

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Fintepla 2.2 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 2,2 mg fenfluramínu (ako fenfluramínium-chlorid).

Pomocné látky so známym účinkom

Glukóza (kukuričná): 0,627 mg/ml

Etyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E 215): 0,23 mg/ml

Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E 219): 2,3 mg/ml

Oxid siričitý (E 220): 0,000009 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry, bezfarebný, mierne viskózný roztok s pH 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Fintepla je určený na liečbu záchvatov súvisiacich s Dravetovej syndrómom a Lennoxovým-Gastautovým syndrómom ako doplnková liečba k iným antiepileptikám pre pacientov vo veku 2 rokov a starších.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Fintepla má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie.

Liek Fintepla je predpisovaný a vydávaný v súlade s programom kontrolovaného prístupu k lieku Fintepla (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Pediatrická populácia (deti vo veku 2 rokov a staršie) a dospelí

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie pri Dravetovej syndróme

	<u>bez</u> stiripentolu	<u>so</u> stiripentolom
Začiatková dávka – prvý týždeň	0,1 mg/kg užívané dvakrát denne (0,2 mg/kg/deň)	
7. deň – druhý týždeň*	0,2 mg/kg dvakrát denne (0,4 mg/kg/deň)	Udržiavacia dávka 0,2 mg/kg dvakrát denne (0,4 mg/kg/deň)
14. deň – ďalšia titrácia podľa potreby*	0,35 mg/kg dvakrát denne (0,7 mg/kg/deň)	Neaplikovateľné
Maximálna odporúčaná dávka	26 mg (13 mg dvakrát denne, t.j. 6,0 ml dvakrát denne)	17 mg (8,6 mg dvakrát denne, t.j. 4,0 ml dvakrát denne)

* U pacientov, ktorí tolerujú fenfluramín a u ktorých je potrebné ďalšie zníženie záchvatov. U pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchlu titráciu, sa môže dávka zvyšovať každé 4 dni.

Ak je vypočítaná dávka 3,0 ml alebo nižšia, použije sa zelená 3 ml striekačka.

Ak je vypočítaná dávka väčšia ako 3,0 ml, použije sa fialová 6 ml striekačka.

Vypočítaná dávka sa zaokrúhli na najbližšie vyššie celé číslo.

Tabuľka 2. Odporúčané dávkovanie pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme

Začiatková dávka – prvý týždeň	0,1 mg/kg užívané dvakrát denne (0,2 mg/kg/deň)
7. deň – druhý týždeň**	0,2 mg/kg dvakrát denne (0,4 mg/kg/deň)
14. deň – udržiavacia dávka**	0,35 mg/kg dvakrát denne (0,7 mg/kg/deň)
Maximálna odporúčaná dávka	26 mg (13 mg dvakrát denne, t. j. 6,0 ml dvakrát denne)

** Dávka sa má zvyšovať podľa tolerancie po odporúčanú udržiavaciu dávku (t. j. 14 deň).

Ak je vypočítaná dávka 3,0 ml alebo nižšia, použije sa zelená 3 ml striekačka.

Ak je vypočítaná dávka väčšia ako 3,0 ml, použije sa fialová 6 ml striekačka.

Vypočítaná dávka sa zaokrúhli na najbližšie vyššie celé číslo.

Ukončenie liečby

V prípade ukončenia liečby sa má dávka postupne znižovať. Ako pri všetkých antiepileptikách, aj tu je nutné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby, ak je to možné, aby sa minimalizovalo riziko zvýšenej frekvencie záchvatov a stavov status epilepticus.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vo všeobecnosti u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávok, možno však zvážiť pomalšiu titráciu. V prípade hlásenia nežiaducich reakcií môže byť potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2). Fintepla nebola skúmaná u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu. Nie je známe, či je fenfluramín alebo jeho aktívny metabolit, norfenfluramín, dialyzovateľný.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

O použití u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. Podávanie lieku pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

Starší pacienti

K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní lieku Fintepla u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Fintepla u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Fintepla sa podáva perorálne.

Liek Fintepla sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Liek Fintepla je kompatibilný s komerčne dostupnými gastrickými a nazogastrickými výživovými sondami (pozri časť 6.6).

Liek Fintepla obsahuje veľmi obmedzené množstvo stráviteľných sacharidov a je kompatibilný s ketogénnou stravou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne.

Plúcna arteriálna hypertenzia.

Do 14 dní od podania inhibítorov monoaminoxidázy v dôsledku zvýšeného rizika sérotonínového syndrómu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne a plúcna arteriálna hypertenzia

Z dôvodu ohlásených prípadov ochorenia srdcovej chlopne, ktoré môžu byť spôsobené fenfluramínom podávaným vo vyšších dávkach na liečbu obezity u dospelých, je nutné vykonávať monitorovanie srdca pomocou echokardiografie. Pacienti s ochorením srdcovej chlopne alebo s hypertenziou pľúcnej tepny boli vylúčení z kontrolovaných klinických štúdií fenfluramínu na liečbu Dravetovej syndrómu a Lennoxovho-Gastautovho syndrómu. Počas týchto štúdií nebolo zistené žiadne ochorenie srdcovej chlopne.

Pred začatím liečby musia pacienti absolvovať echokardiogram na stanovenie východiskového stavu pred začatím liečby (pozri časť 4.3) a je nutné vylúčiť predchádzajúce ochorenie srdcovej chlopne alebo pľúcnu hypertenziu.

Monitorovanie pomocou echokardiogramu treba vykonávať každých 6 mesiacov prvé dva roky a potom raz za rok. Ak echokardiogram ukáže patologické zmeny chlopne, je nutné zvážiť následný echokardiogram v skoršom časovom rámci s cieľom zhodnotiť, či abnormalita pretrváva. Ak sú na

echokardiogramy zistené patologické abnormality, odporúča sa zhodnotiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby fenfluramínom s predpisujúcou osobou, ošetrovateľom alebo kardiológom.

Ak sa liečba ukončí v dôsledku ochorenia aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne, je nutné vykonávať primerané monitorovanie a kontrolu v súlade s miestnymi usmerneniami k liečbe ochorenia aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne.

V minulosti bola v dôsledku použitia vyšších dávok fenfluramínu na liečbu obezity u dospelých hlásená jeho súvislosť s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Pľúcna arteriálna hypertenzia nebola pozorovaná v klinickom programe, ale z dôvodu nízkeho výskytu tohto ochorenia nie sú skúsenosti s fenfluramínom z klinického skúšania dostatočné na stanovenie toho, či fenfluramín zvyšuje riziko pľúcnej arteriálnej hypertenzie u pacientov s Dravetovej syndrómom a s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.

Ak výsledky echokardiogramu naznačujú pľúcnu arteriálnu hypertenziu, je potrebné čo najskôr vykonať opakovaný echokardiogram a do 3 mesiacov potvrdiť tieto výsledky. Ak je potvrdený výsledok echokardiogramu, ktorý poukazuje na zvýšenú pravdepodobnosť pľúcnej arteriálnej hypertenzie vymedzenej v roku 2015 ako „stredná pravdepodobnosť“ usmerneniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej respiračnej spoločnosti (ERS), malo by to viesť k hodnoteniu pomeru prínosu a rizika lieku Fintepla zo strany predpisujúcej osoby, ošetrovateľa a kardiológa. Ak výsledok echokardiogramu po potvrdení poukazuje na vysokú pravdepodobnosť pľúcnej arteriálnej hypertenzie, ako ju vymedzujú usmernenia spoločností ESC a ERS z roku 2015, odporúča sa zastavenie liečby fenfluramínom.

Znížená chuť do jedla a úbytok hmotnosti

Fenfluramín môže spôsobiť zníženú chuť do jedla a úbytok hmotnosti (pozri časť 4.8). Aditívny účinok na zníženie chuti do jedla môže nastať vtedy, keď sa fenfluramín kombinuje s inými antiepileptikami, napríklad so stiripentolom. Zníženie hmotnosti zrejme súvisí s dávkou. U väčšiny pacientov sa hmotnosť pri pokračujúcej liečbe časom opäť zvýšila. Hmotnosť pacientov treba monitorovať. Hodnotenie pomeru prínosu a rizika treba vykonať pred začatím liečby fenfluramínom u pacientov s anamnézou anorexia nervosa a bulimia nervosa.

Program kontrolovaného prístupu k lieku Fintepla

Program kontrolovaného prístupu bol vytvorený na 1) zabránenie nesprávnemu použitiu pri regulácii hmotnosti u obéznych pacientov a 2) potvrdenie, že predpisujúci lekári boli informovaní o potrebe pravidelného monitorovania srdca u pacientov užívajúcich liek Fintepla.

Somnolencia

Fenfluramín môže spôsobiť somnolenciu.

Iné látky tlmiace centrálnu nervovú sústavu, vrátane alkoholu, môžu zosilniť účinok fenfluramínu na somnolenciu (pozri časti 4.5 a 4.7).

Samovražedné myšlienky a správanie

U pacientov liečených antiepileptikami boli pri niektorých indikáciách hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných, placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami, ktoré nezahŕňali fenfluramín, preukázali malé zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú pri fenfluramíne možnosť zvýšeného rizika. Pacientom a ošetrovateľom pacientov treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc hneď, keď sa objavia známky samovražedných myšlienok alebo správania.

Sérotonínový syndróm

Tak ako pri ostatných serotoninergných látkach sa môže pri liečbe fenfluramínom vyskytnúť sérotonínový syndróm, čo je potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri súbežnom podávaní iných serotoninergných látok (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), látok, ktoré upravujú metabolizmus sérotonínu, ako sú IMAO, alebo antipsychotík, ktoré majú vplyv na serotoninergný neurotransmitterový systém (pozri časť 4.3 a 4.5).

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. nepokoj, halucinácie, kómu), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexiu, nekoordináciu) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzeu, vracanie, hnačku).

Ak je súbežné podávanie fenfluramínu a iných serotoninergných látok, ktoré môžu ovplyvniť serotoninergné systémy, klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok.

Zvýšená frekvencia záchvatov

Tak ako pri ostatných antiepileptikách sa môže pri liečbe fenfluramínom vyskytnúť klinicky relevantné zvýšenie frekvencie záchvatov, čo môže vyžadovať úpravu dávky fenfluramínu a/alebo súbežne užívaných antiepileptík alebo prerušenie podávania fenfluramínu, ak je pomer prínosu a rizika negatívny.

