

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki fenfluraminijevega klorida).

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Glukoza (koruzna): 0,627 mg/ml

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna, nekoliko viskozna tekočina s pH 5.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Fintepla je indicirano za zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Dravetovim sindromom in Lennox-Gastautovim sindromom, kot dodatek zdravljenju z drugimi antiepileptičnimi zdravili pri bolnikih, starih 2 leti in več.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Fintepla morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami z zdravljenjem epilepsije.

Zdravilo Fintepla se predpisuje in izdaja v skladu s programom nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla (glejte poglavje 4.4).

## Odmerjanje

### Pediatrična (otroci, stari 2 leti in več) in odrasla populacija

#### **Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri Dravetovem sindromu**

	<b><u>b</u>rez</b> stiripentola	<b><u>s</u></b> stiripentolom
Začetni odmerek – prvi teden	0,1 mg/kg dvakrat na dan (0,2 mg/kg/dan)	
7. dan – drugi teden*	0,2 mg/kg dvakrat na dan (0,4 mg/kg/dan)	vzdrževalni odmerek 0,2 mg/kg dvakrat na dan (0,4 mg/kg/dan)
14. dan – nadaljnja titracija, kot je primerno*	0,35 mg/kg dvakrat na dan (0,7 mg/kg/dan)	ni smiselno
Največji priporočeni odmerek	26 mg (13 mg dvakrat na dan, t.j. 6,0 ml dvakrat na dan)	17 mg (8,6 mg dvakrat na dan, t.j. 4,0 ml dvakrat na dan)

\* Pri bolnikih, ki fenfluramin prenašajo in potrebujejo dodatno zmanjšanje epileptičnih napadov. Pri bolnikih, ki potrebujejo hitrejšo titracijo, se lahko odmerek zveča vsake 4 dni.

Če je izračunani odmerek 3,0 ml ali manj, je treba uporabiti 3-mililitrsko zeleno potiskano injekcijsko brizgo.

Če je izračunani odmerek več kot 3,0 ml, je treba uporabiti 6-mililitrsko vijolično potiskano injekcijsko brizgo.

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo vtisnjeno merilno oznako.

#### **Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri Lennox-Gastautovem sindromu**

Začetni odmerek – prvi teden	0,1 mg/kg dvakrat na dan (0,2 mg/kg/dan)
7. dan – drugi teden**	0,2 mg/kg dvakrat na dan (0,4 mg/kg/dan)
14. dan – vzdrževalni odmerek**	0,35 mg/kg dvakrat na dan (0,7 mg/kg/dan)
Največji priporočeni odmerek	26 mg (13 mg dvakrat na dan, t.j. 6,0 ml dvakrat na dan)

\*\* Odmerek je treba povečati glede na prenašanje do priporočenega vzdrževalnega odmerka (tj. 14. dan).

Če je izračunani odmerek 3,0 ml ali manj, je treba uporabiti 3-ml zeleno potiskano injekcijsko brizgo. Če je izračunani odmerek več kot 3,0 ml, je treba uporabiti 6-ml vijolično potiskano injekcijsko brizgo.

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo vtisnjeno merilno oznako.

## *Prekinitev zdravljenja*

Ob prekinitvi zdravljenja je treba odmerke zmanjševati postopoma. Kot velja za vsa antiepileptična zdravila, se je treba nenadni prekinitvi izogibati, če je le mogoče, da se zmanjša tveganje za povečano pogostnost epileptičnih napadov in epileptičnega statusa.

### Posebne populacije

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Na splošno ni priporočil glede prilagajanja odmerka zdravila Fintepla pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, vendar pa je mogoče razmisliti o počasnejši titraciji. Če se pojavijo neželeni učinki, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo zdravila Fintepla niso preučevali. Ni znano, ali se fenfluramin ali njegov aktivni presnovek norfenfluramin lahko dializira.

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri preiskovancih z okvaro jeter ni na voljo kliničnih podatkov.

Dajanje bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter ni priporočljivo.

#### *Starejše osebe*

Podatkov o uporabi zdravila Fintepla pri starejših bolnikih ni.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Fintepla pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo Fintepla se daje peroralno.

Zdravilo Fintepla se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Fintepla je združljivo s komercialno razpoložljivimi gastričnimi in nazogastričnimi sondami za hranjenje (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Fintepla vsebuje zelo omejeno količino prebavljivih ogljikovih hidratov in je združljivo s ketogeno dieto.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolezen aortne ali mitralne srčne zaklopke.

Pljučna arterijska hipertenzija.

