по-висок процент на пре- и постимплантационна загуба. Не са наблюдавани ефекти върху индекса на фертилитета при плазмени експозиции (AUC), приблизително еквивалентни на тези при хора, на които е приложена максималната препоръчителна терапевтична доза Fintepla.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев етилпарахидроксибензоат (E 215)
Натриев метилпарахидроксибензоат (E 219)
Сукралоза (E 955)
Хидроксиетилцелулоза (E 1525)
Мононатриев фосфат (E 339)
Динатриев фосфат (E 339)
Овкусител на прах с аромат на череша:
Акация (E 414)
Глюкоза (царевична)
Етилбензоат
Естествени ароматизиращи препарати
Естествени ароматизиращи вещества
Ароматизиращи вещества
Малтодекстрин (царевичен)

Серен диоксид (Е 220)
Калиев цитрат (Е 332)
Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

Срок на годност след първото отваряне

Лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 3 месеца от първоначалното отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да не се съхранява в хладилник или фризер.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Finterpla се предлага в бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка, защитена от отваряне, опакована в картонена опаковка, адаптер за бутилка от полиетилен с ниска плътност (LDPE), който се поставя чрез натискане, и спринцовки за перорални форми от полипропилен (PP)/HDPE. Включената в опаковката спринцовка за перорални форми трябва да се използва за прилагане на предписаната доза.

Видове опаковки:

Бутилка, съдържаща 60 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления по 0,2 ml.
Бутилка, съдържаща 120 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.
Бутилка, съдържаща 250 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.
Бутилка, съдържаща 360 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Поставяне на адаптера за бутилката:

Когато бутилката се отваря за пръв път, адаптерът трябва да се постави в бутилката.
Измийте и подсушете ръцете си.
Отстранете опаковката на адаптера за бутилка.
Поставете бутилката върху равна, твърда повърхност.
Отворете бутилката.

Дръжте здраво бутилката.
Приравнете адаптера с отвора на бутилката.
Натиснете адаптера в бутилката, като използвате дланта на ръката си.
Адаптерът трябва да е изравнен с горната част на бутилката.
Адаптерът не трябва да се отстранява след всяка употреба.
Капачката на бутилката може да се постави върху бутилката с адаптер за бутилка.

Почистване на спринцовката:

Отделете буталото от спринцовката, за да изплакнете всяка част.
Изплакнете спринцовката за перорални форми с чиста вода и я оставете да изсъхне след всяка употреба.
Изплакнете вътрешността на спринцовката и буталото.
Спринцовката и буталото могат да се почистват в миялна машина.
Чиста вода може да се изтегли в спринцовката с буталото и да се промие няколко пъти до почистване на спринцовката.
Спринцовката и буталото трябва да са напълно сухи преди следващата употреба.

Сонди за хранене

Finterpla перорален разтвор е съвместим с повечето стомашни сонди за хранене.
За промиване на сондата за хранене напълнете спринцовката, използвана за прилагането, с вода и промийте сондата. Направете това 3 пъти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1491/001
EU/1/20/1491/002
EU/1/20/1491/003
EU/1/20/1491/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 декември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Finterpla във всяка държава членка притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националните компетентни органи съдържанието и формата на

обучителните материали (ЕМ) и програмата за контролиран достъп (САР), включително средствата за комуникация, формите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Fintepla се предлага на пазара, се прилага САР, за да се предотврати употреба извън одобреното показание, за управление на теглото при пациенти със затлъстяване, тъй като е известно, че съотношението полза/риск в тази популация е отрицателно.