Cyproheptadín

Cyproheptadín je účinný antagonista receptora sérotonínu, a môže preto zvýšiť účinnosť fenfluramínu. Ak cyproheptadín dopĺňa liečbu fenfluramínom, pacientov treba monitorovať z hľadiska zhoršenia záchvatov. Ak sa začne liečba fenfluramínom u pacienta, ktorý užíva cyproheptadín, účinnosť fenfluramínu sa môže znížiť.

Glaukóm

Fenfluramín môže spôsobovať mydriázu a urýchliť glaukóm so zatvoreným uhlom. U pacientov s akútnym znížením ostrosti zraku prerušte liečbu. Zvážte prerušenie, ak nastane bolesť oka a nie je možné stanoviť inú príčinu.

Účinok induktorov CYP1A2 a CYP2B6

Súbežné podávanie silných induktorov CYP1A2 alebo CYP2B6 zníži plazmatické koncentrácie fenfluramínu, čím sa môže znížiť účinnosť fenfluramínu (pozri časť 4.5).

Ak je potrebné podávanie silného induktora CYP1A2 alebo CYP2B6 súbežne s fenfluramínom, má sa sledovať, či u pacienta nedochádza k zníženiu účinnosti a môže sa zväziť zvýšenie dávky fenfluramínu, pokiaľ sa tým neprekročí dvojnásobok maximálnej dennej dávky (52 mg/deň) (pozri časť 4.2). Ak sa podávanie silného induktora CYP1A2 alebo CYP2B6 preruší počas udržiavacej liečby fenfluramínom, zvážte postupné znižovanie dávky fenfluramínu na dávku, ktorá bola podávaná pred začatím podávania induktora (pozri časť 4.2).

Účinok inhibítorov CYP1A2 alebo CYP2D6

Po začatí súbežne podávanej liečby silným inhibítorom CYP1A2 alebo CYP2D6 môže dôjsť k vyššej expozícii, a preto je potrebné monitorovať nežiaduce udalosti, pričom u niektorých pacientov môže byť potrebné znížiť dávku.

Pri podaní jednorazovej 0,35 mg/kg dávky fenfluramínu súbežne s fluvoxamínom (silný inhibítor CYP1A2) v ustálenom stave (50 mg jedenkrát denne) sa u zdravých dobrovoľníkov zvýšila hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu 2,1-násobne a hodnota C_{max} 1,2-násobne a znížila hodnota AUC_{0-t} norfenfluramínu 1,3-násobne a hodnota C_{max} 1,4-násobne v porovnaní s fenfluramínom v monoterapii.

Pri podaní jednorazovej 0,35 mg/kg dávky fenfluramínu súbežne s paroxetínom (silný inhibítor CYP2D6) v ustálenom stave (30 mg jedenkrát denne) sa u zdravých dobrovoľníkov zvýšila hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu 1,8-násobne a hodnota C_{max} 1,1-násobne a znížila hodnota AUC_{0-t} norfenfluramínu 1,2-násobne a hodnota C_{max} 1,3-násobne v porovnaní s fenfluramínom v monoterapii.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu (E 215) a sodnú soľ metylparahydroxybenzoátu (E 219), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Obsahuje aj oxid siričitý (E 220), ktorý môže zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v maximálnej dennej dávke 12 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje glukózu, ktorá môže škodiť zubom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Farmakodynamické interakcie s inými látkami tlmiacimi centrálnu nervovú sústavu zvyšujú riziko zhoršenia depresie centrálnej nervovej sústavy. Príklady týchto tlmiacich látok zahŕňajú ostatné serotonínerné látky (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), látky, ktoré ovplyvňujú metabolizmus sérotonínu, ako sú IMAO, alebo antipsychotiká, ktoré majú vplyv na serotonínerný neurotransmitterový systém (pozri časti 4.3 a 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Klinické štúdie

Účinok rovnovážneho stavu stiripentolu s klobazámom a/alebo valproátu na fenfluramín

Súbežné podávanie 0,2 mg/kg dvakrát denne (0,4 mg/kg/deň), maximálne 17 mg/deň, fenfluramínu so štandardným režimom antiepileptických liekov s klobazámom a/alebo valproátom v rovnovážnom stave v štúdiách 3. fázy viedlo k 130 % zvýšeniu AUC_{0-24} fenfluramínu a 60 % zníženiu AUC_{0-24} norfenfluramínu v porovnaní s podávaním 0,35 mg/kg dvakrát denne (0,7 mg/kg/deň), maximálne 26 mg/deň, fenfluramínu bez stiripentolu (pozri časť 4.2).

Účinok rovnovážneho stavu kanabidiolu na fenfluramín

Súbežné podávanie jednej 0,35 mg/kg dávky fenfluramínu s opakovanými dávkami kanabidiolu zvýšilo AUC_{0-INF} fenfluramínu o 59 % a C_{max} o 10 %, a znížilo AUC_{0-INF} norfenfluramínu o 22 % a C_{max} o 33 % v porovnaní s podávaním samotného fenfluramínu. Súbežné podávanie samotnej 0,35 mg/kg dávky fenfluramínu s opakovanými dávkami kanabidiolu nemalo vplyv na farmakokinetiku kanabidiolu v porovnaní so samotným kanabidiolom. Pri súbežnom podávaní fenfluramínu s kanabidiolom nie je nutná úprava dávky.

Účinok rifampicínu (silného induktora CYP3A a 2C19 a stredne silného induktora CYP1A2, 2B6, 2C8 a 2C9) alebo silných induktorov CYP1A2 alebo CYP2B6

Rifampicín indukuje viaceré CYP enzýmy, ktoré metabolizujú fenfluramín a norfenfluramín. Pri podaní fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg súbežne s rifampicínom sa v ustálenom stave (600 mg jedenkrát denne) u zdravých dobrovoľníkov znížila hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu o 58 % a hodnota C_{max} o 40 %, a znížila hodnota AUC_{0-t} norfenfluramínu o 50 %, a zvýšila hodnota C_{max} norfenfluramínu o 13 % v porovnaní s fenfluramínom v monoterapii. Môže byť potrebné zvýšenie dávky fenfluramínu pri jeho podávaní súbežne s *rifampicínom* alebo so silným induktorom CYP1A2 alebo CYP2B6 (pozri časť 4.4).

Účinok inhibítorov CYP1A2 alebo CYP2D6

Pri podaní fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg súbežne s fluvoxamínom (silný inhibítor CYP1A2) sa v ustálenom stave (50 mg jedenkrát denne) u zdravých dobrovoľníkov zvýšila hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu 2,1-násobne a hodnota C_{max} 1,2-násobne a znížila hodnota AUC_{0-t} norfenfluramínu 1,3-násobne a hodnota C_{max} 1,4-násobne v porovnaní s fenfluramínom v monoterapii.

Pri podaní fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg súbežne s paroxetínom (silný inhibítor CYP2D6) sa v ustálenom stave (30 mg jedenkrát denne) u zdravých dobrovoľníkov zvýšila hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu 1,8-násobne a hodnota C_{max} 1,1-násobne a znížila hodnota AUC_{0-t} norfenfluramínu 1,2-násobne a hodnota C_{max} 1,3-násobne v porovnaní s fenfluramínom v monoterapii.

In vitro štúdie

Účinky fenfluramínu na iné lieky

Súbežné podávanie jednej 0,7 mg/kg dávky fenfluramínu s jednou dávkou kombinácie stiripentolu, klobazamu a kyseliny valproovej nemalo vplyv na farmakokinetiku stiripentolu ani na farmakokinetiku klobazamu alebo jeho N-desmetyl metabolit norklobazam ani na farmakokinetiku kyseliny valproovej v porovnaní so samotnou kombináciou stiripentolu, klobazamu a kyseliny valproovej.

Účinok fenfluramínu na substráty CYP2D6

Štúdie *in vitro* preukazujú, že fenfluramín môže inhibovať CYP2D6. Bolo hlásené, že koncentrácie dezipramínu v rovnovážnom stave sa zvyšujú približne 2-násobne so súbežným podávaním fenfluramínu. Súbežné podávanie fenfluramínu so substrátmi CYP2D6 môže zvýšiť ich koncentrácie plazmy.

Účinok fenfluramínu na substráty CYP2B6 a CYP3A4

Štúdie *in vitro* preukazujú, že fenfluramín môže inhibovať CYP2B6 a môže inhibovať CYP3A4 v čreve. Súbežné podávanie fenfluramínu so substrátmi CYP2B6 alebo CYP3A4 môže znížiť ich koncentrácie plazmy.

Účinok fenfluramínu na substráty MATE1

Štúdie *in vitro* preukazujú, že norfenfluramín (hlavný a farmakologicky aktívny metabolit) môže inhibovať MATE1 pri klinicky relevantných koncentráciách. Súbežné podávanie fenfluramínu so substrátmi MATE1 môže zvýšiť ich koncentrácie plazmy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití fenfluramínu u gravidných žien je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít).

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity pri absencii paternálnej alebo maternálnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Fintepla počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fenfluramín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie fenfluramínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Fintepla, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neboli zaznamenané žiadne účinky fenfluramínu na ľudskú fertilitu do klinických dávok 104 mg/deň. Štúdie na zvieratách však naznačujú, že liek Fintepla môže mať vplyv na samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Fintepla má mierny vplyv na schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže môže spôsobiť somnolenciu a únavu. Pacientom treba odporučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým nedokážu dostatočne odhadnúť, či má liek nepriaznivý vplyv na ich schopnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu pri Dravetovej syndróme

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú znížená chuť do jedla (44,2 %), hnačka (30,8 %), pyrexia (25,6 %), únava (25,6 %), infekcie horných dýchacích ciest (20,5 %), letargia (17,5 %), somnolencia (15,4 %) a bronchitída (11,6 %).