Obdobje 14 dni po dajanju zaviralcev monoamin oksidaze zaradi povečanega tveganja za serotoninški sindrom.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Bolezen aortne ali mitralne srčne zaklopke in pljučna arterijska hipertenzija

Zaradi primerov bolezni srčnih zaklopk, o katerih so poročali in ki so bili morda posledica fenfluramina v večjih odmerkih, uporabljenega pri zdravljenju debelosti pri odraslih, je treba z ehokardiografijo spremljati srčno funkcijo. Bolniki z boleznijo srčnih zaklopk ali pljučno arterijsko hipertenzijo so bili izključeni iz nadzorovanih kliničnih študij s fenfluraminom za zdravljenje Dravetovega in Lennox-Gastautovega sindroma. V teh študijah niso opazili bolezni srčnih zaklopk.

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih opraviti ehokardiogram, da se določi izhodišče pred uvedbo zdravljenja (glejte poglavje 4.3) in izključi morebitna obstoječa bolezen srčnih zaklopk ali pljučna hipertenzija.

Spremljanje z ehokardiogramom je treba v prvih 2 letih izvajati vsakih 6 mesecev, nato pa vsako leto. Če ehokardiogram pokaže patološke spremembe zaklopk, je treba razmisliti o zgodnejšem kontrolnem ehokardiogramu, da se oceni, ali je anomalija trajna. Če so na ehokardiogramu opažene patološke anomalije, je priporočljivo skupaj z osebo, pooblaščen za predpisovanje zdravil, skrbnikom in kardiologom ovrednotiti korist glede na tveganje nadaljnjega zdravljenja s fenfluraminom.

Če se zdravljenje prekine zaradi bolezni aortne ali mitralne srčne zaklopke, je treba zagotoviti ustrezno spremljanje in kontrole v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje bolezni aortne ali mitralne srčne zaklopke.

Ob pretekli uporabi velikih odmerkov fenfluramina za zdravljenje debelosti pri odraslih so poročali o povezavi s pljučno arterijsko hipertenzijo. Pljučne arterijske hipertenzije v kliničnem programu niso opazili, vendar so izkušnje v kliničnih preskušanjih s fenfluraminom zaradi majhne pojavnosti te bolezni nezadostne za ugotavljanje, ali fenfluramin poveča tveganje za pljučno arterijsko hipertenzijo pri bolnikih z Dravetovim in Lennox-Gastautovim sindromom.

Če izsledki ehokardiograma kažejo na pljučno arterijsko hipertenzijo, je treba ehokardiogram čim prej – v 3 mesecih – ponoviti, da se ti izsledki potrdijo. Če so izsledki ehokardiograma potrjeni in kažejo na povečano verjetnost za pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je po smernicah iz leta 2015 Evropskega združenja za kardiologijo (ESC) in Evropskega združenja za pulmologijo (ERS) opredeljena s „srednjo verjetnostjo“, morajo oseba, pooblaščen za predpisovanje zdravil, skrbnik in kardiolog oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Fintepla. Če izsledki ehokardiograma po potrditvi kažejo na veliko verjetnost za pljučno arterijsko hipertenzijo, kot je opredeljena po smernicah združenj ESC in ERS iz leta 2015, je priporočljivo zdravljenje s fenfluraminom ukiniti.

#### Zmanjšan apetit in izguba telesne mase

Fenfluramin lahko povzroči zmanjšanje apetita in izgubo telesne mase (glejte poglavje 4.8). Do aditivnega učinka na zmanjšanje apetita lahko pride, kadar se fenfluramin kombinira z drugimi antiepileptičnimi zdravili, na primer stiripentolom. Kaže, da je zmanjšanje telesne mase odvisno od odmerka. Večina preiskovancev je ob nadaljevanju zdravljenja znova pridobila telesno maso. Bolnikovo telesno maso je treba spremljati. Pred začetkom zdravljenja s fenfluraminom pri bolnikih z anamnezo anoreksije nervoze ali bulimije nervoze je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji.

#### Program nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla

Program nadzorovanega dostopa je bil zasnovan z namenom 1) preprečevanja neodobrene uporabe za obvladovanje telesne mase pri debelih bolnikih in 2) potrditve, da so zdravniki, pooblaščen za predpisovanje zdravil, seznanjeni s potrebo po rednem spremljanju srčne funkcije pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Fintepla.

#### Somnolenca

Fenfluramin lahko povzroča somnolenco.

Drugi depresivi centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, lahko učinek fenfluramina na somnolenco še okrepijo (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

#### Samomorilno vedenje in misli

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili za več indikacij, so poročali o samomorilnem vedenju in mislih. Metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj z antiepileptičnimi zdravili, ki niso vključevala fenfluramina, je pokazala majhno povečano tveganje za samomorilno vedenje in misli. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne

izključujejo možnosti povečanega tveganja pri fenfluraminu. Bolnikom in njihovim skrbnikom je treba svetovati, da ob pojavu kakršnih koli znakov samomorilnih misli in vedenja poiščejo zdravniško pomoč.

### Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih učinkovinah se med zdravljenjem s fenfluraminom lahko pojavi serotoninski sindrom, potencialno smrtno nevarno stanje, zlasti ob sočasni uporabi z drugimi serotonergičnimi učinkovinami (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), z učinkovinami, ki oslabijo presnovo serotonina, kot so zaviralci MAO, ali z antipsihotiki, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme živčnih prenašalcev (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične motnje (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost) in/ali gastrointestinalne (npr. navzea, bruhanje, diareja).

Če je sočasno zdravljenje s fenfluraminom in drugimi serotonergičnimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme, klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med uvedbo zdravljenja in povečanjem odmerka.

### Povečana pogostnost epileptičnih napadov

Kot pri drugih antiepileptičnih zdravilih se med zdravljenjem s fenfluraminom lahko klinično pomembno poveča pogostnost epileptičnih napadov, zaradi česar je potrebna prilagoditev odmerka fenfluramina in/ali sočasnih antiepileptičnih zdravil ali prekinitve zdravljenja s fenfluraminom, če je razmerje med koristmi in tveganji negativno.

### Ciproheptadin

Ciproheptadin je močan antagonist serotoninskih receptorjev, zato lahko zmanjša učinkovitost fenfluramina. Če se zdravljenju s fenfluraminom doda ciproheptadin, je treba bolnike spremljati glede poslabšanja epileptičnih napadov. Če se pri bolniku, ki jemlje ciproheptadin, uvede zdravljenje s fenfluraminom, je učinkovitost fenfluramina lahko manjša.

### Glavkom

Fenfluramin lahko povzroči midriazo in lahko sproži glavkom zaprtega zakotja. Pri bolnikih z akutnim poslabšanjem ostrine vida zdravljenje prekinite. Razmislite o prekinitvi zdravljenja, če se pojavi bolečina v očesu in drugega vzroka ni mogoče najti.

### Učinek induktorjev CYP1A2 in CYP2B6

Sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP1A2 ali induktorji CYP2B6 bo zmanjšalo koncentracije fenfluramina v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost fenfluramina (glejte poglavje 4.5). Če je potrebno sočasno dajanje močnega induktorja CYP1A2 ali CYP2B6 s fenfluraminom, spremljajte bolnika glede zmanjšane učinkovitosti in razmislite o povečanju odmerka fenfluramina, vendar pri tem ne smete prekoračiti dvakratnega največjega dnevnega odmerka (52 mg/dan) (glejte poglavje 4.2). Če med vzdrževalnim zdravljenjem s fenfluraminom prekinete z dajanjem močnega induktorja CYP1A2 ali CYP2B6, razmislite o postopnem zmanjševanju odmerka fenfluramina do odmerka, ki ste ga dali pred uvedbo induktorja (glejte poglavje 4.2).

### Učinek zaviralcev CYP1A2 ali CYP2D6

Začetek sočasnega zdravljenja z močnim zaviralcem CYP1A2 ali CYP2D6 lahko povzroči večjo izpostavljenost, zato je treba spremljati neželene učinke in pri nekaterih bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerke.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s fluvoksaminom (močan zaviralec CYP1A2) v stanju dinamičnega ravnovesja (50 mg enkrat dnevno) je pri zdravih prostovoljcih povečalo  $AUC_{0-t}$  fenfluramina za 2,1-krat in  $C_{max}$  za 1,2-krat ter zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  norfenfluramina za 1,3-krat in  $C_{max}$  za 1,4-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s paroksetinom (močan zaviralec CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja (30 mg enkrat dnevno) je pri zdravih prostovoljcih povečalo  $AUC_{0-t}$  fenfluramina za 1,8-krat in  $C_{max}$  za 1,1-krat ter zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  norfenfluramina za 1,2-krat in  $C_{max}$  za 1,3-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje natrijev etil parahidroksibenzoat (E 215) in natrijev metil parahidroksibenzoat (E 219), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Vsebuje tudi žveplov dioksid (E 220), ki lahko redko povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji dnevni odmerek 12 ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje glukozo, ki lahko škoduje zobem.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamične interakcije

Farmakodinamične interakcije z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema povečajo tveganje za hujšo depresijo centralnega živčnega sistema. Primeri takšnih zaviralcev so druge serotonergične učinkovine (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), učinkovine, ki oslabijo presnovo serotonina, kot so zaviralci MAO, ali antipsihotiki, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme živčnih prenašalcev (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Farmakokinetične interakcije

#### *Klinične študije*

#### *Učinek stiripentola plus klobazama in/ali valproata v stanju dinamičnega ravnovesja na fenfluramin*

V stanju dinamičnega ravnovesja v študijah 3. faze je sočasno dajanje 0,2 mg/kg fenfluramina dvakrat na dan (0,4 mg/kg/dan), največ 17 mg/dan, s standardnim režimom antiepileptičnih zdravil s stiripentolom plus klobazamom in/ali valproatom privedlo do 130-odstotnega povečanja  $AUC_{0-24}$  fenfluramina in 60-odstotnega zmanjšanja  $AUC_{0-24}$  norfenfluramina v primerjavi s 0,35 mg/kg fenfluramina dvakrat na dan (0,7 mg/kg/dan), največ 26 mg/dan, brez stiripentola (glejte poglavje 4.2).