Освен това САР трябва да се прилага, за да се потвърди, че предписващите лекари са информирани за нуждата от периодично проследяване на сърдечната дейност при пациенти, приемащи Fintepla, поради потенциалния риск от клапна сърдечна болест и белодробна артериална хипертония.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Fintepla се предлага на пазара, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват продукта, са запознати с САР и са снабдени с обучителен пакет, който се състои от:

- Кратка характеристика на продукта (КХП)
- Ръководство за медицинските специалисти

В обучителния материал за медицинските специалисти (**Ръководство за медицинските специалисти**) трябва да бъдат разгледани следните рискове:

- Клапна сърдечна болест (КСБ)
- Белодробна артериална хипертония (БАХ)
- Употреба извън одобреното показание, за контрол на теглото

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни послания:

- Кратка информация за историята на фенфлурамин и неговото изтегляне от пазара поради рискове от КСБ и БАХ.
- Акцент върху факта, че одобреното понастоящем показание трябва да се спазва строго и поради това достъпът е контролиран, като се осигурява надлежна информация за лекарите преди предписване.
- Информирание на лекарите относно условията на Програмата за контролиран достъп на Fintepla (които са съгласувани на национално равнище).
- Указания за откриване, проследяване и/или подходящо лечение на КСБ и БАХ, свързани с фенфлурамин.
- Съвет да се насърчават пациентите/болногледачите да включват пациенти в регистъра на фенфлурамин с цел събиране на данни за дългосрочна безопасност.

Обучителните материали за пациенти и/или болногледачи трябва да са насочени към следните рискове:

- Клапна сърдечна болест (КСБ)

- Белодробна артериална хипертония (БАХ)

Ръководството за пациента/болногледача трябва да съдържа следните основни послания:

- Информация относно значението на периодичното проследяване на състоянието на сърцето (ЕхоКГ)
- Обучение за откриване и правилно лечение на КСБ и БАХ, свързани с фенфлурамин.
- Насърчаване за участие в регистъра на фенфлурамин за събиране на данни за дългосрочна безопасност.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Регистър на Fintepla за дългосрочна безопасност ПРУ трябва да създаде наблюдателен регистър, за да предостави данни относно дългосрочната безопасност на фенфлурамин в рутинната практика с акцент върху характеризирането и количественото определяне на важните потенциални рискове, КСБ и БАХ (основна цел) и забавяне на растежа (вторична цел). Освен това данните за честотата от ехокардиографското проследяване ще допринесат за оценка на ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум.</p>	<p>Окончателен доклад: първо тримесечие на 2034 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вторична картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fintepla 2,2 mg/ml перорален разтвор
фенфлурамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 2,2 mg фенфлурамин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
E 215, E 219
Овкусител с аромат на череша (глюкоза, E 220)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Бутилка от 60 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 120 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 250 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 360 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне на бутилката.

Дата на първото отваряне на бутилката: __ / __ / ____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник или фризер.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/001 60 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/002 120 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/003 250 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/004 360 ml перорален разтвор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fintepla

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Finterpla 2,2 mg/ml перорален разтвор
фенфлурамин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 2,2 mg фенфлурамин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:
Е 215, Е 219
Овкусител с аромат на череша (глюкоза, Е 220)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорален разтвор

Бутилка от 60 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 120 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 250 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml
Бутилка от 360 ml, адаптер за бутилката, две спринцовки за перорални форми от 3 ml и две спринцовки за перорални форми от 6 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне на бутилката.

Дата на първото отваряне на бутилката: ___ / ___ / ___

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник или фризер.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/0/00/000/001 60 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/002 120 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/003 250 ml перорален разтвор
EU/0/00/000/004 360 ml перорален разтвор

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fintepla

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Fintepla 2,2 mg/ml перорален разтвор фенфлурамин (fenfluramine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вие или Вашето дете може да получите. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или тези на Вашето дете.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Fintepla и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Fintepla
3. Как да приемате Fintepla
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fintepla
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Fintepla и за какво се използва

Fintepla съдържа активното вещество фенфлурамин.

Fintepla се използва за лечение на пристъпи (припадъци) при пациенти на възраст 2 и повече години, които имат или вид епилепсия, наречена синдром на Драве, или вид епилепсия наречена синдром на Ленокс-Гасто. Това лекарство може да помогне за намаляване на броя и тежестта на пристъпите.

Не е напълно известно как действа Fintepla. Смята се, че действа, като увеличава активността в мозъка на естествено вещество, наречено серотонин, и на сигма-1 рецептора и това може да намали пристъпите.

2. Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да приемете Fintepla

Не приемайте Fintepla, ако:

- Вие или Вашето дете сте алергични към фенфлурамин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- Вие или Вашето дете имате сърдечен проблем като „клапна болест“ или „белодробна артериална хипертония“ (високо налягане в артериите на белите дробове)
- Вие или Вашето дете сте приемали лекарства, наречени инхибитори на моноаминоксидазата, през последните 2 седмици.

Не приемайте Fintepla, ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Fintepla.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Fintepla, ако:

- Вие или Вашето дете имате глаукома
- Вие или Вашето дете сте имали мисли за самонараняване или самоубийство
- Вие или Вашето дете приемате лекарство, наречено ципрохептадин, което се използва за лечение на алергии или за подобряване на апетита.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или Вашето дете (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Fintepla.

Изследвания и проверки

Преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате Fintepla, Вашият лекар трябва да провери състоянието на сърцето с ехокардиограма (ЕхоКГ). Лекарят ще провери дали сърдечните клапи функционират правилно и дали налягането в белодробната артерия не е прекалено високо. След като Вие или Вашето дете сте започнали да приемате Fintepla, ще Ви бъде назначавана контролна ехокардиограма на всеки 6 месеца за първите 2 години и след това веднъж годишно. Ако лечението с Fintepla бъде спряно, на Вас или Вашето дете трябва да бъде направена ехокардиограма 6 месеца след последната доза.

Вашият лекар трябва също така да проверява и теглото Ви преди и по време на лечението, тъй като Fintepla може да доведе до намаляване на теглото.

Серотонинов синдром

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Fintepla, ако Вие или Вашето дете приемате лекарства, които могат да повишат нивата на серотонин в мозъка. Причината е, че приемането на тези лекарства и Fintepla може да причини серотонинов синдром, който е животозастрашаващо състояние. Лекарствата, които могат да повишат нивата на серотонин, включват:

- лекарства от групата на триптаните (напр. суматриптан) — използвани при мигрена
- лекарства от групата на MAO инхибиторите — използвани при депресия
- лекарства от групите на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и на норепинефрина (SNRI) — използвани при депресия и тревожност.

Следете за признаци на серотонинов синдром, които включват:

- възбуда, виждане на неща, които реално не съществуват (халюцинации) или загуба на съзнание
- проблеми със сърцето и кръвообращението, например ускорен пулс, покачване и понижаване на кръвното налягане, повишена телесна температура, изпотяване
- потрепване на мускулите и липса на координация
- гадене или повръщане и диария.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от посочените по-горе сериозни нежелани реакции.

Други лекарства и Fintepla

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Причината е, че Fintepla може да повлияе върху начина на действие на някои други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят на начина на действие на Fintepla.

Fintepla може да предизвика сънливост у Вас или Вашето дете. Сънливостта може да се увеличи, ако Вие или Вашето дете приемате други лекарства като антидепресанти или алкохол едновременно с Fintepla.

По-конкретно, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете:

- стирипентол — лекарство за епилепсия, тъй като може да се наложи намаляване на дозата Fintepla
- триптани, MAO инхибитори, SNRI или SSRI — вижте по-горе под „Серотонинов синдром“
- карбамазепин, примидон, рифампицин, фенобарбитал и други барбитурати, фенитоин и ефавиренц, тъй като е възможно да се наложи увеличаване на дозата Fintepla.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт и ако Вие или Вашето дете пушите, тъй като може да се наложи увеличаване на дозата Fintepla.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна (Вие или Вашата дъщеря), смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Говорете с Вашия лекар за шофиране, работа с машини или ако Вие или Вашето дете извършвате дейности като каране на колело или други спортни дейности, тъй като е възможно Вие или Вашето дете да почувствате сънливост след приема на това лекарство.