Súhrn bezpečnostného profilu pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú znížená chuť do jedla (35,6 %), únava (18,4 %), somnolencia (17,2 %), vracanie (13,5 %) a hnačka (12,6 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie s fenfluramínom v placebom kontrolovaných klinických skúšaní sú uvedené v tabuľkách nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$) alebo časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pri Dravetovej syndróme

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Bronchitída Infekcia horných dýchacích ciest	Infekcia ucha
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Abnormálne správanie Podráždenosť
Poruchy nervového systému	Letargia Somnolencia Status epilepticus Tremor	

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha Hnačka Vracanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina glukózy v krvi Abnormálny echokardiogram (stopová regurgitácia) Zníženie hmotnosti	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Bronchitída Chrípka Zápál stredného ucha Zápál pľúc
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Zápcha Hypersekrécia slín
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Záchvat Status epilepticus Letargia Tremor
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Vracanie	Zápcha Hypersekrécia slín
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina prolaktínu v krvi Zníženie hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Pád

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená chuť do jedla a úbytok hmotnosti

Fenfluramín môže spôsobiť zníženú chuť do jedla a úbytok hmotnosti. V kontrolovaných skúšaníach detí a dospelých s Dravetovej syndrómom malo 34,4 % pacientov liečených fenfluramínom nežiaducu reakciu prejavenu ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 8,3 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 18,9 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti ≥ 7 % zo základnej hmotnosti v porovnaní s 2,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. V kontrolovaných skúšaníach u detí a dospelých s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom malo 35,6 % pacientov liečených fenfluramínom nežiaducu reakciu prejavenu ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 10,3 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 8,0 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti ≥ 7 % zo základnej hmotnosti v porovnaní s 0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Zníženie chuti do jedla a hmotnosti zrejme súviselo s dávkou. U väčšiny pacientov sa hmotnosť pri pokračujúcej liečbe fenfluramínom časom opäť zvýšila.

Status epilepticus a záchvaty

V klinických skúšaníach 3. fázy zameraných na Dravetovej syndróm bola pozorovaná frekvencia výskytu status epilepticus 2,4 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo, a 6,6 % v skupine liečenej kombináciou s fenfluramínom. V klinickom skúšaní v 3. fáze zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) bola pozorovaná frekvencia výskytu status epilepticus 1,1 % v skupine užívajúcej

placebo a 3,4 % v skupine užívajúcej fenfluramín. V klinických skúšaníach v 3. fáze zameraných na Dravetovej syndróm a na LGS nedošlo k žiadnym prerušeniam liečby v dôsledku status epilepticus.

V kontrolovaných skúšaníach u pacientov s Dravetovej syndrómom boli nežiaduce reakcie prejavéne ako záchvaty hlásené častejšie u pacientov liečených fenfluramínom s výskytom u 4,1 %, než u pacientov liečených placebo s výskytom u 2,3 %. V skúšaníach zameraných na LGS boli záchvaty hlásené podobne často u pacientov liečených fenfluramínom (6,8 %) a u pacientov liečených placebo (6,9 %). Avšak záchvaty hodnotené ako súvisiace so skúšaným produktom boli častejšie hlásené u pacientov liečených fenfluramínom s výskytom u 6,3 %, než u pacientov liečených placebo s výskytom u 1,1 %.

V klinickom skúšaní v 3. fáze zameranom na LGS stredná hodnota počtu dní od začatia liečby po prepuknutie udalostí súvisiacich so záchvatom bola 26,3 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň, 31,3 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,8 mg/kg/deň a 31,3 dní v skupine užívajúcej placebo.

Hodnotenie valvulárnej regurgitácie na základe echokardiogramu

Valvulárne srdcové ochorenie a hypertenzia pľúcnej tepny sa hodnotili v placebom kontrolovaných a nezaslepených rozšírených klinických skúšaníach echokardiograficky u 341 pacientov s Dravetovej syndrómom a u 263 pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. U žiadneho pacienta sa nevyskytlo valvulárne srdcové ochorenie ani hypertenzia pľúcnej tepny v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach ani počas nezaslepených rozšírených klinických skúšaníach pri expozícii maximálne 3 roky. V dvojito zaslepených klinických skúšaníach zameraných na Dravetovej syndróm bola stopová mitrálna regurgitácia chlopne hlásená u 17,9 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 7/39), u 23,3 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,4 mg/kg/deň (n = 10/43), u 22,5 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 9/40) a u 9,5 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 8/84). Mierna mitrálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 2,3 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,4 mg/kg/deň (n = 1/43). Stopová aortálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 7,9 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 3/40). V dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm bola stopová mitrálna regurgitácia chlopne hlásená u 14,8 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 13/89), u 17,6 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 15/87) a u 22,1 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 19/87). Mierna mitrálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 1,1 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 1/87). Stopová aortálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 5,6 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 5/89) a u 2,3 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 2/87). U jedného 11-ročného pacienta v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň sa vyskytla aortálna regurgitácia chlopne. Nepozorovali sa žiadne abnormality v morfológii chlopni a po diagnostickom zhodnotení prostredníctvom transezofagového echokardiogramu nález poklesol na neprítomný. Stopová a mierna mitrálna regurgitácia a stopová aortálna regurgitácia však sú všetko nepatologické nálezy, ako je vymedzené v usmerneniach spoločností ESC a ERS z roku 2015. Pri pozorovanej mitrálnej alebo aortálnej regurgitácii boli výsledky často prechodné.

Letargia, somnolencia a únava

V kontrolovaných skúšaníach u účastníkov s Dravetovej syndrómom bola veľmi často hlásená letargia, somnolencia a únava/asténia u 13,9 %, 10,7 % a 15,6 % v uvedenom poradí v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom. V kontrolovanom klinickom skúšaní zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm bola letargia časť hlásená u 4 % účastníkov. Únava/asténia a somnolencia boli veľmi často hlásené u 18,8 % a 13,6 % účastníkov v uvedenom poradí. Väčšina nežiaducich reakcií prejavých ako letargia, somnolencia a únava/asténia bola hlásená počas prvých

2 týždňov liečby fenfluramínom a bola mierna alebo stredne závažná. Prerušenie liečby v dôsledku letargie, somnolencie a únavy/asténie bolo zriedkavé a vo väčšine prípadov tieto nežiaduce udalosti ustúpili alebo sa zmiernili pri pokračujúcej liečbe. V kontrolovaných skúšaní zameraných na Dravetovej syndróm 0,8 % a 1,6 % účastníkov v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom prerušilo liečbu v dôsledku letargie a somnolencie v uvedenom poradí. V klinickom skúšaní zameranom na LGS 1,7 % účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom prerušilo liečbu v dôsledku somnolencie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V 3. fáze kontrolovaného skúšania zameraného na LGS u detí a osôb v mladšom dospelom veku boli hnačka (11,9 %) a vracanie (10,8 %) pozorované častejšie v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom než v skupine užívajúcej placebo (4,6 % a 5,7 % v uvedenom poradí) počas 14-týždňového obdobia titrácie a udržiavacieho obdobia. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí hnačky bola 25,0 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň a 26,1 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,8 mg/kg/deň oproti 46,0 dňom v skupine užívajúcej placebo. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí vracania bola 29,8 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň a 29,1 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,8 mg/kg/deň oproti 42,8 dňom v skupine užívajúcej placebo.

V kontrolovanom skúšaní zameranom na LGS počas nezaslepeného skúšania sa pozorovala hnačka a zápcha častejšie v skupinách s vyššími dávkami. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí hnačky bola 215,7 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí > 0 až $< 0,4$ mg/kg/deň, 95,2 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $0,4$ až $< 0,6$ mg/kg/deň a 79,6 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $\geq 0,6$ mg/kg/deň. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí zápchy bola 113,0 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí > 0 až $< 0,4$ mg/kg/deň, 173,7 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $0,4$ až $< 0,6$ mg/kg/deň a 140,1 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $\geq 0,6$ mg/kg/deň.

Všetky udalosti hlásené pri hnačke a zápche boli mierne alebo stredne závažné.

Infekcie a nákazy

V 3. fáze kontrolovaného skúšania zameraného na LGS u detí a osôb v mladšom dospelom veku bola infekcia horných dýchacích ciest (7,4 %) pozorovaná častejšie v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom než v skupine užívajúcej placebo (3,4 %) počas 14-týždňového obdobia titrácie a udržiavacieho obdobia. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí infekcie horných dýchacích ciest bola 42,9 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň a 40,8 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,8 mg/kg/deň oproti 46,7 dňom v skupine užívajúcej placebo.

V klinickom skúšaní zameranom na LGS bola hlásená vyššia frekvencia výskytu infekcií v ramene s účinnou liečbou u vekovej skupiny 2 – 6 rokov. Kombinované výskyty infekcií horných dýchacích ciest (vrátane streptokokovej faryngitídy, faryngotonsillitídy, rinitídy, sínusitídy a vírusovej infekcie horných dýchacích ciest) boli najčastejšie hlásené u 14,2 % účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom. Často bola hlásená bronchitída (2,3 %), chrípka (2,3 %), zápal stredného ucha (1,1 %) a zápal pľúc (2,3 %). Väčšina týchto infekcií bola hlásená u 2 alebo viacerých účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom a neboli hlásené v skupine užívajúcej placebo.

V kontrolovanom skúšaní zameranom na LGS počas nezaslepeného skúšania sa nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, vírusová gastroenteritída a zápal pľúc častejšie pozorovali v skupinách s vyššími dávkami. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutí týchto udalostí bola 6,0 – 155,1 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí > 0 až $< 0,4$ mg/kg/deň, 107,1 – 212,5 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $0,4$ až $< 0,6$ mg/kg/deň a 155,7 – 320,7 dní v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí $\geq 0,6$ mg/kg/deň.

Všetky udalosti hlásené pri nazofaryngitíde, infekcii horných dýchacích ciest a vírusovej gastroenteritíde boli mierne alebo stredne závažné. Dva prípady závažného zápalu pľúc boli hlásené v skupine užívajúcej dennú dávku so strednou hodnotou v rozmedzí 0,4 až < 0,6 mg/kg/deň počas nezaslepanej časti skúšania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Údaje týkajúce sa klinických účinkov a kontroly predávkovania fenfluramínom sú hlásené len v obmedzenom rozsahu. Pri dávkach fenfluramínu, ktoré boli oveľa vyššie ako dávky zahrnuté do programu klinického skúšania, boli hlásené nepokoj, ospalosť, zmätenosť, návaly horúčavy, tremor (alebo chvenie), horúčka, potenie, bolesť brucha, zrýchlené dýchanie a rozšírené nereaktívne zrenice.

V prípade kŕčov, arytmie alebo problémov s dýchaním je potrebné dôkladne monitorovať vitálne funkcie a podávať podpornú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká; ATC kód: N03AX26

Mechanizmus účinku

Fenfluramín je činidlo uvoľňujúce sérotonín, čím stimuluje viacnásobné podtypy receptora 5-HT prostredníctvom uvoľnenia sérotonínu. Fenfluramín môže znížiť záchvaty tým, že účinkuje ako agonista pri špecifických receptoroch sérotonínu v mozgu vrátane receptorov 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} a účinkuje tiež na receptor sigma-1. Presný spôsob účinku fenfluramínu pri Dravetovej syndróme a pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme nie je známy.

