

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku fenfluraminklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Glukoza (dobivena iz kukuruza): 0,627 mg/ml

Natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215): 0,23 mg/ml

Natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219): 2,3 mg/ml

Sumporov dioksid (E 220): 0,000009 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna, neznatno viskozna tekućina, pH 5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Fintepla indiciran je za liječenje napadaja povezanih s Dravetovim sindromom kao dodatna terapija uz druge antiepileptičke lijekove u bolesnika u dobi od 2 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Fintepla treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije.

Lijek Fintepla propisuje se i izdaje u skladu s Fintepla programom kontroliranog pristupa (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Pedijatrijska (djeca u dobi od 2 i više godina) i odrasla populacija

Tablica 1: Preporuke za doziranje

	<u>Bez</u> stiripentola	<u>Sa</u> stiripentolom
Početna doza – prvi tjedan	0,1 mg/kg dvaput dnevno (0,2 mg/kg na dan)	
7. dan – drugi tjedan*	0,2 mg/kg dvaput dnevno (0,4 mg/kg na dan)	Doza održavanja 0,2 mg/kg dvaput dnevno (0,4 mg/kg na dan)
14. dan – uz daljnju titraciju kako je primjenjivo*	0,35 mg/kg dvaput dnevno (0,7 mg/kg na dan)	Nije primjenjivo
Najviša preporučena doza	26 mg (13 mg dvaput dnevno, tj. 6,0 ml dvaput dnevno)	17 mg (8,6 mg dvaput dnevno, tj. 4,0 ml dvaput dnevno)

* Za bolesnike koji podnose fenfluramin i potrebno im je daljnje smanjenje napadaja. U bolesnika kojima je potrebna brža titracija doza se može povećavati svaka 4 dana.

Ako je izračunana doza 3,0 ml ili manje, valja upotrijebiti zelenu graduiranu štrcaljku od 3 ml. Ako je izračunana doza veća od 3,0 ml, valja upotrijebiti ljubičastu graduiranu štrcaljku od 6 ml. Izračunanu dozu treba zaokružiti na najbližu veću graduiranu oznaku.

Prekid liječenja

Kada se liječenje prekida, dozu treba smanjivati postupno. Kao i kod svih antiepileptika, nagli prekid uzimanja lijeka treba izbjegavati kad god je to moguće kako bi se minimizirao rizik od pojave učestalijih napadaja i epileptičnog statusa.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega nema dostupnih kliničkih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nema dostupnih kliničkih podataka.

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre primjena se ne preporučuje.

Starije osobe

Nema podataka o primjeni lijeka Fintepla u bolesnika starije dobi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fintepla u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Fintepla primjenjuje se peroralno.

Fintepla se može uzimati uz jelo ili natašte.

Lijek Fintepla kompatibilan je s komercijalno dostupnim gastričnim i nazogastričnim sondama za hranjenje (vidjeti dio 6.6).

Lijek Fintepla sadrži vrlo ograničenu količinu probavljivih ugljikohidrata i kompatibilan je s ketogenom prehranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolest srčanog aortnog ili mitralnog zalistka.

Plućna arterijska hipertenzija.

Unutar 14 dana od primjene inhibitora monoaminoooksidaze zbog povećanog rizika od razvoja serotonininskog sindroma.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolest srčanog aortnog ili mitralnog zalistka i plućna arterijska hipertenzija

Zbog zabilježenih slučajeva bolesti srčanih zalistaka koja je mogla biti prouzročena primjenom viših doza fenfluramina radi liječenja pretilosti u odraslih, praćenje srca potrebno je provoditi ehokardiografijom. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima fenfluramina za liječenje Dravetovog sindroma bolest srčanih zalistaka nije opažena.

Prije početka liječenja bolesniku je potrebno snimiti ehokardiogram kako bi se odredile početne vrijednosti prije započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.3) i kako bi se isključila mogućnost već postojeće bolesti srčanih zalistaka ili plućne hipertenzije.

Praćenje ehokardiogramom treba provoditi svakih 6 mjeseci tijekom prve 2 godine, a nakon toga jednom godišnje. Ako ehokardiogram pokaže prisutnost patoloških promjena zalistaka, kasnije kontrolne ehokardiogramne treba provoditi u kraćim razmacima kako bi se procijenilo je li abnormalnost perzistentna. Ako se na ehokardiogramu opaze patološke abnormalnosti, preporučuje se s liječnikom koji propisuje lijek te s njegovateljem i kardiologom procijeniti korist naspram rizika od nastavka liječenja fenfluraminom.

Ako se liječenje prekine zbog bolesti srčanog aortnog ili mitralnog zalistka, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i praćenje u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje bolesti srčanog aortnog ili mitralnog zalistka.

Na temelju prethodnih primjena visokih doza fenfluramina za liječenje pretilosti u odraslih, zabilježena je njegova povezanost s plućnom arterijskom hipertenzijom. Plućna arterijska hipertenzija nije opažena u kliničkom programu, ali zbog male incidencije ove bolesti, iskustvo s fenfluraminom u kliničkom ispitivanju nije dovoljno da bi se odredilo povećava li fenfluramin rizik za plućnu arterijsku hipertenziju u bolesnika s Dravetovim sindromom.

Ako nalazi ehokardiograma upućuju na plućnu arterijsku hipertenziju, ehokardiogram je potrebno ponoviti što prije i zatim unutar 3 mjeseca kako bi se ti nalazi potvrdili. Ako nalazi ehokardiograma potvrde da postoji povećana vjerojatnost za plućnu arterijsku hipertenziju definiranu kao „umjerena vjerojatnost“ to bi, na temelju smjernica Europskog udruženja kardiologa (*European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog udruženja za respiratorne bolesti (*European Respiratory Society*, ERS) iz 2015. godine, trebalo potaknuti liječnika koji propisuje lijek, njegovatelja i kardiologa da procijene omjer koristi i rizika od nastavka primjene lijeka Fintepla. Ako nalazi ehokardiograma, nakon potvrde, upućuju na veliku vjerojatnost za plućnu arterijsku hipertenziju, kako je definirana smjernicama ESC-a i ERS-a iz 2015. godine, preporuka je da se liječenje fenfluraminom prekine.

Smanjeni apetit i gubitak težine

Fenfluramin može prouzročiti smanjenje apetita i gubitak težine (vidjeti dio 4.8). Aditivni učinak na smanjenje apetita može se pojaviti kada se fenfluramin kombinira s drugim antiepileptičkim lijekovima, primjerice stiripentolom. Čini se da je smanjenje težine povezano s dozom. Tijekom daljnjeg liječenja većina bolesnika nastavi dobivati na težini. Potrebno je nadzirati bolesnikovu težinu. U bolesnika s anoreksijom nervozom ili bulimijom nervozom u anamnezi, prije započinjanja liječenja fenfluraminom treba provesti procjenu omjera koristi i rizika.

Fintepla program kontroliranog pristupa

Program kontroliranog pristupa sastavljen je kako bi se 1.) spriječila primjena lijeka izvan odobrene indikacije radi kontrole težine u pretilih bolesnika i 2.) potvrdilo da su liječnici koji propisuju lijek upoznati s potrebom periodičnog nadzora srca u bolesnika koji primjenjuju lijek Fintepla.

Somnolencija

Fenfluramin može prouzročiti somnolenciju.