#### *Učinek kanabidiola v stanju dinamičnega ravnovesja na fenfluramin*

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina in večkratnih odmerkov kanabidiola je povečalo  $AUC_{0-INF}$  fenfluramina za 59 % in  $C_{max}$  za 10 % ter zmanjšalo  $AUC_{0-INF}$  norfenfluramina za 22 % in  $C_{max}$  za 33 % v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina. Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina in večkratnih odmerkov kanabidiola ni vplivalo na farmakokinetiko

kanabidiola v primerjavi s samostojnim kanabidiolom. Pri sočasnem dajanju fenfluramina in kanabidiola ni potrebno prilagajanje odmerka.

#### *Učinek rifampicina (močan induktor CYP3A in 2C19 in zmerni induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 in 2C9) ali močnih induktorjev CYP1A2 ali CYP2B6*

Rifampicin inducira več encimov CYP, ki presnavljajo fenfluramin in norfenfluramin. Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina z rifampicinom v stanju dinamičnega ravnovesja (600 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  fenfluramina za 58 % in  $C_{max}$  za 40 % in zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  norfenfluramina za 50 % ter povečalo  $C_{max}$  norfenfluramina za 13 % v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina. Pri sočasnem dajanju z rifampicinom ali močnim induktorjem CYP1A2 ali CYP2B6 bo morda potrebno povečanje odmerka fenfluramina (glejte poglavje 4.4).

#### *Učinek zaviralcev CYP1A2 ali CYP2D6*

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s fluvoksaminom (močan zaviralec CYP1A2) v stanju dinamičnega ravnovesja (50 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih povečalo  $AUC_{0-t}$  fenfluramina za 2,1-krat in  $C_{max}$  za 1,2-krat ter zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  norfenfluramina za 1,3-krat in  $C_{max}$  za 1,4-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s paroksetinom (močan zaviralec CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja (30 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih povečalo  $AUC_{0-t}$  fenfluramina za 1,8-krat in  $C_{max}$  za 1,1-krat ter zmanjšalo  $AUC_{0-t}$  norfenfluramina za 1,2-krat in  $C_{max}$  za 1,3-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

#### *Študije in vitro*

##### *Učinek fenfluramina na druga zdravila*

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,7 mg/kg fenfluramina ter enkratnega odmerka kombinacije stiripentola, klobazama in valprojske kisline ni vplivalo na farmakokinetiko stiripentola ali na farmakokinetiko klobazama ali njegovega N-desmetil presnovka norklobazama, ne na farmakokinetiko valprojske kisline v primerjavi s samostojno uporabo kombinacije stiripentola, klobazama in valprojske kisline.

##### *Učinek fenfluramina na substrate CYP2D6*

Študije *in vitro* kažejo, da fenfluramin lahko zavira CYP2D6. Poročali so, da se koncentracije dezipramina v stanju dinamičnega ravnovesja s sočasnim dajanjem fenfluramina povečajo za približno 2-krat. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov CYP2D6 lahko poveča njihove koncentracije v plazmi.

##### *Učinek fenfluramina na substrate CYP2B6 in CYP3A4*

Študije *in vitro* kažejo, da fenfluramin lahko inducira CYP2B6 in lahko inducira intestinalni CYP3A4. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov CYP2B6 ali substratov CYP3A4 lahko zmanjša njihove koncentracije v plazmi.

##### *Učinek fenfluramina na substrate MATE1*

Študije *in vitro* kažejo, da norfenfluramin (glavni in farmakološko aktivni presnovek) v klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira MATE1. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov MATE1 lahko poveča njihove koncentracije v plazmi.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatki o uporabi fenfluramina pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja v odsotnosti toksičnosti za očeta ali mater (glejte poglavje 5.3).



Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Fintepla boljše izogibati.

### Dojenje

Ni znano, ali se fenfluramin/presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo, da se fenfluramin/njegovi presnovki izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Fintepla, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Učinkov fenfluramina na plodnost pri človeku v kliničnih odmerkih do 104 mg/dan niso opazili.