Fintepla съдържа натриев етилпарахидроксибензоат (E 215) и натриев метилпарахидроксибензоат (E 219)

Това може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Fintepla съдържа серен диоксид (E 220)

Това в редки случаи може да причини реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

Fintepla съдържа глюкоза

Това може да бъде вредно за зъбите.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Fintepla съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 12 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Fintepla

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво количество да приемате

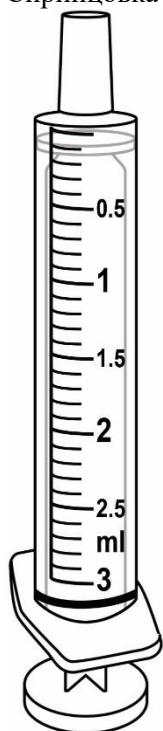
- Ще ви бъде казано колко ml да приемате за всяка доза.
- Приемайте лекарството два пъти дневно.
- Вашият лекар ще започне лечението (Вашето или на Вашето дете) с ниска доза. След това тя може постепенно да се увеличава в зависимост от това как действа лекарството и как влияе на Вас или Вашето дете.
- Максималното количество, което можете да приемате, е 6 ml два пъти дневно.
- Ако приемате стирипентол, максималното количество, което можете да приемате, е 4 ml два пъти дневно.
- Не приемайте повече от предписаната доза, тъй като тя може да причини сериозни нежелани реакции.

Как да приемате това лекарство

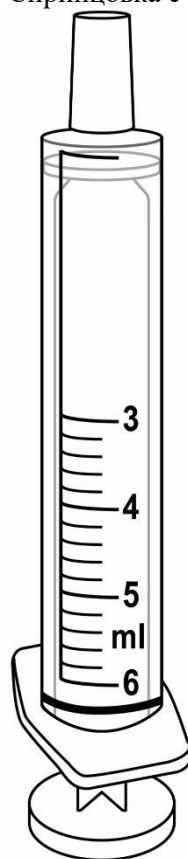
- Приемайте това лекарство през устата.

- Приемайте лекарството с храна или между храненията.
- Fintepla перорален разтвор е съвместим с кетогенна диета.
- Лекарството е течено. Използвайте спринцовките за перорални форми, предоставени за измерване на Вашата доза, както е обяснено по-долу.
- Използвайте зелената спринцовка с обем 3 ml за дози до 3,0 ml.
- Използвайте лилавата спринцовка с обем 6 ml за дози между 3,2 ml и 6,0 ml.
- Fintepla перорален разтвор е съвместим с повечето стомашни сонди за хранене.
- За промиване на сондата за хранене напълнете спринцовката, използвана за прилагането, с вода и промийте сондата. Направете това 3 пъти.

Спринцовка с обем 3 ml — зелена



Спринцовка с обем 6 ml — лилава





Запишете върху картонената опаковка датата, на която сте отворили за първи път бутилката.

При отваряне на бутилката за първи път трябва да прикрепите адаптера. В следващите указания е обяснено как да се прикрепят адаптерът.

Поставяне на адаптера за бутилка:

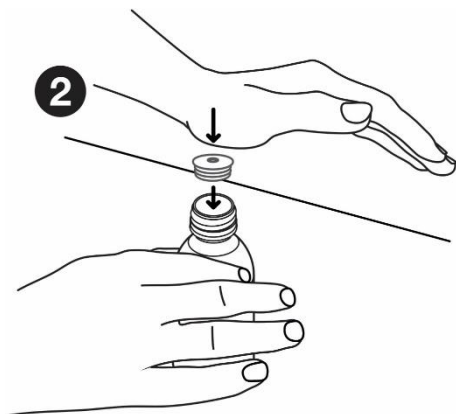
Когато бутилката се отвори за пръв път, адаптерът трябва да се постави в бутилката.

Измийте и подсушете ръцете си.

Извадете адаптера от опаковката.

Поставете бутилката върху равна, твърда повърхност.

Отворете бутилката.



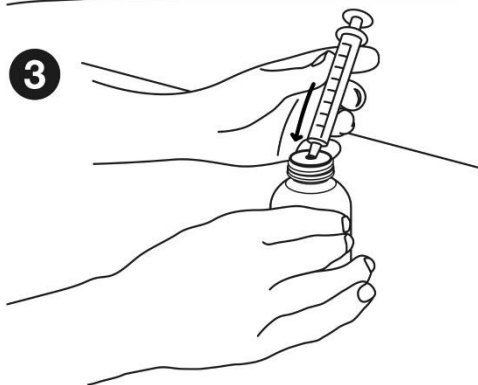
Дръжте здраво бутилката.