Ostali depresori središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, mogu pojačati somnolencijski učinak fenfluramina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Suicidalno ponašanje i ideacija

Suicidalno ponašanje i ideacija zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova koja nisu uključivala fenfluramin pokazala je povećan rizik za pojavu suicidalnog ponašanja i ideacije. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i u slučaju primjene fenfluramina. Bolesnicima i njihovim njegovateljima treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalnog ponašanja i ideacije.

Serotoninski sindrom

Kao i kod drugih serotonergičkih lijekova, tijekom liječenja fenfluraminom može doći do potencijalno životno opasnog stanja, a osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotonergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličke antidepresive ili triptane), lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina kao što su inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) ili drugih antipsihotika koji mogu utjecati na serotonergičke neurotransmitterske sustave (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje fenfluraminom i drugim serotonergičkim lijekovima koji mogu utjecati na serotonergičke sustave, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, a osobito tijekom početka liječenja i povećavanja doze.

Veća učestalost napadaja

Kao i kod drugih antiepileptičkih lijekova, tijekom liječenja fenfluraminom može doći do klinički značajnog povećanja učestalosti napadaja, što može zahtijevati prilagodbu doze fenfluramina i/ili istodobno primjenjivanih antiepileptičkih lijekova ili, ako je procjena omjera koristi i rizika negativna, prekid primjene fenfluramina.

Ciproheptadin

Ciproheptadin je snažan antagonist serotoninskih receptora i stoga može smanjiti djelotvornost fenfluramina. Ako se liječenju fenfluraminom doda ciproheptadin, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg pogoršanja napadaja. Kada se s liječenjem fenfluraminom započinje u bolesnika koji uzimaju ciproheptadin, djelotvornost fenfluramina može se smanjiti.

Glaukom

Fenfluramin može prouzročiti midrijazu i potaknuti razvoj glaukoma zatvorenog kuta. U bolesnika s akutnim smanjenjem oštine vida, terapiju je potrebno prekinuti. O prekidu liječenja treba razmisliti ako postoji bol u oku, a drugi se uzrok ne može odrediti.

Jaki induktori enzima CYP1A2 ili CYP2B6

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP1A2 ili induktorima enzima CYP2B6 može sniziti koncentracije fenfluramina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Kada se fenfluramin primjenjuje istodobno s jakim induktorom CYP1A2 ili CYP2B6 potrebno je razmotriti povećanje doze fenfluramina, ali ne smije se premašiti maksimalna dnevna doza.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) i natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219) koji mogu prouzročiti alergijske reakcije (možda s odgodom).

Sadrži i sumporov dioksid (E 220) koji samo rijetko može prouzročiti teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po najvišoj dnevnoj dozi lijeka od 12 ml, odnosno zanemaruju količinu natrija.

Ovaj lijek sadrži glukozu koja može biti štetna za zube.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava povećavaju rizik od pogoršanja depresije središnjeg živčanog sustava. Primjeri su takvih depresora drugi serotonergički lijekovi (uključujući SSRI-jeve, SNRI-jeve, tricikličke antidepresive ili triptane), lijekovi koji narušavaju metabolizam serotonina kao što su MAO inhibitori ili antipsihotici koji mogu utjecati na serotonergičke neurotransmitterske sustave (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Klinička ispitivanja

Učinak stiripentola u stanju dinamičke ravnoteže plus klobazam i/ili valproat na fenfluramin

U ispitivanjima faze 3, istodobna primjena fenfluramina u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 0,2 mg/kg dvaput dnevno (0,4 mg/kg na dan), najviše 17 mg na dan, uz standardni antiepileptički režim stiripentol plus klobazam i/ili valproat, rezultirala je u 130%-tnom povećanju vrijednosti AUC₀₋₂₄ fenfluramina i u 60%-tnom smanjenju vrijednosti AUC₀₋₂₄ norfenfluramina u usporedbi s primjenom fenfluramina bez stiripentola u dozi od 0,35 mg/kg dvaput dnevno (0,7 mg/kg na dan), a najviše 26 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Učinkan kanabidiola u stanju dinamičke ravnoteže na fenfluramin

U usporedbi s primjenom samo fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s ponavljanim dozama kanabidiola povećala je AUC_{0-INF} fenfluramina za 59 % i C_{max} za 10 %, a smanjila AUC_{0-INF} norfenfluramina za 22 % i njegov C_{max} za 33%. U usporedbi s primjenom samo kanabidiola, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s ponavljanim dozama kanabidiola nije utjecala na farmakokinetiku kanabidiola. Prilagodba doze nije potrebna kada se fenfluramin primjenjuje istodobno s kanabidiolom.

In vitro ispitivanja

Istodobna primjena s jakim induktorima enzima CYP1A2 ili induktorima enzima CYP2B6 može sniziti koncentracije fenfluramina u plazmi.

Učinkan fenfluramina na druge lijekove

Istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,7 mg/kg i jedne doze kombinacije stiripentola, klobazama i valproatne kiseline, nije utjecala na farmakokinetiku stiripentola, na farmakokinetiku klobazama ili njegovog Ndesmetil metabolita norklobazama ni na farmakokinetiku valproatne kiseline u usporedbi s primjenom samo kombinacije stiripentola, klobazama i valproatne kiseline.

Učinkan fenfluramina na supstrate CYP2D6

In vitro ispitivanja pokazuju da fenfluramin može inhibirati CYP2D6. Opaženo je da se pri istodobnoj primjeni s fenfluraminom, koncentracije desipramina u stanju dinamičke ravnoteže povećavaju približno 2 puta. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata CYP2D6 može povećati njihove koncentracije u plazmi.

Učinkan fenfluramina na supstrate CYP2B6 i CYP3A4

In vitro ispitivanja pokazuju da fenfluramin može inducirati CYP2B6 te da može inducirati intestinalni CYP3A4. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata CYP2B6 ili supstrata CYP3A4 može smanjiti njihove koncentracije u plazmi.

Učinkan fenfluramina na supstrate MATE1

In vitro ispitivanja pokazuju da norfenfluramin (glavni i farmakološki aktivan metabolit) može inhibirati MATE1 u klinički relevantnim koncentracijama. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata MATE1 može povećati njihove koncentracije u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni fenfluramina u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti u odsutnosti paternalne ili maternalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Fintepla tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fenfluramin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamički podaci u životinja pokazuju da se fenfluramin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Fintepla uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pri kliničkim dozama sve do 104 mg na dan nisu opaženi učinci fenfluramina na plodnost u ljudi. Međutim, ispitivanja na životinjama upućuju na to da bi lijek Fintepla mogao utjecati na plodnost žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fintepla umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može prouzročiti somnolenciju i umor. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili strojevima dok na temelju dovoljno iskustva s lijekom ne procijene utječe li on štetno na njihove sposobnosti (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bile su smanjeni apetit (44,2 %), proljev (30,8 %), pireksija (25,6 %), umor (25,6 %), infekcija gornjih dišnih puteva (20,5 %), letargija (17,5 %), somnolencija (15,4 %) i bronhitis (11,6 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz fenfluramin u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$) ili česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Tablica 2. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	bronhitis infekcija gornjih dišnih putova	infekcija uha
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji		abnormalno ponašanje razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	letargija somnia epileptični status (<i>status epilepticus</i>) tremor	
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija proljev povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija umor	
Pretrage	snižena razina glukoze u krvi abnormalni ehokardiogram (regurgitacija u tragu) smanjena težina	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	pad	

Opis odabranih nuspojava

Dugoročna sigurnost primjene

U otvorenom ispitivanju fenfluramin je primjenjivalo 330 bolesnika u trajanju do 3 godine. Najčešće zabilježene nuspojave bile su smanjeni apetit (18,8 %), abnormalan ehokardiogram (regurgitacija u tragu) (8,2 %), smanjena težina (6,1 %) i abnormalno ponašanje (5,2 %).