Študije pri živalih pa kažejo, da zdravilo Fintepla morda lahko vpliva na plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Fintepla ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči somnolenco in utrujenost. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ne pridobijo dovolj izkušenj za oceno, ali zdravilo negativno vpliva na njihove sposobnosti (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila za Dravetov sindrom

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so zmanjšan apetit (44,2 %), driska (30,8 %), pireksija (25,6 %), utrujenost (25,6 %), okužba zgornjih dihal (20,5 %), letargija (17,5 %), somnolenca (15,4 %) in bronhitis (11,6 %).

### Povzetek varnostnega profila za Lennox-Gastautov sindrom

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so zmanjšan apetit (35,6 %), utrujenost (18,4 %), somnolenca (17,2 %), bruhanje (13,5 %) in driska (12,6 %).

### Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri fenfluraminu v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, so navedeni v spodnji preglednici po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ) ali pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

### **Preglednica 3: Neželeni učinki za Dravetov sindrom**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	bronhitis okužba zgornjih dihal	vnetje ušesa
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	
Psihiatrične motnje		nenormalno vedenje razdražljivost
Bolezni živčevja	letargija	

	somnolenca epileptični status tremor	
Bolezni prebavil	obstipacija driska bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija utrujenost	
Preiskave	znižana raven glukoze v krvi nenormalen ehokardiogram (sledovi regurgitacije) zmanjšana telesna masa	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Padec	

**Preglednica 4: Neželeni učinki za Lennox-Gastautov sindrom**

<b>Organski sistemi po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	bronhitis influenca vnetje srednjega ušesa pljučnica
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	
Bolezni živčevja	somnolenca	epileptični napad epileptični status letargija tremor
Bolezni prebavil	driska bruhanje	obstipacija hipersekrecija slin
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	
Preiskave		povišana raven krvnega prolaktina zmanjšana telesna masa
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		padec

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Zmanjšan apetit in izguba telesne mase*

Fenfluramin lahko povzroči zmanjšanje apetita in izgubo telesne mase. V nadzorovanih preskušanjih pri otrocih in mladih odraslih z Dravetovim sindromom se je neželeni učinek zmanjšan apetit pojavil pri 34,4 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in pri 8,3 % bolnikih, ki so prejeli placebo, telesna masa pa se je zmanjšala za  $\geq 7$  % od izhodiščne telesne mase pri približno 18,9 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri otrocih in odraslih z Lennox-Gastautovim sindromom se je neželeni učinek zmanjšan apetit pojavil pri 35,6 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in pri 10,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, telesna masa pa se je zmanjšala za  $\geq 7$  % od izhodiščne telesne mase pri približno 8,0 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Kaže, da je

zmanjšanje apetita in telesne mase odvisno od odmerka. Večina preiskovancev je ob nadaljevanju zdravljenja s fenfluraminom sčasoma znova pridobila telesno maso.

### *Epileptični status in epileptični napadi*

V kliničnih preskušanjih 3. faze Dravetovega sindroma je bila opažena pogostnost epileptičnega statusa 2,4 % v skupini, ki je prejela placebo, in 6,6 % v kombinirani skupini, ki je prejela fenilfluramin. V kliničnem preskušanju 3. faze LGS je bila opažena pogostnost epileptičnega statusa 1,1 % v skupini, ki je prejela placebo, in 3,4 % v skupini, ki je prejela fenfluramin. V kliničnih preskušanjih 3. faze Dravetovega sindroma in LGS ni prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi epileptičnega statusa.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih z Dravetovim sindromom so o neželenih učinkih epileptičnih napadov pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom, v primerjavi s placebom, in sicer pri 4,1 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 2,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V preskušanju LGS so o epileptičnih napadih poročali s podobno pogostnostjo pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom (6,8 %), in bolnikih, ki so prejeli placebo (6,9 %). Vendar pa so o epileptičnih napadih, ki so bili ocenjeni kot povezani z raziskovanim zdravilom, pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom v primerjavi s placebom, in sicer pri 6,3 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 1,1 % bolnikov, ki je prejela placebo.

Povprečno število dni do pojava dogodkov epileptičnih napadov v preskušanju 3. faze LGS po začetku zdravljenja je bilo 26,3 dneva v skupini, ki je prejela 0,2 mg/kg/dan fenfluramina, in 31,3 dneva v skupini, ki je prejela 0,8 mg/kg/dan fenfluramina, in 31,3 dneva v skupini, ki je prejela placebo.