Klinická účinnosť

Dravetovej syndróm

Deti a dospievajúci s Dravetovej syndrómom

Účinnosť fenfluramínu u detí a dospievajúcich s Dravetovej syndrómom bola hodnotená v dvoch randomizovaných, placebom kontrolovaných multicentrických štúdiách.

1. štúdia (N = 119) bola 3-ramenová, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou pozostávajúca z 6-týždňového základného obdobia, po ktorom nasledovalo 2-týždňové obdobie titrácie a 12-týždňové udržiavacie obdobie počas celkových 14 týždňov liečby. Vhodní pacienti boli randomizovaní 1 : 1 : 1 pre jednu z dvoch dávok fenfluramínu (0,7 mg/kg/deň alebo 0,2 mg/kg/deň, maximálne 26 mg/deň) alebo pre placebo. Priemerný vek (štandardná odchýlka) pacientov zahrnutých do 1. štúdie bol 9,0 (4,7) rokov v rozmedzí od 2 do 18 rokov. Väčšina pacientov bola vo veku ≥ 6 rokov (73,9 %) a najmenej vo veku <6 rokov (26,1 %), pričom (53,8 %) bolo mužského pohlavia a (82,4 %) belochov. Všetci zahrnutí pacienti boli nedostatočne kontrolovaní v rámci najmenej jedného antiepileptického lieku s vagálnou nervovou stimuláciou alebo bez nej a/alebo ketogénnou stravou. Na začiatku štúdie bol pacientom podávaný jeden až päť antiepileptických liekov. Najčastejšie súbežne podávané antiepileptické lieky (celkovo ≥ 25 %) boli valproát (59,6 %), klobazam (58,8 %) a topiramát (25,2 %). V 1. štúdiu bol východiskový

medián frekvencie krčovitých záchvatov za 28 dní 34,0 v skupine s placebom, 17,5 v skupine s dávkou 0,2 mg/kg/deň fenfluramínu a 21,2 v skupine s dávkou 0,7 mg/kg/deň fenfluramínu.

2. štúdia (predtým známa ako 1504) (N = 87) bola 2-ramenová, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou pozostávajúca z 6-týždňového základného obdobia po ktorom nasledovalo 3-týždňové obdobie titrácie a 12-týždňové udržiavacie obdobie počas celkových 15 týždňov liečby. Vhodní pacienti boli randomizovaní 1 : 1 pre dávkou 0,4 mg/kg/deň (maximálne 17 mg/deň) fenfluramínu alebo pre placebo ako doplnok k ich stabilnému štandardnému režimu starostlivosti so stiripentolom (spolu s klobazamom a/alebo valproátom) a prípadnými inými antiepileptickými liekmi. Priemerný vek (štandardná odchýlka) pacientov zahrnutých do 2. štúdie bol 9,1 (4,80) rokov v rozmedzí od 2 do 19 rokov. Väčšina pacientov bola vo veku ≥ 6 rokov (72,4 %) a najmenej vo veku < 6 rokov (27,6 %), pričom (57,5 %) bolo mužského pohlavia a podľa hlásenia (59,8 %) belochov. Všetky zahrnuté subjekty boli nedostatočne kontrolovaní v rámci najmenej jedného antiepileptického lieku, ktorý zahŕňal stiripentol s vagálnou nervovou stimuláciou alebo bez nej a/alebo ketogénnou stravou. Východiskový medián frekvencie krčovitých záchvatov za 28 dní bol 10,7 v skupine s placebom a 14,3 v skupine s dávkou 0,4 mg/kg/deň fenfluramínu.

Tabuľka 5. Dravetovej syndróm: 1. štúdia a 2. štúdia (predtým známa ako 1504) - výsledky primárnych a vybraných sekundárnych hodnotení účinnosti

		Štúdia č. 1			Štúdia č. 2	
		Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň	Placebo + stiripentol	Fenfluramín 0,4 mg/kg/deň + stiripentol
Frekvencia krčovitých záchvatov	N	39	39	40	44	43
	Východisková hodnota.	34,0	17,5	21,2	10,7	14,3
	Medián (min.; max.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
Udržiavacie obdobie	N	39	39	40	44	42
	Na konci udržiavacieho obdobia.	25,7	17,1	4,9	11,4	3,9
	Medián (min.; max.)	(3,6; 204,7)	(0,0; 194,3)	(0; 105,5)	(0,7; 169,3)	(0,0; 518,0)
	Priemerné zníženie adjustovanej frekvencie krčovitých záchvatov za mesiac vzhľadom na východiskový stav v porovnaní s placebom	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001
% zníženie krčovitých záchvatov	Počet (%) pacientov so znížením krčovitých záchvatov za mesiac ≥ 50 % – zmena od východiskového stavu	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) IÚ = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) IÚ = 62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) IÚ = 45,7 RR: 6,02

		Štúdia č. 1			Štúdia č. 2	
		Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň	Placebo + stiripentol	Fenfluramín 0,4 mg/kg/deň + stiripentol
	Intenzita účinku ¹ Relatívne riziko					
	Počet (%) pacientov so znížením krčovitých záchvatov za mesiac ≥ 75 % – zmena od východiskového o stavu Intenzita účinku ¹ Relatívne riziko	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) IÚ = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) IÚ = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) IÚ = 36,0 % RR: 8,90
	Počet (%) pacientov so znížením krčovitých záchvatov za mesiac ≥ 100 % – zmena od východiskového o stavu Intenzita účinku ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) IÚ = 15,4 %	6 (15,0 %) IÚ = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) IÚ = 4,8 %
	Najdlhší interval bez záchvatov (medián)	9,5 dní	15,0 dní p = 0,035	25,0 dní p < 0,001	13,0 dní	22,0 dní p = 0,004
	Titrácia + udržiavacie obdobie					

¹ Intenzita účinku (IÚ) (rozdiel rizika) vypočítaná ako podiel aktívneho placeba; RR: Relatívne riziko

Dospelí

Populáciu s Dravetovej syndrómom v 1. štúdií a 2. štúdií tvorili najmä pediatrickí pacienti, len 7 pacienti boli dospelí vo veku od 18 do 19 rokov (3,4 %), a preto sa u dospelých pacientov s Dravetovej syndrómom získali obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Nezaslepené údaje

Pacienti s Dravetovej syndrómom, ktorí sa zúčastnili 1. štúdie a 2. štúdie, sa mohli zúčastniť na nezaslepenom rozšírenom klinickom skúšaní (3. štúdia). Primárnym cieľom nezaslepeného klinického skúšania bola dlhodobá účinnosť a bezpečnosť fenfluramínu v dávke od 0,2 do 0,7 mg/kg/deň, pričom dávka fenfluramínu sa mohla titrovať, aby sa optimalizovala liečba. Údaje sú nahlásené od 330 pacientov, ktorí sa zúčastnili nezaslepeného klinického skúšania a užívali fenfluramín až 3 roky (medián obdobia liečby: 631 dní; rozmedzie: 7 – 1086). Celkovo 23 % pacientov prerušilo účasť na štúdií počas rozšíreného obdobia nezaslepenej liečby vrátane 15 % pre nedostatočnú účinnosť a 1 % pre nežiaduce udalosti.

Lennoxov-Gastautov syndróm

Deti a dospelí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom

Účinnosť fenfluramínu pri liečbe záchvatov súvisiacich s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom u pacientov vo veku od 2 do 35 rokov bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (1. časť 4. štúdie).

V 1. časti 4. štúdie sa porovnávala dávka 0,7 mg/kg/deň (N = 87) a 0,2 mg/kg/deň (N = 89) (po maximálnu dennú dávku 26 mg/kg) fenfluramínu s placebom. Pacienti mali diagnózu Lennoxovho-Gastautovho syndrómu a nedosahovali dostatočnú reguláciu najmenej jedným antiepileptikom, stimuláciou vagových nervov alebo bez nej a/alebo ketogénnou diétou. Táto štúdia malo 4-týždňové východiskové obdobie, počas ktorého sa od pacientov vyžadovalo, aby mali minimálne 8 atonických záchvatov pri stabilnej liečbe antiepileptikami. K atonickým záchvatom patrili: generalizované tonicko-klonické záchvaty, sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty, tonické záchvaty, atonické záchvaty alebo tonicko-atonické záchvaty, u ktorých sa potvrdil pokles. Po východiskovom období nasledovala randomizácia do 2-týždňového titračného obdobia a nasledujúceho 12-týždňového udržiavacieho obdobia, počas ktorého dávka fenfluramínu zostala stabilná.

V 1. časti 4. štúdie 99 % pacientov užívalo 1 až 4 súběžne podávané antiepileptiká. Najčastejšie užívanými antiepileptikami (najmenej u 25 % pacientov) boli klobazam (45,2 %), lamotrigín (33,5 %) a valproát (55,9 %).

Primárnym ukazovateľom účinnosti v 1. časti 4. štúdie bola percentuálna zmena oproti východiskovému stavu vo frekvencii atonických záchvatov za 28 dní počas kombinácie 14-týždňového titračného a udržiavacieho obdobia (t. j. obdobia liečby) v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. Ku kľúčovým sekundárnym ukazovateľom patrili podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu vo frekvencii atonických záchvatov za 28 dní v prípade skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo a podiel pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie (minimálne, veľké alebo veľmi výrazne zlepšenie) v stupnici na hodnotenie celkového klinického dojmu – zlepšenia (CGI-I) podľa hodnotenia zodpovedným skúšajúcim v prípade skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo.

V 1. časti 4. štúdie medián percentuálnej zmeny oproti východiskovému stavu vo frekvencii atonických záchvatov za 28 dní bol podstatne vyšší u skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (tabuľka č. 6). Pokles atonických záchvatov sa pozoroval do 2 týždňov od začatia liečby fenfluramínom a účinok zostal konzistentný počas 14-týždňového obdobia liečby.

U účastníkov s ≥ 124 atonickými záchvatmi za 28 dní pri východiskovom stave došlo k $-19,98$ %, $-7,37$ %, $-11,21$ % zníženiu DSF u účastníkov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň, 0,2 mg/kg/deň a v skupine užívajúcej placebo v uvedenom poradí.