Smanjeni apetit i gubitak težine

Fenfluramin može prouzročiti smanjenje apetita i gubitak težine. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u djece i mlađih odraslih s Dravetovim sindromom, 34,4 % bolesnika liječenih fenfluraminom imalo je smanjeni apetit u odnosu na 8,3 % bolesnika koji su primali placebo, a u približno 18,9 % bolesnika liječenih fenfluraminom tjelesna težina smanjila se ≥ 7 % u odnosu na početnu težinu za razliku od 2,4 % bolesnika koji su primali placebo. Čini se da je smanjenje apetita i težine povezano s dozom. Tijekom daljnjeg liječenja fenfluraminom, većina bolesnika s vremenom je nastavila dobivati na težini.

Epileptični status (status epilepticus)

U kliničkim ispitivanjima faze 3 zabilježena učestalost epileptičnog statusa iznosila je 2,4 % u skupini koja je primala placebo i 6,6 % u skupini liječenoj fenfluraminom. Epileptični status nije doveo do prekida primjene.

Ehokardiografske sigurnosne procjene regurgitacije zalistaka

Moguća pojava bolesti srčanih zalistaka procijenjena je u placebom kontroliranom i otvorenom produžetku ispitivanja u trajanju do 3 godine.

U dvostruko slijepim ispitivanjima ili tijekom otvorenog produžetka ispitivanja s trajanjem liječenja do 3 godine, nijedan bolesnik nije razvio neku bolest srčanih zalistaka. Regurgitacija mitralnog zalistka u tragu zabilježena je u skupini liječenoj dozom od 0,2 mg/kg na dan u 17,9 % ispitanika ($n = 7/39$), dozom od 0,7 mg/kg na dan u 22,5 % ispitanika ($n = 9/40$), dozom od 0,4 mg/kg na dan u 20,9 % ispitanika ($n = 9/43$), a u skupini koja je primala placebo u 9,5 % ispitanika ($n = 8/84$). Blaga mitralna regurgitacija zabilježena je u 2,3 % bolesnika u skupini koja je liječena dozom od 0,4 mg/kg na dan ($n = 1/43$). Aortna regurgitacija u tragu zabilježena je u 7,9 % bolesnika u skupini koja je liječena dozom od 0,7 mg/kg na dan ($n = 3/40$). Međutim, prema smjernicama udruženja ESC i ERS iz 2015. godine, mitralna regurgitacija, blaga i ona u tragu, te aortna regurgitacija u tragu, nisu definirane kao patološki nalazi. Sve prijavljene incidencije bile su prolazne.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U pogledu kliničkih učinaka i liječenja predoziranja fenfluraminom, zabilježeni su samo ograničeni podaci. Pri dozama fenfluramina mnogo višim od onih obuhvaćenih programom kliničkog ispitivanja, zabilježene su agitacija, omamljenost, konfuzija, navale crvenila, tremor (ili drhtanje), vrućica, znojenje, bol u abdomenu, hiperventilacija i proširene zjenice koje ne reagiraju.

Prema navodima, liječenje intoksikacije fenfluraminom treba uključivati ispiranje želuca. Potrebno je pažljivo nadzirati vitalne funkcije, a u slučaju konvulzija, aritmija ili teškoća s disanjem uvesti mjere potpornog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX26

Mehanizam djelovanja

Fenfluramin je lijek koji oslobađa serotonin, a otpuštanjem serotonina stimulira višestruke podtipove 5-HT receptora. Fenfluramin može smanjiti napadaje djelovanjem kao agonist na specifične serotonininske receptore u mozgu, uključujući receptore 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, te djelujući također i na sigma-1 receptor. Točan način djelovanja fenfluramina u Dravetovu sindromu nije poznat.

Klinička djelotvornost

Djeca i mlađi odrasli

Učinkovitost fenfluramina u djece i mlađih odraslih s Dravetovim sindromom procijenjena je u dva randomizirana, multicentrična, placebo kontrolirana ispitivanja.

Ispitivanje 1 (N = 119) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s 3 paralelne skupine u kojem je nakon šestotjednog početnog razdoblja slijedilo 14 tjedana liječenja koje je obuhvaćalo dvotjedno razdoblje titracije i 12-tjedno razdoblje održavanja. Prikladni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupine koje su primale jednu od dviju doza fenfluramina (0,7 mg/kg na dan ili 0,2 mg/kg na dan, najviše 26 mg na dan) ili placebo. Srednja vrijednost (standardna devijacija) dobi bolesnika uključenih u ispitivanje 1 iznosila je 9,0 (4,7) godina, s rasponom od 2 do 18 godina. Većina bolesnika bila je u dobi ≥ 6 godina (73,9 %), a manjina u dobi < 6 godina (26,1 %), većina ih je bila muškog spola (53,8 %) te bijelci (82,4 %). Nijedan uključen bolesnik nije bio odgovarajuće kontroliran barem jednim antiepileptičkim lijekom, uz vagusnu stimulaciju i/ili ketogenu prehranu ili bez toga. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su uzimali između jedan i pet antiepileptičkih lijekova. Najčešće istodobno uzimani lijekovi (ukupno ≥ 25 %) bili su valproat (59,6 %), klobazam (58,8 %) i topiramet (25,2 %). U Ispitivanju 1 medijan učestalosti konvulzivnih napadaja u 28 dana iznosio je na početku 34,0, 17,5 i 21,2 u skupinama koje su primale placebo, fenfluramin u dozi od 0,2 mg/kg na dan odnosno fenfluramin u dozi od 0,7 mg/kg na dan.

Ispitivanje 2 (prethodno poznato kao ispitivanje 1504) (N = 87) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s 2 paralelne skupine u kojem je nakon šestotjednog početnog razdoblja slijedilo 15 tjedana liječenja koje je obuhvaćalo trotjedno razdoblje titracije i 12-tjedno razdoblje održavanja. Prikladni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine koje su primale 0,4 mg/kg na dan (najviše 17 mg na dan) ili placebo kao dodatak njihovom stabilnom standardnom režimu skrbi koji se sastojao od stiripentola (plus klobazam i/ili valproat) i vjerojatno drugih antiepileptičkih lijekova. Srednja vrijednost (standardna devijacija) dobi bolesnika uključenih u Ispitivanje 2 iznosila je 9,1 (4,80) godina, s rasponom od 2 do 19 godina. Većina bolesnika bila je u dobi ≥ 6 godina (72,4 %), a manjina u dobi < 6 godina (27,6 %), većina ih je bila muškog spola (57,5 %) te gdje je zabilježeno, bijelci (59,8 %). Nijedan uključen ispitanik nije bio odgovarajuće kontroliran na terapiji barem jednim antiepileptičkim lijekom koja je uključivala stiripentol, uz vagusnu stimulaciju i/ili ketogenu prehranu ili bez toga. Medijan učestalosti konvulzivnih napadaja po 28 dana iznosio je na početku 10,7 i 14,3 u skupinama koje su primale placebo odnosno fenfluramin u dozi od 0,4 mg/kg na dan.