### *Ehokardiografske ocene varnosti regurgitacije zaklopk*

Bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo so ocenili v s placebom nadzorovanih in odprtih podaljšanih študijah z ehokardiografijo pri 341 bolnikih z Dravetovim sindromom in 263 bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom. V s placebo nadzorovanih študijah ali odprtih podaljšanih študijah z izpostavljenostjo do 3 let se pri nobenem bolniku ni pojavila bolezen srčnih zaklopk ali pljučna arterijska hipertenzija. V dvojno slepih študijah Dravetovega sindroma so o regurgitaciji mitralne zaklopke v sledovih poročali pri 17,9 % bolnikov v skupini, ki je prejela 0,2 mg/kg/dan fenfluramina (n = 7/39), 23,3 % v skupini, ki je prejela 0,4 mg/kg/dan fenfluramina (n = 10/43), 22,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina (n = 9/40) in 9,5 % v skupini, ki je prejela placebo (n = 8/84). O blagi regurgitaciji mitralne zaklopke so poročali pri 2,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela 0,4 mg/kg/dan fenfluramina (n = 1/43). O regurgitaciji aortne zaklopke v sledovih so poročali pri 7,9 % bolnikov, ki so bili v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina (n = 3/40). V dvojno slepi študiji Lennox-Gastautovega sindroma so o regurgitaciji mitralne zaklopke v sledovih poročali pri 14,8 % bolnikov v skupini, ki je prejela fenfluramin 0,2 mg/kg/dan (n = 13/89), 17,6 % v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina (n = 15/87), in 22,1 % v skupini, ki je prejela placebo (n = 19/87). O blagi regurgitaciji mitralne zaklopke so poročali pri 1,1 % bolnikov v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina (n = 1/87). O regurgitaciji aortne zaklopke v sledovih so poročali pri 5,6 % bolnikov v skupini, ki je prejela 0,2 mg/kg/dan fenfluramina (n = 5/89) in 2,3 % v skupini, ki je prejela placebo (n = 2/87). Pri enem 11-letnem bolniku v skupini, ki je prejela 0,2 mg/kg/dan fenfluramina, se je pojavila blaga regurgitacija aortne zaklopke. V morfologiji zaklopk niso opazili nobenih nenormalnosti, pri diagnostični oceni s transezofagealnim ehokardiogramom pa je bila ugotovitev zmanjšana na odsotno. Mitralna regurgitacija v sledovih, blaga regurgitacija in aortna regurgitacija v sledovih niso patološke ugotovitve, kot so opredeljene v smernicah združenj ESC in ERS iz leta 2015. Kjer so opazili mitralno ali aortno regurgitacijo v sledovih, so bili rezultati pogosto prehodne narave.

### *Letargija, somnolenca in utrujenost*

V nadzorovanih preskušanjih pri preiskovancih z Dravetovim sindromom so zelo pogosto poročali o letargiji, somnolenci in utrujenosti/asteniji pri 13,9 %, 10,7 % in 15,6 % v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom. V nadzorovani študiji z Lennox-Gastautovim sindromom so o letargiji pogosto poročali pri 4 % preiskovancev. O utrujenosti/asteniji in somnolenci so zelo pogosto poročali pri 18,8 % in 13,6 % preiskovancev. O večini neželenih učinkov, kot so letargija, somnolence in utrujenost/astenija, so poročali v prvih 2 tednih zdravljenja s fenfluraminom in so bili blagi ali zmerni. Prekinitev zdravljenja zaradi letargije, somnolence in utrujenosti/astenije je bila redka in v večini primerov so ti neželeni dogodki z nadaljevanjem zdravljenja izzveneli ali se izboljšali. V nadzorovanih preskušanjih pri Dravetovem sindromu je 0,8 % preiskovancev v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, prekinilo zdravljenje zaradi letargije in 1,6 % preiskovancev zaradi somnolence. V študiji LGS je 1,7 % preiskovancev iz skupine, zdravljenih s fenfluraminom, prekinilo zdravljenje zaradi somnolence.

### *Bolezni prebavil*

V nadzorovanem preskušanju 3. faze LGS so pri otrocih in mlajših odraslih v 14-tedenskem obdobju titracije in vzdrževanja pogosteje opazili drisko (11,9 %) in bruhanje (10,8 %) v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, kot v skupini, ki je prejela placebo (4,6 % in 5,7 %). Povprečni čas do pojava driske v skupinah, zdravljenih z 0,2 mg/kg/dan in 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, je bil 25,0 in 26,1 dneva, v primerjavi s 46,0 dneva v skupini, ki je prejela placebo, medtem ko je bil povprečni čas do pojava bruhanja v skupinah, zdravljenih z 0,2 mg/kg/dan in 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, 29,8 in 29,1 dneva, v primerjavi z 42,8 dneva v skupini, ki je prejela placebo.

V nadzorovanem preskušanju LGS so v odprtem preskušanju opazili drisko in zaprtost pogosteje v skupinah z večjim odmerkom. Povprečni čas do pojava driske je bil 215,7 dneva, 95,2 dneva in 79,6 dneva v skupinah s povprečnim dnevnim odmerkom  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dan,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dan in  $\geq 0,6$  mg/kg/dan, povprečni čas do pojava zaprtosti pa je bil 113,0 dneva, 173,7 dneva in 140,1 dneva v skupinah s povprečnim dnevnim odmerkom  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dan,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dan in  $\geq 0,6$  mg/kg/dan.