Table č. 6 Lennoxov-Gastautov syndróm: výsledky vybraných ukazovateľov v 1. časti 4. štúdie (udržiavacie obdobie)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 87)
Primárny ukazovateľ: Percentuálna zmena oproti BL v DSF počas M		
Súhrnné štatistiky DSF ^a		
Medián v BL	53,00	82,00
Medián počas M	47,33	55,73
Medián percentuálnej zmeny v BL počas M	-7,28	-27,16
Neparametrický model ^b		

	Placebo (N = 87)	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 87)
p-hodnota na porovnanie s placebom	—	0,0018
Odhad podľa HL v prípade mediánu rozdielu (A-P)		
Odhad (Std Err)	—	-20 (5,795)
95 % IS	—	-31,61; -8,89
Kľúčový sekundárny ukazovateľ: Percento pacientov \geq 50 % znížením oproti BL v DSF (50 % miera odpovedajúcich účastníkov) počas M		
\geq 50 % zníženie v DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-hodnota na porovnanie s placebom ^c		0,0044
Kľúčový sekundárny ukazovateľ: Percento pacientov so zlepšením ^d v CGI-I podľa hodnotenia skúšajúcim na konci M		
Účastníci zo skóre 1, 2 alebo 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-hodnota v porovnaní s placebom ^e		0,0567

ANCOVA = analysis of covariance = analýza kovariancie; A-P = active group – placebo group = skupina užívajúca účinnú látku – skupina užívajúca placebo; BL = Baseline Period = východiskové obdobie; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement = celkový klinický dojem – zlepšenie; DSF = drop seizure frequency per 28 days = frekvencia atonických záchvatov za 28 dní; HL = Hodges-Lehmann; IS = interval spoľahlivosti; Std Err = standard error = štandardná chyba; T+M = Titration and Maintenance Periods = obdobie titrácie a udržiavacie obdobie

- BL, T+M, a percentuálna zmena oproti BL v hodnotách frekvencie atonických záchvatov za 28 dní v M sú uvedené v pôvodnej škále.
- Výsledky vychádzajú z neparametrického modelu ANCOVA, v ktorom sú liečebná skupina (3 úrovne) a hmotnostná kategória ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) faktory, kategórie frekvencie záchvatov v BL kovariáty a kategória percentuálnej zmeny oproti BL vo frekvencii záchvatov počas liečby (M) odpoveď
- Na základe logistického modelu regresie, ktorý zahŕňal premennú odpovede podľa kategórie (dosiahnuté zníženie o percentuálny bod, áno alebo nie), kategórie hmotnostnej skupiny ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) a východiskovú DSF ako kovariát.
- Minimálne, veľké alebo veľmi výrazné zlepšenie
- Na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu porovnávajúceho liečbu účinnou látkou s placebom po úprave podľa hmotnostných kategórií

Medián percentuálneho zníženia frekvencie atonických záchvatov za 28 dní oproti východiskovému stavu pri nižšej dávke fenfluramínu (0,2 mg/kg/deň) počas udržiavacieho obdobia nedosiahol štatisticky význam v porovnaní s placebom (medián zmeny pri porovnaní skupiny pacientov s dávkou 0,2 a s placebom v % zmene oproti východiskovému stavu počas udržiavacieho obdobia -11,48 [95 % IS - 26,61; 3,31]).

Druhom záchvatu s najvyšším mediánom percentuálnej zmeny oproti východiskovému stavu u skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo boli generalizované tonicko-klonické záchvaty (-45,7 % pri fenfluramíne v dávke 0,7 mg/kg/deň [n = 38] oproti 3,7 % pri placebe [n = 38]).

Pacienti s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, ktorí absolvovali 1. časť 4. štúdie, sa mohli zúčastniť 2. časti v nezaslepenom, 52-týždňovom rozšírenom klinickom skúšaní s flexibilnou dávkou u pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, ktorí absolvovali 1. časť. Primárnym cieľom 2. časti 4. štúdie bolo zhodnotiť dlhodobú bezpečnosť a znášanlivosť fenfluramínu v dávke od 0,2 do 0,7 mg/kg/deň. Všetci pacienti užívali fenfluramín 0,2 mg/kg/deň po dobu 1 mesiaca, potom sa dávka titrovala, aby sa optimalizovala liečba.

Spomedzi 172 účastníkov s LGS liečených liekom Fintepla po dobu ≥ 12 mesiacov 46,5 % užívalo predtým dennú dávku so strednou hodnotou od 0,4 do $< 0,6$ mg/kg/deň, 33,7 % užívalo dennú dávku so strednou hodnotou $\geq 0,6$ mg/kg/deň, 19,8 % užívalo dennú dávku so strednou hodnotou od > 0 do $< 0,4$ mg/kg/deň.

Údaje sú nahlásené od 247 pacientov, ktorí boli zaradení do 2. časti 4. štúdie a užívali fenfluramín po dobu s mediánom 364 dní (rozmedzie: 19 – 542 dní). Túto štúdiu absolvovalo spolu 143 účastníkov, u 19 účastí prebiehala a 85 účastníkov odstúpilo. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bol

nedostatok účinnosti (55 [22,3 %]), nežiaduca udalosť (13 [5,3 %]) a odstúpenie účastníka (13 [5,3 %]).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Fintepla v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s Dravetovej syndrómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Farmakokinetika fenfluramínu a norfenfluramínu sa skúmala u zdravých účastníkov, u pediatrických pacientov s Dravetovej syndrómom a u pediatrických a dospelých pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.

Absorpcia

Fenfluramín dosahoval čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie v plazme (T_{max}) v rozmedzí od 3 do 5 hodín v ustálenom stave. Absolútna biologická dostupnosť fenfluramínu je približne 68 % – 83 %. Jedlo nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku fenfluramínu alebo norfenfluramínu.

V prípade fenfluramínu C_{max} nastane ~3 h po jednej perorálnej dávke u zdravých dobrovoľníkov a je 28,6 ng/ml po dávke 0,35 mg/kg a 59,3 ng/ml po dávke 0,7 mg/kg fenfluramínu. AUC_{inf} je 673 ng × h/ml a 1660 ng × h/ml po 0,35 mg/kg a 0,7 mg/kg. V prípade norfenfluramínu C_{max} nastane ~12 h po jednej perorálnej dávke u zdravých dobrovoľníkov a je 11,7 ng/ml a 16,1 ng/ml po dávke 0,354 mg/kg alebo 0,78 mg/kg. AUC_{inf} je 798 ng × h/ml a ~800 ng × h/ml po 0,35 mg/kg a 0,7 mg/kg. C_{max} a AUC_{inf} fenfluramínu sa ukazujú ako primeraná dávka v rozsahu dávky od 0,35 do 0,7 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov. C_{max} a AUC_{inf} norfenfluramínu sú menej ako primeraná dávka v rozsahu dávky od 0,35 do 0,7 mg/kg u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšenie AUC_{inf} bolo 0,5-násobné pri dávke 0,7 mg/kg v porovnaní s dávkou 0,35 mg/kg. Zvýšenie C_{max} bolo 0,7-násobné pri dávke 0,7 mg/kg v porovnaní s dávkou 0,35 mg/kg.

U pediatrických pacientov s Dravetovej syndrómom po dávke fenfluramínu 0,2 mg/kg/deň podanej dvakrát denne je rovnovážny stav (AUC_{0-24}) 371 ng*h/ml pre fenfluramín a 222 ng*h/ml pre norfenfluramín. U pediatrických pacientov po dávke fenfluramínu 0,7 mg/kg/deň podanej dvakrát denne s maximálnou dávkou 26 mg/deň je rovnovážny stav AUC_{0-24} 1400 ng*h/ml pre fenfluramín a 869 ng*h/ml pre norfenfluramín po dávke 0,7 mg/kg/deň podanej dvakrát denne. $C_{max,ss}$ bolo 68,6 ng/ml pre fenfluramín a 37,8 ng/ml pre norfenfluramín. Ak sa súčasne podáva stiripentol, rovnovážny stav AUC_{0-24} je 1030 ng*h/ml pre fenfluramín a 139 ng*h/ml pre norfenfluramín po dávke 0,2 mg/kg/deň podanej dvakrát denne; rovnovážny stav AUC_{0-24} je 3240 ng*h/ml pre fenfluramín a 364 ng*h/ml pre norfenfluramín po podanej dávke 0,35 mg/kg/deň podanej dvakrát denne.

U pediatrických a dospelých pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, ktorí užívali liek Fintepla v dávke 0,7 mg/kg/deň podávanej dvakrát denne po maximálnu dennú dávku 26 mg fenfluramínu, systémová expozícia fenfluramínu v ustálenom stave (C_{max} a AUC_{0-24h}) je v priemere o niečo nižšia, ale nepovažuje sa za významne odlišnú pri porovnaní s pacientmi s Dravetovej syndrómom.

Polčas rozpadu fenfluramínu a norfenfluramínu v plazme ukazuje, že približne 94 % rovnovážneho stavu by sa dosiahlo za približne 4 dni pre fenfluramín a 5 dní pre norfenfluramín (4 polčasy rozpadu). U zdravých subjektov je pomer akumulácie C_{max} 3,7-násobný pre fenfluramín a 6,4-násobný pre norfenfluramín a pomer akumulácie AUC_{0-24} je 2,6-násobný pre fenfluramín a 3,7-násobný pre norfenfluramín.

Distribúcia

Fenfluramín je 50 % viazaný na proteíny v ľudskej plazme *in vitro* a väzba nezávisí od koncentrácií fenfluramínu. Geometrický priemer (CV%) distribučného objemu (V_z/F) fenfluramínu je 11,9 (16,5 %) l/kg po perorálnom podaní fenfluramínu u zdravých subjektov.

Biotransformácia

Viac než 75 % fenfluramínu sa pred elimináciou metabolizuje na norfenfluramín, a to najmä prostredníctvom CYP1A2, CYP2B6, a CYP2D6. Norfenfluramín je potom deaminovaný a oxidovaný a vytvorí neaktívne metabolity. Rozsah, v akom sú tieto neaktívne metabolity prítomné v plazme a moči, nie je známy. Účasť iných enzýmov než CYP (napr. UGT) na metabolizme norfenfluramínu nie je známa, ale údaje z literatúry naznačujú, že norfenfluramín môže v rozsiahlej miere prejsť glukuronidáciou.

Transportéry

Fenfluramín a norfenfluramín neboli *in vitro* substráty P-glykoproteínu, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Eliminácia

Väčšina perorálne podávanej dávky fenfluramínu (>90 %) je vylúčená do moču najmä ako metabolit; menej než 5 % sa nachádza v stolici. Geometrický priemer (CV%) klírensu (CL/F) fenfluramínu je 6,9 l/h (29 %) a polčas rozpadu je 20 hodín po perorálnom podaní fenfluramínu u zdravých subjektov. Elimináčny polčas norfenfluramínu je ~30 h.