Tablica 3. Ispitivanje 1 i Ispitivanje 2 (prethodno poznato kao ispitivanje 1504): rezultati mjera primarnih i odabranih sekundarnih ishoda djelotvornosti

		Ispitivanje 1			Ispitivanje 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg na dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg na dan + stiripentol
Učestalost konvulzivnih napadaja	N	39	39	40	44	43
	Početak	34,0	17,5	21,2	10,7	14,3
	Medijan (min, max)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
Razdoblje održavanja	N	39	39	40	44	42
		25,7	17,1	4,9	11,4	3,9

		Ispitivanje 1			Ispitivanje 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg na dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg na dan + stiripentol
	Na kraju razdoblja održavanja Medijan (min, max)	(3,6; 204,7)	(0,0; 194,3)	(0; 105,5)	(0,7; 169,3)	(0,0; 518,0)
	Smanjenje srednje vrijednosti mjesečne učestalosti konvulzivnih napadaja, prilagođeno za početnu vrijednost, u odnosu na placebo	-	36,7 % (p = 0,016)	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001
% smanjenja u konvulzivnim napadajima Razdoblje održavanja	Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja za ≥50 % – promjena od početnih vrijednosti Veličina učinka ¹ Relativni rizik	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) VU = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) VU = 62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) VU = 45,7 RR: 6,02
	Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja ≥ 75 % – promjena od početnih vrijednosti Veličina učinka ¹ Relativni rizik	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) VU = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) VU = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) VU = 36,0 % RR: 8,90
	Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja ≥ 100 % – promjena od početnih vrijednosti Veličina učinka ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) VU = 15,4 %	6 (15,0 %) VU = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) VU = 4,8 %
	Najdulji interval bez napadaja (medijan)	9,5 dana	15,0 dana (p = 0,035)	25,0 dana p < 0,001	13,0 dana	22,0 dana (p = 0,004)

		Ispitivanje 1			Ispitivanje 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg na dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg na dan + stiripentol
Titracija + razdoblje održavanja						

¹ Veličina učinka (VU) (razlika rizika) izračunana kao udio onih koji su primali djelatnu tvar - placebo; RR: relativni rizik

Odrasli

Populaciju s Dravetovim sindromom u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2 činili su većinom pedijatrijski bolesnici i samo 7 odraslih bolesnika u dobi između 18 i 19 godina (3,4 %); stoga su dobiveni ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u odrasloj populaciji s Dravetovim sindromom.

Podaci otvorenih ispitivanja

Bolesnici koji su sudjelovali u Ispitivanju 1 i Ispitivanju 2 mogli su sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja. Primarni cilj otvorenog ispitivanja bile su dugoročna učinkovitost i sigurnost fenfluramina u dozama od 0,2 do 0,7 mg/kg na dan, s time da se dozu fenfluramina moglo titrirati kako bi se optimiziralo liječenje. Podaci se odnose na 330 bolesnika koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju i primjenjivali fenfluramin do 3 godine (medijan razdoblja liječenja: 631 dan, raspon: 7 – 1086). Tijekom otvorenog produžetka razdoblja liječenja sudjelovanje u ispitivanju prekinulo je ukupno 23 % ispitanika, uključujući 15 % koji su to učinili zbog nedostatka djelotvornosti i 1 % zbog štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Fintepla u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u Dravetovom sindromu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika

Farmakokinetika fenfluramina i norfenfluramina ispitana je u zdravih ispitanika i u pedijatrijskoj populaciji s Dravetovim sindromom.

Apsorpcija

Za fenfluramin, C_{max} se postiže ~3 sata nakon jedne peroralne doze u zdravih ispitanika, a iznosi 28,6 ng/ml nakon doze od 0,35 mg/kg i 59,3 ng/ml nakon doze od 0,7 mg/kg fenfluramina. AUC_{inf} iznosi 673 ng × h/ml odnosno 1660 ng × h/ml nakon doze od 0,35 mg/kg odnosno 0,7 mg/kg. Za norfenfluramin, C_{max} se postiže ~12 sati nakon jedne peroralne doze u zdravih ispitanika, a iznosi 11,7 ng/ml nakon doze od 0,354 mg/kg odnosno 16,1 ng/ml nakon doze od 0,78 mg/kg. Nakon doze od 0,35 mg/kg AUC_{inf} iznosi 798 ng × h/ml, a nakon doze od 0,7 mg/kg iznosi ~800 ng × h/ml. Čini se da su u zdravih ispitanika vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} fenfluramina proporcionalne dozi u rasponu doza od 0,35 do 0,7 mg/kg. Čini se da su u zdravih ispitanika vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} norfenfluramina niže od onih proporcionalnih dozi u rasponu doza od 0,35 do 0,7 mg/kg. Vrijednost AUC_{inf} povećala se 0,5 puta pri dozi od 0,7 mg/kg u odnosu na dozu od 0,35 mg/kg. Vrijednost C_{max} povećala se 0,7 puta pri dozi od 0,7 mg/kg u odnosu na dozu od 0,35 mg/kg.

U pedijatrijskih bolesnika, nakon doze fenfluramina od 0,2 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-24}) iznosi 371 ng*h/ml za fenfluramin i 222 ng*h/ml za norfenfluramin. U pedijatrijskih bolesnika, nakon doze fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno s najvišom dozom od 26 mg na dan, AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1400 ng*h/ml za fenfluramin i 869 ng*h/ml za norfenfluramin nakon doze od

0,7 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno. Vrijednost $C_{max,ss}$ iznosila je 68,6 ng/ml za fenfluramin i 37,8 ng/ml za norfenfluramin. Uz istodobnu primjenu stiripentola, nakon doze od 0,2 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1030 ng*h/ml za fenfluramin i 139 ng*h/ml za norfenfluramin; nakon doze od 0,35 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 3240 ng*h/ml za fenfluramin i 364 ng*h/ml za norfenfluramin.

Apsolutna bioraspoloživost fenfluramina približno je 75 – 83 %. Nije opažen učinak hrane na farmakokinetiku fenfluramina ili norfenfluramina.

Poluvijek fenfluramina i norfenfluramina u plazmi pokazuje da se stanje dinamičke ravnoteže od približno 94 % postiže za otprilike 4 dana za fenfluramin i za 5 dana za norfenfluramin (4 poluvijeka). U zdravih ispitanika, omjer akumulacije za C_{max} bio je 3,7 puta veći za fenfluramin i 6,4 puta za norfenfluramin, dok je omjer akumulacije za AUC_{0-24} bio 2,6 puta veći za fenfluramin i 3,7 puta za norfenfluramin.

Distribucija

In vitro se 50 % fenfluramina veže za proteine ljudske plazme, a vezanje ne ovisi o koncentraciji fenfluramina. Nakon peroralne primjene fenfluramina u zdravih ispitanika, geometrijska srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije (V_z/F) fenfluramina iznosi 11,9 (16,5 %) l/kg.

Biotransformacija

Više od 75 % fenfluramina metabolizira se u norfenfluramin prije eliminacije, prvenstveno putem enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP2D6. Norfenfluramin se zatim deaminacijom i oksidacijom pretvara u neaktivne metabolite. Nije poznato u kojem su opsegu ti neaktivni metaboliti prisutni u plazmi i urinu. Uključenost enzima koji nisu CYP (npr. UGT) u metabolizam norfenfluramina nije poznata, ali podaci iz literature upućuju na to da se norfenfluramin možda glukuronizira u značajnom opsegu.