Vsi poročani dogodki driske in zaprtosti so bili blagi ali zmerni.

### *Infekcijske in parazitske bolezni*

V nadzorovanem preskušanju 3. faze LGS so pri otrocih in mlajših odraslih v 14-tedenskem obdobju titracije in vzdrževanja opazili okužbo zgornjih dihal (7,4 %) pogosteje v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, kot v skupini, ki je prejela placebo (3,4 %). Povprečni čas do pojava okužbe zgornjih dihal v skupinah, zdravljenih z 0,2 mg/kg/dan in 0,8 mg/kg/dan fenfluramina je bil 42,9 dneva in 40,8 dneva, v primerjavi s 46,7 dneva v skupini, ki je prejela placebo.

V nadzorovani študiji LGS so o večji pogostosti okužb poročali v aktivnem kraku v skupini otrok, starih 2-6 let. O kombinirani pojavnosti okužb zgornjih dihal (vključno s streptokoknim faringitisom, faringotenzilitisom, rinitisom, sinusitisom in virusno okužbo zgornjih dihal) so najpogosteje poročali pri 14,2 % preiskovancev v skupini, zdravljeni s fenfluraminom. O bronhitisu (2,3 %), influenci (2,3 %), otitis media (1,1 %) in pljučnici (2,3 %) so poročali pogosto. O večini teh okužb so poročali pri 2 ali več preiskovancih v skupini, zdravljeni s fenfluraminom, v skupini, ki je prejela placebo, pa o njih niso poročali.

V nadzorovanem preskušanju LGS so v odprtem preskušanju pogosteje opazili nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal, virusni gastroenteritis in pljučnico v skupinah, ki so prejemale večje odmerke. Povprečni čas do pojava teh dogodkov je bil 6,0–155,1 dneva, 107,1–212,5 dneva in 155,7–320,7 dneva v skupinah, ki so jih zdravili s povprečnimi dnevnimi odmerki  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dan,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dan in  $\geq 0,6$  mg/kg/dan.

Vsi dogodki, o katerih so poročali v zvezi z nazofaringitisom, okužbo zgornjih dihal, virusnim gastroenteritisom, so bili blagi ali zmerni. V odprtem delu preskušanja so v skupini, s povprečnim dnevnim odmerkom 0,4 – >0,6 mg/kg/dan, poročali o dveh primerih hude pljučnice.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so le o omejenih podatkih glede kliničnih učinkov in obravnave prevelikega odmerjanja fenfluramina. Pri odmerkih fenfluramina, ki so bili precej večji kot v programu kliničnih preskušanj, so poročali o agitaciji, zaspanosti, zmedenosti, vročinskih oblivih, tremorju (oziroma tresenju), zvišani telesni temperaturi, znojenju, bolečinah v trebuhu, hiperventiliranju in razširjenih neodzivnih zenicah.

Skrbno je treba spremljati vitalne funkcije in v primeru konvulzij, aritmij ali težav z dihanjem uvesti podporno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; Oznaka ATC: N03AX26.

#### Mehanizem delovanja

Fenfluramin je učinkovina za sproščanje serotonina, ki s sproščanjem serotonina stimulira več podvrst receptorjev 5-HT. Fenfluramin lahko zmanjša epileptične napade tako, da deluje kot agonist na določene serotoninske receptorje v možganih, vključno z receptorji 5-HT1D, 5-HT2A in 5-HT2C, ter z delovanjem na receptor sigma-1. Natančen način delovanja fenfluramina pri Dravetovem in Lennox-Gastautovem sindromu ni znan.

#### Klinična učinkovitost

##### **Dravetov sindrom**

*Otroci in mladi odrasli z Dravetovim sindromom*

Učinkovitost fenfluramina pri otrocih in mladih odraslih z Dravetovim sindromom so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, s placebom nadzorovanih študijah.