Приравнете адаптера с отвора на бутилката.

Натиснете адаптера с длан до изравняването му с горната част на бутилката.

Оставете адаптера в бутилката след използване на лекарството.

Завийте капачката на бутилката с вече прикрепения адаптер.

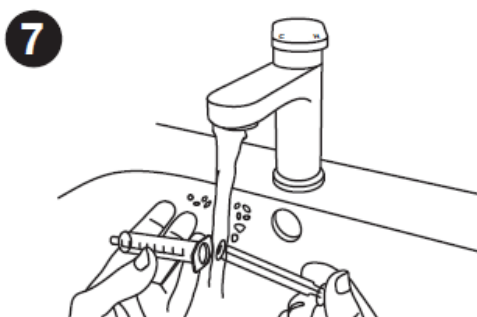
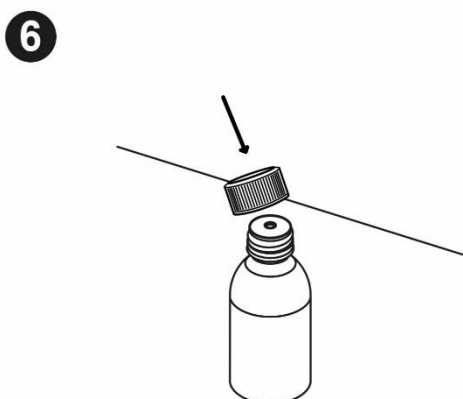
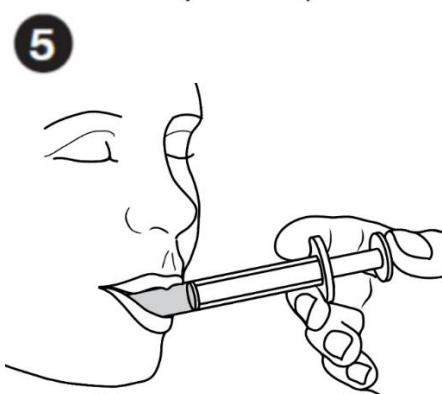
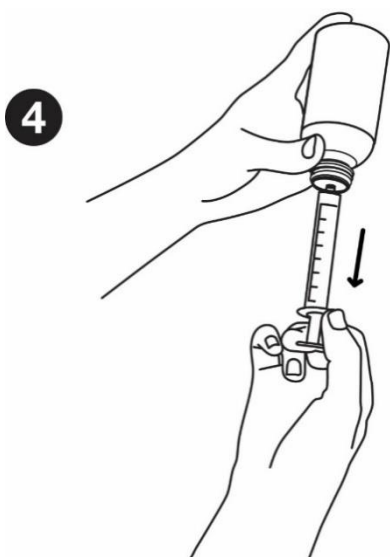


Прием на лекарството:

Преди да измерите дозата се уверете, че буталото на спринцовката за перорални форми е натиснато докрай.

Дръжте бутилката с лекарството здраво върху твърда, равна повърхност.

Натиснете върха на спринцовката за перорални форми в адаптера докрай.



Като държите спринцовката за перорални форми и бутилката заедно, обърнете с гърлото надолу.

Бавно издърпайте буталото, за да изтеглите правилната доза.

Като държите спринцовката за перорални форми и бутилката заедно, обърнете обратно.

Дръжте бутилката здраво, леко изтеглет спринцовката за перорални форми от адаптера за бутилката.

Поставете върха на спринцовката за перорални форми срещу вътрешната страна на бузата на пациента.

Леко натискайте буталото, докато стигне докрая. Във върха на спринцовката ще остане малко количество. Това е нормално.

Не изпръсквайте лекарството към задната част на гърлото, тъй като това може да причини задавяне.

Поставете капачката обратно върху бутилката и я завъртете докрай.

Винаги оставяйте адаптера в бутилката.

Почистване на спринцовката:

Изплакнете спринцовката за перорални форми с чиста вода и я оставете да изсъхне след всяка употреба.