Prijenosnici

Fenfluramin i norfenfluramin *in vitro* nisu bili supstrati za P-glikoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Eliminacija

Veći dio peroralno primijenjene doze fenfluramina (> 90 %) izlučuje se u urinu uglavnom kao metabolit, a manje od 5 % nalazi se u fecesu. Nakon peroralne primjene fenfluramina u zdravih ispitanika, geometrijska srednja vrijednost (CV%) klirensa (CL/F) fenfluramina iznosi 6,9 l/h (29 %), a poluvijek je 20 sati. Poluvijek eliminacije norfenfluramina iznosi ~30 sati.

Posebne populacije

Genski polimorfizam

Nije opažen utjecaj genotipova CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 na farmakokinetiku fenfluramina ili norfenfluramina.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega prevladavajući je put eliminacije lijekova koji sadrže fenfluramin, pri čemu se više od 90 % primijenjene doze izluči u urinu kao nepromijenjen lijek ili u obliku metabolita. Nema kliničkih podataka o učinku oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku fenfluramina i norfenfluramina u ljudi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije ustanovljeno da su provedena ispitivanja o učinku oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku fenfluramina u odraslih i djece. S obzirom na metabolizam fenfluramina putem jetre, koncentracija

lijeka u plazmi može biti promijenjena u bolesnika sa značajnim oštećenjem funkcije jetre. Ispitanici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja faze 3.

Tjelesna težina

Klirens lijeka i farmakokinetika izloženosti fenfluraminu i norfenfluraminu bile su dosljedne u cjelokupnom rasponu indeksa tjelesne mase (od 12,3 do 35 kg/m²).

Spol

Farmakokinetike fenfluramina i norfenfluramina bile su dosljedne između muškaraca i žena.

Rasa

Budući da je procjenu ograničavao mali broj ispitanika nebjelačke rase u uzorku, ne može se donijeti zaključak o učinku rase na farmakokinetiku. Polimorfizam gena za enzime koji metaboliziraju fenfluramin sličan je u svim rasama i razlikuju se samo po učestalosti. Stoga, iako se srednje vrijednosti izloženosti mogu neznatno razlikovati ovisno o rasi, očekuje se da je raspon izloženosti sličan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanju laktacije štakorima je peroralno primjenjivan radioaktivno obilježen deksfenfluramin u dozi od 1,2 mg/kg te su uzorci plazme i mlijeka uzimani tijekom 24 sata nakon primjene doze. U mlijeku su nađeni i deksfenfluramin i nordeksfenfluramin 2 sata nakon primjene doze, a koncentracije su se snižavale tijekom 24 sata. U 24. satu u mlijeku nije nađen deksfenfluramin. Nordeksfenfluramin je u 24. satu bio prisutan u malim količinama. Omjer radioaktivnosti mlijeko:plazma iznosio je 9 ± 2 u 2. satu i 5 ± 1 u 24. satu. Na temelju usporedbe tjelesne težine, ekvivalentna doza u ljudi (0,2 mg/kg deksfenfluramina) niža je od maksimalne preporučene doze lijeka Fintepla u ljudi.

Reprodukcija i razvoj

Primjenom fenfluramina u skotnih ženki štakora i kunića dobiveni su dokazi o razvojnoj toksičnosti pri dozama koje su povezane s maternalnom toksičnošću.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, opaženo je smanjenje fetalne težine i povećanje incidencije vanjskih malformacija i skeletnih malformacija pri visokoj dozi, a to je bilo povezano s maternalnom toksičnošću. Srednja doza pri kojoj nije bilo nalaza na fetusu bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) pet puta većim od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi lijeka Fintepla za ljude.

Učinci fenfluramina u ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića uključivali su povećanje resorpcije što je rezultiralo većim postimplantacijskim gubitkom do kojeg je dolazilo pri svim dozama kao posljedica maternalne toksičnosti izazvane fenfluraminom (gubitak na težini i smanjena konzumacija hrane). Opaženi su dodatni klinički znakovi u obliku proširenih zjenica, ubrzanog disanja i tremora. Ni pri jednoj dozi nije bilo vanjskih, visceralnih ili skeletnih malformacija povezanih s fenfluraminom. Niska doza koja je rezultirala maternalnom toksičnošću i postimplantacijskim gubitkom bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) manjim od onih u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi lijeka Fintepla za ljude.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića, fenfluramin i norfenfluramin prolazili su kroz placentu. Izloženosti u plazmi bile su viših koncentracija u fetusima štakora nego u majki, dok su izloženosti u plazmi u kunića bile sličnih koncentracija i u majki i u fetusa, međutim, učinci na ljudske fetuse nisu poznati.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, maternalna je toksičnost bila povezana s povećanim brojem mrtvorodne mladunčadi kod primjene visoke doze. Srednja doza nije imala štetne

učinke na generacije F₀ i F₁ pri izloženostima u plazmi (AUC) pet puta većim od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj terapijskoj dozi lijeka Fintepla za ljude. U prvoj generaciji mladunčadi nije bilo učinaka na ukupnu reproduktivnu funkciju.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, nisu utvrđeni učinci na plodnost mužjaka *in vivo*. U ženki je opaženo smanjenje indeksa plodnosti (definirano brojem parenja koja su rezultirala skotnošću) koje se smatralo povezano s učincima u ženki. Opaženi učinci uključivali su manji broj žutih tijela, značajno manje implantacijskih mjesta i viši postotak gubitaka prije i poslije implantacije. Do smanjenja indeksa plodnosti došlo je pri maternalno toksičnim dozama. Niska doza pri kojoj nije bilo učinaka na indeks plodnosti bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) koje su približno ekvivalentne dozama u ljudi pri maksimalno preporučenim dozama lijeka Fintepla za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
sukraloza (E 955)
hidroksietilceluloza (E 1525)
mononatrijev fosfat (E 339)
natrijev hidrogenfosfat (E 339)
prašak s okusom trešnje:
arapska guma (E 414)
glukoza (kukuruzna)
etilbenzoat
pripravci prirodnih aroma
prirodne arome
arome
maltodekstrin (kukuruzni)
sumporov dioksid (E 220):
kalijev citrat (E 332)
citratna kiselina hidrat (E 330)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja

Ovaj lijek treba upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Fintepla dolazi u bijeloj bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu i evidencijom otvaranja, pakiranom u kutiji, s adapterom od polietilena niske gustoće (LDPE)

koji se utisne u bočicu i štrcaljkama za usta od polipropilena (PP)/HDPE-a. Za primjenu propisane doze treba upotrijebiti štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju.

Pakiranja:

Bočica koja sadrži 60 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 120 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 250 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 360 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Umetanje adaptera u bočicu:

Pri prvom otvaranju bočice, u bočicu je potrebno umetnuti adapter.

Operite i osušite ruke.

Izvadite adapter za bočicu iz pakiranja.

Stavite bočicu na ravnu, čvrstu podlogu.

Otvorite bočicu.

Čvrsto primite bočicu.

Postavite adapter na otvor bočice.

Dlanom utisnite adapter u bočicu.

Adapter za bočicu mora biti u ravnini s vrhom bočice.

Adapter za bočicu ne smije se vaditi nakon svake upotrebe.

Zatvarač bočice može se zaviti na bočicu i dok je adapter u bočici.

Čišćenje štrcaljke:

Da biste očistili svaki dio, odvojite klip od štrcaljke.