Osobitné skupiny pacientov

Genetický polymorfizmus

Vplyv genotypu v CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, alebo CYP3A4 na farmakokinetiku fenfluramínu alebo norfenfluramínu nebol pozorovaný.

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia obličkami je hlavná cesta eliminácie fenfluramínu, pričom sa viac než 90 % podanej dávky eliminuje v moči ako pôvodná zložka alebo metabolity. V klinickej štúdii porovnávajúcej farmakokinetiku fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (určenou modifikáciou stravy pri ochorení obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min/1,73 m²) a u zodpovedajúcich zdravých dobrovoľníkov sa hodnota C_{max} fenfluramínu zvýšila o 20 % a hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu zvýšila o 87 % pri závažnej poruche funkcie obličiek. Tieto zvýšenia expozície fenfluramínu nie sú klinicky významné. Malé a nevýznamné zmeny v hodnotách AUC_{0-t} a C_{max} norfenfluramínu boli pozorované u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Pri podávaní lieku Fintepla pacientom s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávok, možno však zvážiť pomalšiu titráciu. V prípade hlásenia nežiaducich reakcií môže byť potrebné znížiť dávku.

Telesná hmotnosť

Klírens lieku a farmakokinetická expozícia fenfluramínu a norfenfluramínu sú konzistentné v rámci širokého rozsahu BMI (12,3 až 35 kg/m²).

Pohlavie

Farmakokinetika fenfluramínu a norfenfluramínu boli konzistentné u mužov aj žien.

Rasa

Hodnotenie bolo obmedzené malým rozsahom vzorky subjektov, ktoré neboli belosi, takže nie je možné vyvodiť záver o vplyve rasy na farmakokinetiku. Genetický polymorfizmus enzýmov, ktoré

metabolizujú fenfluramín, je podobný pre všetky rasy, mení sa len ich frekvencia. Hoci sa stredná expozícia môže mierne líšiť v závislosti od rasy, očakáva sa, že rozsah expozície bude podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývinovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V laktačnej štúdii sa potkanom podával perorálne rádioaktívny dexfenfluramín v dávke 1,2 mg/kg a vzorky plazmy a mlieka boli odobraté za 24 hodín po podaní dávky. Dexfenfluramín aj nordexfenfluramín sa v mlieku nachádzali po 2 hodinách po podaní dávky a ich hladina klesla za 24 hodín. Po 24 hodinách sa v mlieku nenachádzal žiadny dexfenfluramín. Po 24 hodinách bol nordexfenfluramín prítomný v malých množstvách. Pomer rádioaktivity mlieka a plazmy bol 9 ± 2 po 2 hodinách a 5 ± 1 po 24 hodinách. Na základe porovnania telesnej hmotnosti je dávka ekvivalentná pre ľudí (0,2 mg/kg dexfenfluramínu) nižšia než maximálna odporúčaná dávka lieku Fintepla pre ľudí.

Reprodukcia a vývin

V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a zajacov prechádzal fenfluramín a norfenfluramín placentou. Expozície plazmy pri plodoch potkana boli vyššie, pokiaľ ide o koncentráciu, než u matiek, pričom expozície plazmy u zajacov boli porovnateľné vzhľadom na koncentráciu u matiek a plodov; účinky na ľudské plody však nie sú známe.

V štúdiu embryofetálneho vývoja u potkanov bol zaznamenaný pokles fetálnej telesnej hmotnosti a zvýšený výskyt externých a skeletálnych malformácií pri vysokej dávke, v spojitosti s maternálnou toxicitou. Pri expozíciách minimálne päťnásobných oproti expozíciám (AUC) u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke lieku Fintepla pre ľudí, neboli pozorované žiadne abnormality plodu.

V štúdiu embryofetálneho vývoja u zajacov neboli v súvislosti s fenfluramínom pozorované žiadne externé, viscerálne alebo skeletálne malformácie alebo zmeny, ale pri všetkých dávkach, sekundárne k maternálnej toxicite fenfluramínu (strata telesnej hmotnosti a znížená konzumácia jedla), došlo k zvýšeným stratám po implantácii. Pozorované boli dodatočné klinické prejavy rozšírených zreníc, zvýšenia rýchlosti dýchania a tremoru. Expozície plazmy (AUC) u zajacov boli nižšie oproti expozíciám u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke lieku Fintepla pre ľudí.

V prenatalnej a postnatalnej štúdiu u potkanov bola maternálna toxicita spojená so zvýšením narodení mŕtveho plodu pri vysokej dávke. Pri expozíciách plazmy (AUC) päťnásobných oproti expozíciám u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke lieku Fintepla pre ľudí neboli potvrdené žiadne vedľajšie účinky na generácie F₀ a F₁. V prvej generácii potomkov neboli zistené žiadne účinky na celkovú reprodukčnú funkciu.

Nebol zaznamenaný žiadny účinok fenfluramínu na samčiu fertilitu u potkanov. U samíc potkanov, pri maternálne toxických dávkach, bolo pozorované zníženie indexu fertility (vymedzeného pomerom párení, ktoré viedli ku graviditám), ktoré korelovalo so zníženým počtom corpora lutea, výrazne zníženým počtom implantačných miest a vyšším percentuálnym podielom strát pred implantáciou a po implantácii. Dávka, pri ktorej neexistovali žiadne účinky na index fertility, korelovala s expozíciami plazmy (ACU) približne rovnakými ako pri dávkach u ľudí v maximálnej odporúčanej dávke lieku Fintepla pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ(E 215)
Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ(E 219)
Sukralóza (E 955)
Hydroxyetylcelulóza (E 1525)
Fosforečnan sodný (E 339)
Hydrogenfosforečnan disodný (E 339)
Prášok s čerešňovou príchuťou:
 Arabská guma (E 414)
 Glukóza (kukuričná)
 Etylbenzoát
 Prírodné aromatické prípravky
 Prírodné aromatické látky
 Aromatické látky
 Maltodextrín (kukuričný)
 Oxid siričitý (E 220)
Citrát draselný (E 332)
Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

Tento liek sa musí použiť do 3 mesiacov po prvom otvorení fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Neuchovávajú v chladničke alebo v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Fintepla je dodávaný v bielej fľaške z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným uzáverom balenej v kartónovej škatuľke, adaptérom z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) na zatlačenie do fľašky a perorálnymi striekačkami z polypropylén (PP)/HDPE. Perorálna striekačka priložená v balení sa používa na podávanie predpísanej dávky.

Veľkosti balenia:

Fľaška obsahujúca 60 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.

Fľaška obsahujúca 120 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.

Fľaška obsahujúca 250 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.

Fľaška obsahujúca 360 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Vloženie adaptéra do fľašky:

Keď sa fľaška prvý raz otvorí, adaptér sa musí zatlačiť do fľašky.

Umyte a usušte si ruky.

Odstráňte obal z adaptéra fľašky.

Umiestnite fľašku na rovný, pevný podklad.

Otvorte fľašku.

Fľašku pevne držte.

Adaptér fľašky vyrovnajte s vrchnou časťou fľašky.

Dlaňou zatlačte adaptér do fľašky.

Adaptér fľašky musí byť v jednej rovine s vrchnou časťou fľašky.

Adaptér fľašky sa neodstraňuje po každom použití.

Uzáver fľašky sa môže zaskrutkovať na fľaške s vloženým adaptérom.

Čistenie striekačky:

Vyberte piest zo striekačky, aby sa vypláchla každá časť.

Po každom použití vypláchnite perorálnu striekačku čistou vodou a nechajte ju vysušiť na vzduchu.

Vypláchnite vnútro striekačky a piest.

Striekačka a piest sa môžu umývať v umývačke riadu.

Do striekačky môžete vtiahnuť čistú vodu pomocou piesta, ktorý niekoľkokrát stlačíte, aby sa striekačku vyčistila.

Striekačka a piest musia byť pred ďalším použitím úplne suché.

Výživové sondy

Perorálny roztok Fintepla je kompatibilný s väčšinou enterálnych výživových sond.

Na prepláchnutie výživovej sondy naplňte striekačku používanú na dávkovanie vodou a sondu prepláchnite. Opakujte 3 razy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. december 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku Fintepla na trh v každom členskom štáte (ČŠ) musí držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh (MAH) spolu s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi (National Competent Authorities, NCA) schváliť obsah a formát edukačných materiálov (EM) a program kontrolovaného prístupu

(controlled access programme, CAP) vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

MAH zaistí, aby v každom ČŠ, kde je liek Fintepla uvádzaný na trh, bol vykonávaný **CAP** s cieľom zabrániť nesprávnemu použitiu pri regulácii hmotnosti u obéznych pacientov, keďže pomer prínosu a rizika v tejto populácii je známy ako negatívny.

Program CAP treba navyše vykonávať preto, aby sa potvrdilo, že predpisujúci lekári sú informovaní o nutnosti pravidelného monitorovania srdca u pacientov, ktorí užívajú liek Fintepla, v dôsledku potenciálneho rizika ochorenia srdcovej chlopne a pľúcnej arteriálnej hypertenzie.

MAH zaistí, aby v každom ČŠ, kde je liek Fintepla uvádzaný na trh, boli všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu predpisovať tento liek, informovaní o programe CAP, a aby im bol poskytnutý vzdelávací balík, ktorého súčasťou je:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov (healthcare professionals, HCP)

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov (**Príručka pre HCP**) sa zaoberá týmito rizikami:

- Ochorenie srdcovej chlopne (Valvular heart disease, VHD)
- Pľúcna arteriálna hypertenzia (Pulmonary arterial hypertension, PAH)
- Nesprávne použitie na reguláciu hmotnosti

Príručka pre HCP má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Stručné informácie o skúsenostiach s fenfluramínom v minulosti a o jeho stiahnutí z trhu v dôsledku rizika VHD a PAH.
- Zdôraznenie, že je nutné dodržiavať v súčasnosti schválenú indikáciu, a že prístup k lieku je preto kontrolovaný, aby mali lekári pred predpísaním lieku k dispozícii náležité informácie.
- Informácie pre lekárov o podmienkach programu kontrolovaného prístupu k lieku Fintepla (ktoré sú schválené na vnútroštátnej úrovni).
- Pokyny k detekcii, monitorovaniu a/alebo riadnemu riadeniu ochorení VHD a PAH súvisiacich s fenfluramínom.
- Rady týkajúce sa podpory pacientov/ošetrovateľov, aby sa pacienti zapísali do registra pre fenfluramín s cieľom zhromaždiť dlhodobé údaje o bezpečnosti.