Изплакнете вътрешността на спринцовката и буталото.

Чиста вода може да се изтегли в спринцовката с буталото и да се промие няколко пъти до почистване на спринцовката.

Добре е да отделите буталото от спринцовката, за да изплакнете всяка част. Безопасно е спринцовката и буталото да се почистват в миялна машина.

Спринцовката и буталото трябва да са напълно сухи преди следващата употреба.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Fintepla

Говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете бутилката с Вас. Могат да възникнат следните ефекти: възбуда, сънливост или обърканост, зачервяване или чувство на горещина, треперене и изпотяване.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Fintepla

- Вземете го веднага след като си спомните. Ако е близо до времето за прием на следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Fintepla

Не спирайте приема на Fintepla, без да говорите с Вашия лекар. Ако Вашият лекар реши да прекрати приема на това лекарство, лекарят ще Ви помоли бавно да намалите количеството, приемано всеки ден. Бавното намаляване на дозата намалява риска от получаване на пристъпи и епилептичен статус.

Шест месеца след последната доза Fintepla на Вас или Вашето дете трябва да бъде направена ехокардиограма.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Синдром на Драве

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- падане
- диария
- повръщане
- загуба на тегло
- запек
- загуба на апетит
- висока температура
- по-ниска кръвна захар
- отклонения в ехокардиограмата
- усещане за умора, сънливост или слабост
- инфекция в гръдния кош и бронхит
- треперене на дланите, ръцете или краката
- продължителни пристъпи (епилептичен статус)

Чести: възможно е да засегнат до 1 на 10 души

- раздразнителност
- инфекция на ухото
- неестествено поведение

Синдром на Ленокс-Гасто

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария
- повръщане
- инфекция в гръдния кош
- усещане за умора, сънливост или слабост
- загуба на апетит

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- запек
- увеличено слюноотделяне
- бронхит
- грип
- възпаление на средното ухо
- пневмония
- падане
- загуба на тегло
- пристъпи
- продължителни пристъпи (епилептичен статус)
- летаргия
- треперене на дланите, ръцете или краката
- увеличени нива на пролактин в кръвта

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите лекарствени реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fintepla

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява в хладилник или фризер.
- Използвайте в рамките на 3 месеца след първото отваряне на бутилката.
- Измивайте спринцовката след всяка употреба.
- Ако изгубете или повредите спринцовката или не можете да разчетете маркировките на деленията върху спринцовката, използвайте другата спринцовка за перорални форми, предоставена във Вашата опаковка, или говорете с Вашия фармацевт.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fintepla

Активното вещество се нарича фенфлурамин. Всеки ml съдържа 2,2 mg фенфлурамин.

Другите съставки са:

- Натриев етилпарахидроксибензоат (E 215)
- Натриев метилпарахидроксибензоат (E 219)
- Сукралоза (E 955)
- Хидроксиетилцелулоза (E 1525)
- Мононатриев фосфат (E 339)
- Динатриев фосфат (E 339)
- Овкусител на прах с аромат на череша:

- Акация (Е 414)
- Глюкоза (царевична)
- Етилбензоат
- Естествени ароматизиращи препарати
- Естествени ароматизиращи вещества
- Ароматизиращи вещества
- Малтодекстрин (царевичен)
- Серен диоксид (Е 220)
- Калиев цитрат (Е 332)
- Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
- Вода за инжекции

Как изглежда Fintepla и какво съдържа опаковката

- Fintepla перорален разтвор се предлага под формата на бистра, безцветна, леко вискозна течност с аромат на череша.
- Разтворът се предлага в бяла бутилка със защитена от деца капачка, защитена от отваряне.
- Всяка опаковка съдържа:
 - бутилка, съдържаща 60 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления по 0,2 ml.
 - бутилка, съдържаща 120 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.
 - бутилка, съдържаща 250 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.
 - бутилка, съдържаща 360 ml перорален разтвор, адаптер за бутилка, две спринцовки за перорални форми от 3 ml с деления по 0,1 ml и две спринцовки с обем 6 ml с деления от 0,2 ml.
- Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel : + 353 / (0)1-46 37 395

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.