Nakon svake primjene isperite štrcaljku za usta čistom vodom i ostavite je da se osuši na zraku.

Isperite unutrašnjost štrcaljke i klip.

Štrcaljka i klip mogu se čistiti u perilici suđa.

Štrcaljku možete očistiti tako da povlačenjem klipa gore-dolje nekoliko puta uvučete i istisnete vodu iz štrcaljke.

Štrcaljka i klip moraju biti potpuno suhi prije sljedeće upotrebe.

Cjevčice za hranjenje

Lijek Fintepla oralna otopina kompatibilan je s većinom cjevčica za hranjenje enteralnim putem.

Za ispiranje cjevčice za hranjenje, napunite vodom štrcaljku koja služi za primjenu doze i isperite cjevčicu. Ponovite to 3 puta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zogenix ROI Limited
Trinity House
Charleston Road
Ranelagh
Dublin 6
D06 C8X4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja u promet lijeka Fintepla u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti o sadržaju i obliku edukacijskog materijala i programu kontroliranog pristupa, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da se u svakoj državi članici u kojoj je lijek Fintepla na tržištu uvede **program kontroliranog pristupa**, kako bi se spriječila upotreba lijeka izvan odobrene indikacije, tj. kako bi se spriječila primjena za kontrolu težine u pretilih bolesnika, jer je poznato da je u toj populaciji omjer koristi i rizika negativan.

Nadalje, program kontroliranog pristupa bit će uveden kako bi se potvrdilo da su liječnici koji propisuju lijek upoznati s potrebom periodičnog nadzora srca u bolesnika koji uzimaju lijek Fintepla zbog potencijalnog rizika od bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Fintepla na tržištu svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek budu upoznati s programom kontroliranog pristupa i da dobiju edukacijski materijal koji uključuje:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike (**Vodič za zdravstvene radnike**) upozorit će na sljedeće rizike:

- bolest srčanih zalistaka
- plućnu arterijsku hipertenziju
- upotrebu lijeka izvan odobrenih indikacija radi kontrole težine.

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Kratki opis razvoja fenfluramina i informacije o povlačenju odobrenja za stavljanje lijeka u promet zbog rizika za pojavu bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije.
- Istaknuti važnost činjenice da se treba strogo pridržavati trenutačno odobrene indikacije; pristup lijeku stoga je kontroliran kako bi se osiguralo da će liječnici dobiti prave informacije prije propisivanja lijeka.
- Informacije za liječnike o uvjetima Fintepla programa kontroliranog pristupa (koji su dogovoreni na nacionalnoj razini).
- Upute o otkrivanju, praćenju i/ili pravilnom liječenju bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije povezanih s fenfluraminom.
- Savjete kojima će se potaknuti bolesnike/njegovatelje da se bolesnike upiše u registar bolesti za fenfluramin kako bi se omogućilo prikupljanje dugoročnih sigurnosnih podataka.

Edukacijski materijal za bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti na sljedeće rizike:

- bolest srčanih zalistaka
- plućnu arterijsku hipertenziju.

Vodič za bolesnika/njegovatelja mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije o važnosti periodičnog nadzora srca (ehokardiografija)
- Upute o tome kako otkriti i pravilno liječiti bolest srčanih zalistaka i plućnu arterijsku hipertenziju povezane s fenfluraminom.
- Poziv na sudjelovanje u registru bolesti za fenfluramin kako bi se omogućilo prikupljanje dugoročnih sigurnosnih podataka.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Fintepla registar dugoročne sigurnosti primjene</p> <p>Nositelj odobrenja ustanovit će opservacijski registar kojim će se dobiti podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene fenfluramina u rutinskoj praksi, s fokusom na karakterizaciji i kvantifikaciji važnih potencijalnih rizika za razvoj bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije (primarni cilj) i usporavanja rasta (sekundarni cilj). Osim toga, podaci o učestalosti ehokardiografskog praćenja pridonijet će procjeni učinkovitosti mjera za minimizaciju rizika.</p>	<p>Završno izvješće: listopad 2031.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina
fenfluramin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku klorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
E 215, E 219
okus trešnje (glukoza, E 220)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Bočica od 60 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 120 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 250 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 360 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

Datum prvog otvaranja bočice: __ / __ / ____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zogenix ROI Limited
Trinity House
Charleston Road
Ranelagh
Dublin 6
D06 C8X4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/0/00/000/001 60 ml oralna otopina
EU/0/00/000/002 120 ml oralna otopina
EU/0/00/000/003 250 ml oralna otopina
EU/0/00/000/004 360 ml oralna otopina

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fintepla

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina
fenfluramin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku klorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
E 215, E 219
okus trešnje (glukoza, E 220)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

Bočica od 60 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 120 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 250 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 360 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

Datum prvog otvaranja bočice: __ / __ / ____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zogenix ROI Limited
Trinity House
Charleston Road
Ranelagh
Dublin 6
D06 C8X4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/0/00/000/001 60 ml oralna otopina
EU/0/00/000/002 120 ml oralna otopina
EU/0/00/000/003 250 ml oralna otopina
EU/0/00/000/004 360 ml oralna otopina

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fintepla

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina fenfluramin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje imate Vi ili Vaše dijete.
- Ako kod sebe ili djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fintepla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Fintepla
3. Kako uzimati lijek Fintepla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Fintepla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fintepla i za što se koristi

Fintepla sadrži djelatnu tvar fenfluramin.

Lijek Fintepla koristi se za liječenje napadaja u bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju vrstu epilepsije pod nazivom Dravetov sindrom. Ovaj lijek može pomoći smanjiti broj i težinu napadaja.

Nije u potpunosti poznat način na koji Fintepla djeluje. Međutim, smatra se da djeluje tako što u mozgu povećava aktivnost prirodne tvari pod nazivom serotonin, a to može smanjiti napadaje.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Fintepla

Nemojte uzimati lijek Fintepla:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na fenfluramin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi ili Vaše dijete imate problem sa srcem kao što je bolest zalistaka ili plućnu arterijsku hipertenziju (visoki tlak u arterijama pluća)
- ako ste Vi ili Vaše dijete u protekla 2 tjedna uzimali lijekove koji se nazivaju inhibitori monoaminooksidaze.

Nemojte uzimati lijek Fintepla ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Fintepla.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Fintepla ako:

- Vi ili Vaše dijete imate glaukom
- ste Vi ili Vaše dijete pomišljali na samoozljeđivanje ili samoubojstvo

- Vi ili Vaše dijete uzimate lijek koji se naziva ciproheptadin, a koristi se za liječenje alergija ili za poboljšavanje apetita.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete (ili ako niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što počnete uzimati lijek Fintepla.

Pretrage i kontrole

Prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Fintepla, liječnik mora provjeriti rad srca ultrazvučnim snimanjem (ehokardiografijom). Liječnik će provjeriti rade li srčani zalisci pravilno te da tlak u arteriji između srca i pluća nije previsok. Kad Vi ili Vaše dijete počnete s uzimanjem lijeka Fintepla, ehokardiografske kontrole provodit će se svakih 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim jednom godišnje. Ako liječenje lijekom Fintepla bude prekinuto, Vi ili Vaše dijete morat ćete snimiti ehokardiogram 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Liječnik Vam također treba provjeriti tjelesnu težinu prije i tijekom liječenja, jer lijek Fintepla može uzrokovati gubitak težine.