Edukačný materiál pre pacientov a/alebo ošetrovateľov sa zaoberá týmito rizikami:

- Ochorenie srdcovej chlopne (VHD)
- Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

Príručka pre pacientov/ošetrovateľov má obsahovať tieto kľúčové prvky:

- Informácie o dôležitosti pravidelného monitorovania srdca (ECHO)

- Vzdelávanie v oblasti detekcie a riadneho riadenia ochorení VHD a PAH súvisiacich s fenfluramínom.
- Podporu na účasť v registri pre fenfluramín na účely zberu dlhodobých údajov o bezpečnosti.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Opis	Termín vykonania
<p>Register pre liek Fintepla týkajúci sa dlhodobej bezpečnosti MAH vytvorí pozorovací register na poskytovanie údajov o dlhodobej bezpečnosti fenfluramínu v bežnej praxi so zameraním na charakterizáciu a kvantifikáciu potenciálnych rizík ochorení VHD a PAH (primárny cieľ) a na retardáciu rastu (sekundárny cieľ). Údaje o frekvencii echokardiografického monitorovania navyše prispievajú k posúdeniu účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika.</p>	<p>Záverečná správa: 1. štvrťrok roku 2034</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Fintepla 2.2 mg/ml perorálny roztok
fenfluramín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 2,2 mg fenfluramínu (vo forme chloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
E 215, E 219
Čerešňová príchuť (glukóza, E 220)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

Fľaška 60 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 120 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 250 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 360 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite do 3 mesiacov po prvom otvorení fľašky.

Dátum prvého otvorenia fľašky: __ / __ / ____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/0/00/000/001 60 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/002 120 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/003 250 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/004 360 ml perorálny roztok

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fintepla

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Fľaška

1. NÁZOV LIEKU

Fintepla 2.2 mg/ml perorálny roztok
fenfluramín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 2,2 mg fenfluramínu (vo forme chloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
E 215, E 219
Čerešňová príchuť (glukóza, E 220)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok

Fľaška 60 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 120 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 250 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky
Fľaška 360 ml, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky a dve 6 ml perorálne striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite do 3 mesiacov po prvom otvorení fľašky.

Dátum prvého otvorenia fľašky: __ / __ / ____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/0/00/000/001 60 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/002 120 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/003 250 ml perorálny roztok
EU/0/00/000/004 360 ml perorálny roztok

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fintepla

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fintepla 2.2 mg/ml perorálny roztok fenfluramín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa vyskytnú u vás alebo u vášho dieťaťa. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo vaše dieťa.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Fintepla a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Fintepla
3. Ako užívať liek Fintepla
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Fintepla
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Fintepla a na čo sa používa

Liek Fintepla obsahuje liečivo fenfluramín.

Liek Fintepla sa používa na liečbu záchvatov (kŕčov) u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorý majú typ epilepsie nazývaný Dravetovej syndróm alebo typ epilepsie nazývaný Lennoxov-Gastautov syndróm. Pomáha znižovať počet a závažnosť záchvatov.

Nie je úplne známe, ako liek Fintepla účinkuje. Predpokladá sa však, že funguje na základe zvyšovania aktivity prírodnej látky nazývanej sérotonín a receptor sigma 1 v mozgu, čím môže redukovať záchvaty.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete liek Fintepla

Neužívajte liek Fintepla, ak:

- ste vy alebo je vaše dieťa alergické na fenfluramín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- vy alebo vaše dieťa máte problémy so srdcom, ako je „ochorenie chlopne“ alebo „pľúcna arteriálna hypertenzia“ (vysoký tlak v pľúcnych artériách),
- vy alebo vaše dieťa v posledných 2 týždňoch užívate lieky nazývané inhibitory monoaminoxidázy.

Neužívajte liek Fintepla, ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov. Pokiaľ si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru ešte predtým, ako užijete liek Fintepla.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Fintepla, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- vy alebo vaše dieťa máte glaukóm,
- ste vy alebo vaše dieťa mali myšlienky o sebaoškodení alebo o samovražde,
- vy alebo vaše dieťa užívate liek nazývaný cyproheptadín, ktorý sa používa na liečbu alergií alebo na zvýšenie chuti do jedla.

Ak sa vás alebo vášho dieťaťa týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo ak si nie ste istí), obráťte sa predtým, ako začnete užívať liek Fintepla, na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Testy a kontroly

Skôr než začnete vy alebo vaše dieťa užívať liek Fintepla, váš lekár vám musí vyšetriť srdce pomocou echokardiogramu (ECHO). Lekár skontroluje, či srdcové chlopne riadne fungujú a či tlak v artérii medzi srdcom a pľúcami nie je príliš vysoký. Keď vy alebo vaše dieťa začnete užívať liek Fintepla, musíte sa podrobiť kontrole pomocou echokardiogramu každých 6 mesiacov v prvých 2 rokoch a potom raz za rok. Ak sa liečba liekom Fintepla zastaví, vy a vaše dieťa budete musieť absolvovať echokardiogram 6 mesiacov po poslednej dávke.

Váš lekár skontroluje aj vašu hmotnosť pred liečbou a po nej, keďže liek Fintepla môže spôsobiť úbytok hmotnosti.

„Sérotonínový syndróm“

Pred užitím lieku Fintepla oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak vy alebo vaše dieťa užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny sérotonínu v mozgu. Dôvodom je skutočnosť, že užívanie týchto liekov a lieku Fintepla môže spôsobiť sérotonínový syndróm, čo je život ohrozujúci stav. Medzi lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny sérotonínu, patria:

- „triptány“ (ako je sumatriptán) – používané na migrénu,
- lieky MAOI – používané na depresiu,
- lieky SSRI alebo SNRI – používané na migrénu a úzkosť.

Dávajte si pozor na prejavy sérotonínového systému, ktoré zahŕňajú:

- nepokoj, videnie vecí, ktoré neexistujú (halucinácie) alebo strata vedomia,
- problémy so srdcom a krvným obehom, ako je zrýchlený tep, zvyšovanie a znižovanie krvného tlaku, vysoká telesná teplota, potenie,
- svalová triaška a strata koordinácie,
- pocit nevoľnosti a hnačka.

Ak spozorujete niektorý z týchto vážnych vedľajších účinkov, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Iné lieky a liek Fintepla

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to potrebné, pretože liek Fintepla môže ovplyvniť pôsobenie niektorých iných liekov. Iné lieky môžu zároveň ovplyvniť pôsobenie lieku Fintepla.

Liek Fintepla môže spôsobovať vám alebo vášmu dieťaťu ospalosť. Vy alebo vaše dieťa môžete pociťovať ešte väčšiu ospalosť, keď súbežne s liekom Fintepla užívate iné lieky, ako sú antidepresíva, alebo alkohol.

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať tieto lieky, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- stiripentol, liek na epilepsiu, keďže môže byť nutné znížiť vašu dávku lieku Fintepla,
- „triptány“, lieky MAOI, SNRI alebo SSRI – pozri vyššie „Sérotonínový syndróm“,

- karbamazepín, primidón, rifampicín, fenobarbital a iné barbituráty, fenytoín a efavirenz, keďže môže byť nutné zvýšiť vašu dávku lieku Fintepla.

Ak vy alebo vaše dieťa fajčíte, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, keďže môže byť nutné zvýšiť dávku lieku Fintepla.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste vy alebo vaše dieťa tehotné, ak si myslíte, že ste vy alebo vaše dieťa tehotné, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Oznámte svojmu lekárovi, ak šoférujete, obsluhujete stroje alebo ak vaše dieťa vykonáva aktivity, ako je bicyklovanie alebo iné športy, keďže vy alebo vaše dieťa môžete po užití tohto lieku pociťovať ospalosť.

Liek Fintepla obsahuje sodnú soľ etylparahydroxybenzoátu (E 215) a sodnú soľ metylparahydroxybenzoátu (E 219)

Môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Liek Fintepla obsahuje oxid siričitý (E 220)

Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus (krč svalstva priedušiek).

Liek Fintepla obsahuje glukózu

Môže škodiť zubom.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Liek Fintepla obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 12 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať liek Fintepla

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na nich.

Aké množstvo lieku užiť

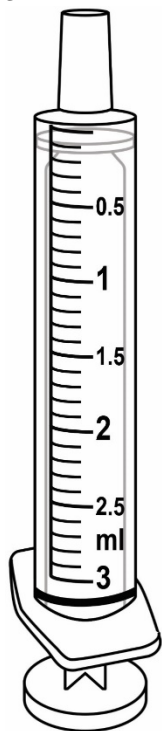
- Budete informovaní, koľko ml treba užiť v jednej dávke.
- Užívajte liek dvakrát denne.
- Váš lekár začne u vás a u vášho dieťaťa s malou dávkou. Tá sa potom môže postupne zvyšovať v závislosti od toho, ako liek účinkuje a aký má vplyv na vás alebo na vaše dieťa.
- Maximálne množstvo, ktoré môžete užiť, je 6 ml dvakrát denne.
- Ak užívate stiripentol, maximálne množstvo, ktoré môžete užiť, je 4 ml dvakrát denne.
- Neužívajte viac, ako je predpísaná dávka, keďže to môže spôsobiť vážne vedľajšie účinky.

Užívanie tohto lieku

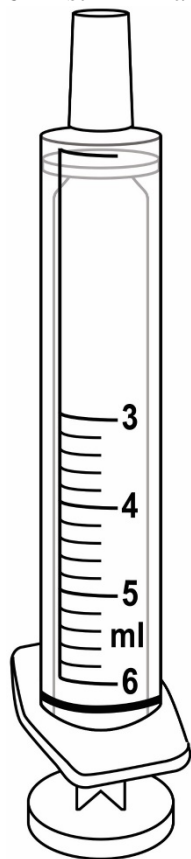
- Užívajte tento liek ústami.
- Liek užívajte s jedlom alebo medzi jedlami.
- Perorálny roztok Fintepla je kompatibilný s ketogénnou stravou.
- Liek je roztok. Používajte perorálne striekačky určené na meranie dávky, ako je vysvetlené nižšie.
- Zelenú 3 ml striekačku používajte pre dávky do 3,0 ml.
- Fialovú 6 ml striekačku používajte pre dávky od 3,2 ml do 6,0 ml.
- Perorálny roztok Fintepla je kompatibilný s väčšinou enterálnych výživových sond.