„Serotoninski sindrom“

Prije uzimanja lijeka Fintepla obratite se liječniku ako Vi ili Vaše dijete uzimate lijekove koji mogu povećati razine serotonina u mozgu. To je zbog toga što uzimanje tih lijekova s lijekom Fintepla može prouzročiti serotoninski sindrom, što je životno opasno stanje. Lijekovi koji mogu povišiti razine serotonina uključuju:

- triptane (kao što je sumatriptan) – koriste se protiv migrene
- inhibitore monoamino oksidaze (MAOI) – koriste se za liječenje depresije
- lijekove koji su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili lijekove koji su inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) – koriste se za liječenje depresije i tjeskobe.

Pazite na znakove serotoninskog sindroma koji uključuju:

- uznemirenost, priviđanje nečega što zapravo ne postoji (halucinacije) ili nesvjesticu
- probleme sa srcem i krvotokom kao što su brzi otkucaji srca, povišenja i sniženja krvnog tlaka, visoka temperatura, znojenje
- trzanje mišića, nekoordinirani pokreti mišića
- mučnina, povraćanje i proljev.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava.

Drugi lijekovi i Fintepla

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što lijek Fintepla može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi. Jednako tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje lijek Fintepla.

Zbog uzimanja lijeka Fintepla možete se Vi ili Vaše dijete osjećati pospano. Vi ili Vaše dijete možete se osjećati još pospanije ako u isto vrijeme s lijekom Fintepla uzimate druge lijekove kao što su antidepresivi ili alkohol.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- stiripentol, lijek protiv epilepsije, jer u tom slučaju dozu lijeka Fintepla možda treba smanjiti
- „triptane“, MAOI, SNRI ili SSRI – pogledajte u prethodnom tekstu pod naslovom „Serotoninski sindrom“
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital i druge barbiturate, fenitoin i efavirenz, jer će Vašu dozu lijeka Fintepla možda trebati povećati.

Također, obratite se liječniku ili ljekarniku ako Vi ili Vaše dijete pušite, jer je tada možda potrebno povećati dozu lijeka Fintepla.

Trudnoća i dojenje

Ako ste Vi ili Vaše dijete trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Porazgovarajte s liječnikom o upravljanju vozilima i strojevima ili ako se Vi ili Vaše dijete bavite aktivnostima kao što je vožnja biciklom ili drugim tjelesnim aktivnostima koje zahtijevaju vještinu, jer se poslije primjene ovoga lijeka možete osjećati pospano.

Fintepla sadrži natrijev etil p-hidroksibenzoat (E 215) i natrijev metil p-hidroksibenzoat (E 219)

Oni mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Fintepla sadrži sumporov dioksid (E 220)

U rijetkim slučajevima može uzrokovati reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Fintepla sadrži glukozu

To može biti štetno za zube.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Fintepla sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 12 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Fintepla

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s njima ako niste sigurni.

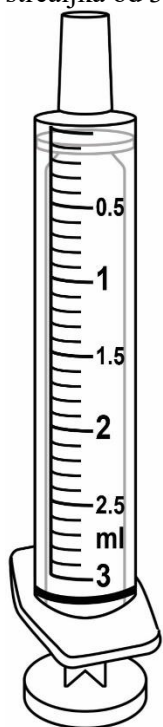
Koliko primijeniti

- Reći će vam koliko ml uzeti za svaku dozu.
- Uzmite lijek dvaput dnevno.
- Za početak, liječnik će Vama ili Vašem djetetu odrediti malu dozu. Ona se postupno može povećavati ovisno o tome koliko dobro će lijek djelovati i kako utječe na Vas ili Vaše dijete.
- Najveća količina lijeka koju možete uzeti iznosi 6 ml dvaput dnevno.
- Ako uzimate stiripentol, najveća količina lijeka koju možete uzeti iznosi 4 ml dvaput dnevno.
- Nemojte uzeti više od propisane doze jer to može prouzročiti ozbiljne nuspojave.

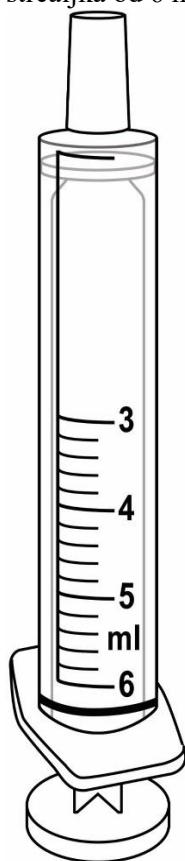
Uzimanje ovog lijeka

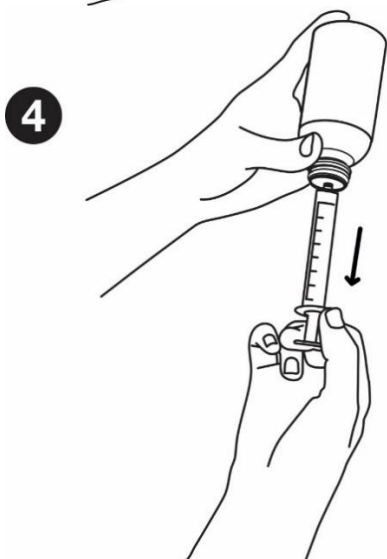
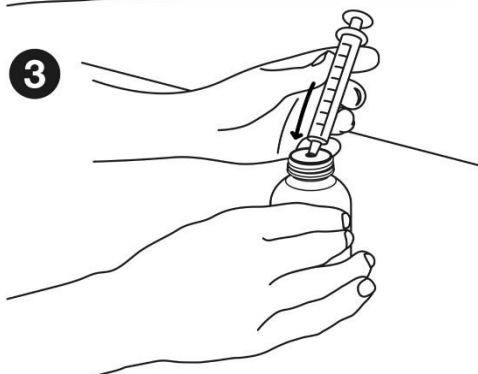
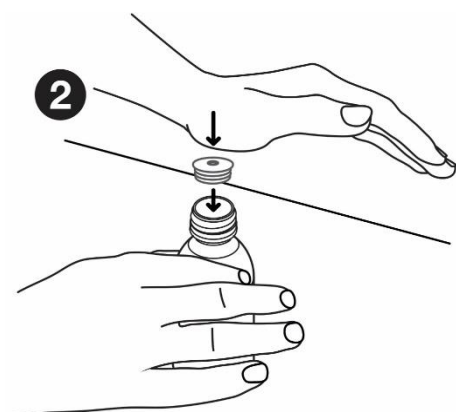
- Ovaj lijek uzimajte na usta.
- Lijek uzmite s hranom ili između obroka.
- Lijek Fintepla oralna otopina kompatibilan je s ketogenom prehranom.
- Lijek je u tekućem obliku. Da biste izmjerili svoju dozu, upotrijebite priložene štrcaljke za usta kako je objašnjeno u nastavku.
- Za doze do 3,0 ml upotrijebite zelenu štrcaljku od 3 ml.
- Za doze između 3,2 ml i 5,0 ml upotrijebite ljubičastu štrcaljku od 6 ml.
- Lijek Fintepla oralna otopina kompatibilan je s većinom cjevčica za hranjenje enteralnim putem.
- Za ispiranje cjevčice za hranjenje, napunite vodom štrcaljku koja služi za primjenu doze i isperite cjevčicu. Ponovite to 3 puta.

štrcaljka od 3 ml – zelena



štrcaljka od 6 ml – ljubičasta





Na kutiji zabilježite datum prvog otvaranja bočice.

Kada prvi put otvorite bočicu, morate umetnuti adapter. U uputama koje slijede opisano je kako ćete to učiniti.

Umetanje adaptera u bočicu:

Pri prvom otvaranju bočice, u bočicu je potrebno umetnuti adapter.

Operite i osušite ruke.

Izvadite adapter za bočicu iz njegovog pakiranja.

Stavite bočicu na ravnu, čvrstu podlogu.

Otvorite bočicu.

Čvrsto primite bočicu.

Namjestite adapter za bočicu iznad otvora bočice.

Dlanom utiskujte adapter u bočicu sve dok ne bude u ravnini s vrhom bočice.

Nakon primjene lijeka adapter ostavite u bočici.

Zavrните zatvarač na bočicu s adapterom ostavljenim u bočici.

Uvlačenje lijeka:

Prije nego što izmjerite dozu, provjerite je li klip štrcaljke za usta gurnut do kraja.

Čvrsto uhvatite bočicu lijeka držeći je na tvrdj, ravnoj podlozi.

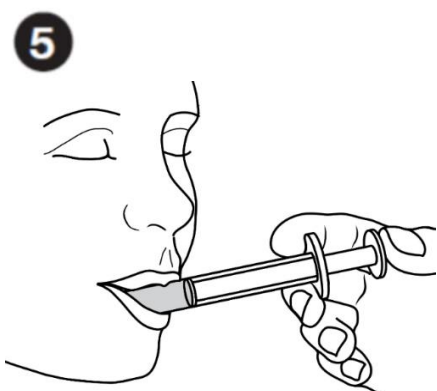
Umetnite vrh štrcaljke za usta u adapter bočice i potiskujte ga sve dok ne osjetite da je gurnut do kraja.

Primite štrcaljku za usta zajedno s bočicom lijeka i preokrenite ih tako da je štrcaljka dolje.

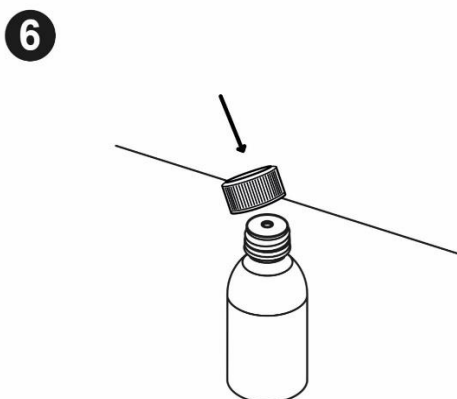
Polako povlačite klip da biste izvukli točnu dozu.

Primite štrcaljku za usta zajedno s bočicom i okrenite ih prema gore.

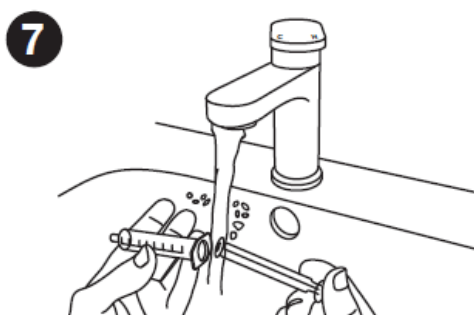
Čvrsto držeći bočicu, lagano izvucite štrcaljku za usta iz adaptera bočice.



Vrh štrcaljke za usta stavite na unutrašnju stranu bolesnikova obraza. Lagano potiskujte klip dok ne bude gurnut do kraja. U vrhu štrcaljke ostat će malo lijeka. To je normalno. Nemojte uštrcavati lijek u ždrijelo bolesnika jer to može izazvati gušenje.



Vratite zatvarač na bočicu i okrećite ga dok se ne zaustavi. U bočici uvijek ostavite adapter.



Čišćenje štrcaljke:
 Nakon svake upotrebe isperite štrcaljku za usta čistom vodom i ostavite je da se osuši na zraku. Isperite unutrašnjost štrcaljke i klip. Štrcaljku možete očistiti tako da povlačenjem klipa gore-dolje nekoliko puta uvučete i istisnete vodu iz štrcaljke. Da biste očistili svaki dio, možete odvojiti klip od štrcaljke. Sigurno je i pranje štrcaljke i klipa u perilici suđa. Štrcaljka i klip moraju biti potpuno suhi prije sljedeće upotrebe.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Fintepla nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu. Sa sobom uzmite bočicu lijeka. Možete osjetiti sljedeće učinke: uznemirenost, pospanost ili smetenost, navale crvenila ili vrućine, drhtanje i znojenje.

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti lijek Fintepla

- Uzmite ga čim se sjetite. Međutim, ako se približava vrijeme za primjenu sljedeće doze, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete primjenjivati lijek Fintepla

Nemojte prestati primjenjivati lijek Fintepla bez savjetovanja s liječnikom. Ako Vam liječnik odluči ukinuti lijek, reći će Vam da Vi ili Vaše dijete polako smanjujete količinu lijeka koju primjenjujete svaki dan. Polaganim smanjenjem doze umanjuje se rizik za pojavu napadaja i epileptičnog statusa. Šest mjeseci nakon posljednje doze lijeka Fintepla, Vama ili Vašem djetetu treba provesti ultrazvučno snimanje srca (ehokardiografiju).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- padanje
- proljev
- povraćanje
- gubitak težine
- zatvor
- gubitak apetita
- visoka temperatura
- snižena razina šećera u krvi
- odstupanja u ehokardiogramu
- osjećaj umora, pospanosti ili slabosti
- infekcija prsnog koša i bronhitis
- drhtanje šaka, ruku ili nogu
- dugotrajni napadaji (epileptično stanje)

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- razdražljivost
- infekcija uha
- abnormalno ponašanje

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Fintepla**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
- Upotrijebite unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.
- Operite štrcaljku nakon svake upotrebe.
- Ako štrcaljku izgubite ili oštetite, ili ne možete pročitati oznake za dozu, upotrijebite drugu štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju ili se obratite ljekarniku.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Fintepla sadrži

Djelatna tvar naziva se fenfluramin. Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina.

Drugi sastojci su:

- natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)

- natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
- sukraloza (E 955)
- hidroksietilceluloza (E 1525)
- mononatrijev fosfat (E 339)
- natrijev hidrogenfosfat (E 339)
- prašak s okusom trešnje:
 - arapska guma (E 414)
 - glukoza (kukuruzna)
 - etilbenzoat
 - pripravci prirodnih aroma
 - prirodne arome
 - arome
 - maltodekstrin (kukuruzni)
 - sumporov dioksid (E 220):
- kalijev citrat (E 332)
- citratna kiselina hidrat (E 330)
- voda za injekcije

Kako Fintepla izgleda i sadržaj pakiranja

- Fintepla oralna otopina dolazi kao bistra, bezbojna, blago viskozna tekućina okusa trešnje.
- Otopina se nalazi u bijeloj bočici sa zatvaračem sigurnim za djecu i evidencijom otvaranja.
- Jedna kutija sadrži:
 - bočicu koja sadrži 60 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 120 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 250 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 360 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.
- Na tržištu u vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Zogenix ROI Limited

Trinity House

Charleston Road

Ranelagh

Dublin 6

D06 C8X4,

Irska

Proizvođač:

Millmount Healthcare Ltd

Millmount Site, Block 7

City North Business Campus

Stamullen

Co. Meath

K32 YD60,

Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.