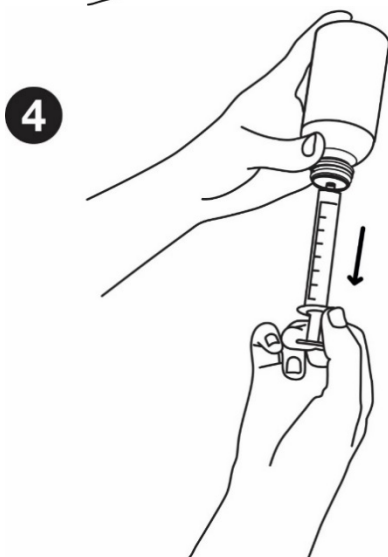
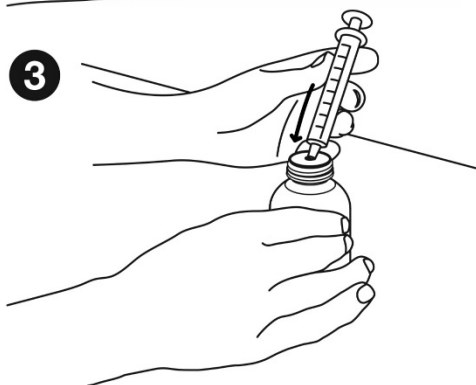
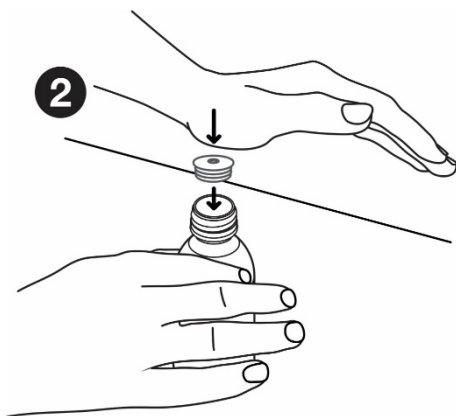
- Na prepláchnutie výživovej sondy naplňte striekačku používanú na dávkovanie vodou a sondu prepláchnite. Opakujte 3 razy.

3 ml striekačka – zelená



6 ml striekačka – fialová





Na obal napíšte dátum, kedy ste fľašku prvý raz otvorili.

Po prvom otvorení fľašky musíte vložiť adaptér fľašky. Pri vkladaní adaptéra postupujte podľa týchto pokynov.

Vloženie adaptéra do fľašky:

Keď sa fľaška prvý raz otvorí, adaptér sa musí zatlačiť do fľašky.

Umyte a usušte si ruky.

Odstráňte obal z adaptéra fľašky.

Umiestnite fľašku na rovný, pevný podklad. Otvorte fľašku.

Fľašku pevne držte.

Adaptér fľašky zarovnajte s vrchnou časťou fľašky.

Dlaňou zatlačte adaptér do fľašky, kým nie je v jednej rovine s vrchnou časťou fľašky.

Po užití lieku ponechajte adaptér vo fľaške.

Zaskrutkujte uzáver fľašky s adaptérom vo fľaške.

Užívanie tohto lieku:

Pred odmeraním dávky sa uistite, že je piest úplne zatlačený do perorálnej striekačky.

Držte fľašku s liekom pevne na tvrdom, rovnom podklade.

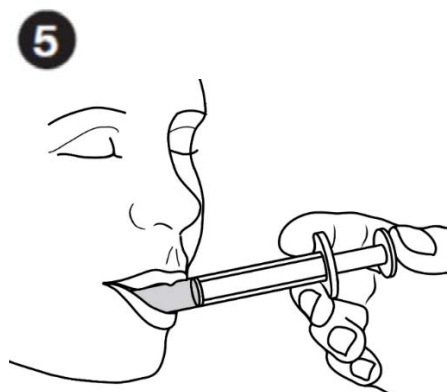
Tlačte špičku perorálnej striekačky do adaptéra fľaše, kým sa dá zatlačiť.

Držte spolu perorálnu striekačku a fľašku a obráťte hore dnom.

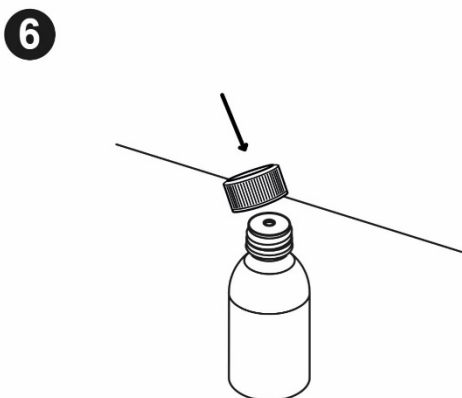
Pomaly vyťahujte piest, aby sa natiahla správna dávka.

Držte spolu perorálnu striekačku a fľašku a obráťte naspäť.

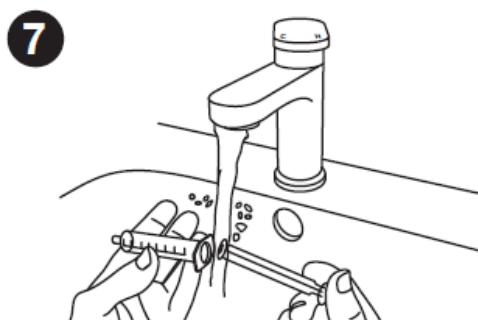
Držte fľašku pevne a jemne vytiahnite perorálnu striekačku z adaptéra fľašky.



Náustok perorálnej striekačky umiestnite do úst pacienta.
Jemne stláčajte piest, kým nie je úplne zatlačený. V náustku striekačky zostane malé množstvo lieku. Je to bežné.
Nestriekajte liek do zadnej časti hrdla, keďže to môže spôsobiť zabehnutie.



Umiestnite uzáver späť na fľašku a zaskrutkujte.
Adaptér vždy ponechajte vo fľaške.



Čistenie striekačky:
Po každom použití vypláchnite perorálnu striekačku čistou vodou a nechajte ju vysušiť na vzduchu.
Vypláchnite vnútro striekačky a piest.
Do striekačky môžete vtiahnuť čistú vodu pomocou piesta, ktorý niekoľkokrát stlačíte, aby sa striekačka vyčistila.
Odporúča sa vybrať piest zo striekačky, aby sa dala vypláchnuť každú časť.
Striekačka a piest sa smú umývať v umývačke riadu.
Striekačka a piest musia byť pred ďalším použitím úplne suché.

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac lieku Fintepla, ako máte

Oznámte to lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice. Vezmite so sebou fľašku s liekom. Môžu nastať tieto účinky: nepokoj, ospalosť alebo zmätenosť, návaly tepla alebo horúčavy, triaška a potenie.

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť liek Fintepla

- Užite ho hneď, ako si spomeniete. Ak sa však blíži čas na užitie ďalšej dávky, preskočte vynechanú dávku.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať liek Fintepla

Neprestávajúce užívať liek Fintepla bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak sa váš lekár rozhodne zastaviť užívanie tohto lieku, požiada vás, aby ste vy alebo vaše dieťa každý deň postupne znižovali užívané množstvo. Pomalé znižovanie dávky zníži riziko záchvatov a stavov status epilepticus.

Šesť mesiacov po poslednej dávke lieku Fintepla musíte vy alebo vaše dieťa absolvovať echokardiogram.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dravetovej syndróm

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- pád
- hnačka
- vracanie
- strata hmotnosti
- zápcha
- nechutenstvo
- vysoká teplota
- nízka hladina cukru v krvi
- abnormálny echokardiogram
- pocit únavy, ospalosti alebo slabosti
- infekcia hrudníka a bronchitída
- tremor rúk, horných končatín alebo nôh
- dlhotrvajúce záchvaty (status epilepticus)

Časté: môžu postihnúť až 1 osobu z 10

- podráždenosť
- infekcia ucha
- abnormálne správanie

Lennoxov-Gastautov syndróm

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- hnačka
- vracanie
- infekcia dolných dýchacích ciest
- pocit únavy, ospalivosti alebo slabosti
- strata chuti na jedlo

Časté: môžu postihnúť až 1 osobu z 10

- zápcha
- zvýšená tvorba slín
- zápal priedušiek
- chrípka
- zápal stredného ucha
- zápal pľúc
- pád
- chudnutie
- záchvaty
- dlhotrvajúce záchvaty (epileptický stav)
- letargia
- tras rúk, paží alebo nôh
- Zvýšená hladina prolaktínu v krvi

Ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, oznámte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Fintepla

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.
- Neuchovávajte v chladničke ani v mrazničke.
- Použite do 3 mesiacov po prvom otvorení fľašky.
- Striekačku po každom použití umyte.
- Ak striekačku stratíte alebo poškodíte alebo nemôžete prečítať dávkovacie značky na striekačke, použite inú perorálnu striekačku z balenia alebo sa obráťte na lekárnik.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Fintepla obsahuje

Liečivo sa nazýva fenfluramín. Jeden ml obsahuje 2,2 mg fenfluramínu (vo forme chloridu).

Ďalšie zložky sú:

- Etyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E 215)
- Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ (E 219)
- Sukralóza (E 955)
- Hydroxyetylcelulóza (E 1525)
- Fosforečnan sodný (E 339)
- Hydrogenfosforečnan disodný (E 339)
- Prášok s čerešňovou príchuťou:
 - Arabská guma (E 414)
 - Glukóza (kukuričná)
 - Etylbenzoát
 - Prírodné aromatické prípravky
 - Prírodné aromatické látky
 - Aromatické látky
 - Maltodextrín (kukuričný)
 - Oxid siričitý (E 220)
- Citrát draselný (E 332)
- Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)
- Voda na injekcie

Ako vyzerá liek Fintepla a obsah balenia

- Perorálny roztok Fintepla je dodávaný ako číra, bezfarebná, mierne viskózna kvapalina s čerešňovou príchuťou.
- Roztok sa dodáva v bielej fľaške s detským bezpečnostným uzáverom.
- Obsah jednotlivých balení:
 - Fľaška obsahujúca 60 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.
 - Fľaška obsahujúca 120 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.

- Fľaška obsahujúca 250 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.
- Fľaška obsahujúca 360 ml perorálneho roztoku, adaptér fľašky, dve 3 ml perorálne striekačky s 0,1 ml dielikmi stupnice a dve 6 ml striekačky s 0,2 ml dielikmi stupnice.
- Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

UCB Pharma, S.A.

Polska

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.