Študija 1 (N = 119) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednimi skupinami in tremi kraki, sestavljena iz 6-tedenskega izhodiščnega obdobja, ki sta mu sledila 2-tedensko obdobje titracije in 12-tedensko vzdrževalno obdobje, skupaj 14 tednov zdravljenja. Primerni bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1 na enega od dveh odmerkov fenfluramina (0,7 mg/kg/dan ali 0,2 mg/kg/dan, največ 26 mg/dan) ali placebo. Povprečna starost (standardni odklon) bolnikov, vključenih v študijo 1, je bila 9,0 (4,7) leta, z razponom od 2 do 18 let. Večina bolnikov je bila stara  $\geq 6$  let (73,9 %), manjšina pa  $< 6$  let (26,1 %), večina je bila moškega spola (53,8 %) in belopolta (82,4 %). Vsi vključeni bolniki so bili nezadostno nadzorovani z vsaj enim antiepileptičnim zdravilom, s stimulacijo vagusnega živca ali brez nje in/ali s ketogeno dieto ali brez nje. Bolniki so ob vstopu v študijo jemali od eno do pet antiepileptičnih zdravil. Najpogosteje uporabljena sočasna antiepileptična zdravila (skupaj  $\geq 25$  %) so bila valproat (59,6 %), klobazam (58,8 %) in topiramid (25,2 %). V študiji 1 je bila mediana izhodiščne pogostnosti konvulzij na 28 dni 34,0 v skupini s placebom, 17,5 v skupini z odmerkom 0,2 mg/kg/dan fenfluramina in 21,2 v skupini z odmerkom 0,7 mg/kg/dan fenfluramina.

Študija 2 (predhodno znana kot 1504) (N = 87) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednima skupinama in dvema krakoma, sestavljena iz 6-tedenskega izhodiščnega obdobja, ki sta mu sledila 3-tedensko obdobje titracije in 12-tedensko vzdrževalno obdobje, skupaj 15 tednov zdravljenja. Primerni bolniki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na fenfluramin 0,4 mg/kg/dan (največ 17 mg/dan) ali placebo, ki so ju dodali svojemu stabilnemu standardnemu režimu s stiripentolom (plus klobazam in/ali valproat) in morda drugim antiepileptičnim zdravilom. Povprečna starost (standardni odklon) bolnikov, vključenih v študijo 2, je bila 9,1 (4,80) leta, z razponom od 2 do 19 let. Večina bolnikov je bila stara  $\geq 6$  let (72,4 %), manjšina pa  $< 6$  let (27,6 %), večina je bila moškega spola (57,5 %) in, kjer so poročali, belopolta (59,8 %). Vsi vključeni preiskovanci so bili nezadostno nadzorovani z vsaj enim antiepileptičnim zdravilom, ki je vključeval stiripentol, s stimulacijo vagusnega živca ali brez nje in/ali s ketogeno dieto ali brez nje. Mediana izhodiščne pogostnosti konvulzij na 28 dni je bila 10,7 v skupini s placebom in 14,3 v skupini z odmerkom 0,4 mg/kg/dan fenfluramina.

**Preglednica 5: Dravetov sindrom: Študija 1 in študija 2 (predhodno znana kot 1504): rezultati primarnih in izbranih sekundarnih ciljev študije za oceno učinkovitosti**

		Študija 1			Študija 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
<b>Pogostnost konvulzij</b>	N	39	39	40	44	43
	Izhodišče	34,0	17,5	21,2	10,7	14,3
<b>Vzdrževalno obdobje</b>	Mediana (min., maks.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
	N	39	39	40	44	42
	Na koncu vzdrževalnega obdobja	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
	Mediana (min., maks.)					
	Zmanjšanje povprečne mesečne pogostnosti konvulzij, prilagojeno za izhodišče, v primerjavi s placebom	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001
<b>% zmanjšanja konvulzij</b>	Število (%) bolnikov z $\geq 50$ -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
<b>Vzdrževalno obdobje</b>	Velikost učinka <sup>1</sup> Relativno tveganje					

		Študija 1			Študija 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
	Število (%) bolnikov z $\geq 75$ -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča Velikost učinka <sup>1</sup> Relativno tveganje	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Število (%) bolnikov z $\geq 100$ -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča Velikost učinka <sup>1</sup>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
	<b>Najdaljši interval brez epileptičnih napadov (mediana)</b>	9,5 dneva	15,0 dneva p = 0,035	25,0 dneva p < 0,001	13,0 dneva	22,0 dneva p = 0,004
	<b>Titracija + vzdrževalno obdobje</b>					

<sup>1</sup> Velikost učinka (ES) (razlika v tveganju) izračunana kot delež pri aktivnem zdravilu glede na placebo; RR: relativno tveganje.

### Odrasli

Populacija z Dravetovim sindromom v študiji 1 in študiji 2 je bila sestavljena večinoma iz pediatričnih bolnikov in je vključevala samo 7 odraslih bolnikov, starih 18–19 let (3,4 %), zato so bili v populaciji z odraslimi bolniki z Dravetovim sindromom pridobljeni samo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti.

### Podatki iz odprte študije

Bolniki z Dravetovim sindromom, ki so sodelovali v študiji 1 in študiji 2, so lahko sodelovali v odprti podaljšani študiji (študija 3). Primarni cilj odprte študije je bil določiti dolgoročno učinkovitost in varnost fenfluramina v odmerkih od 0,2 do 0,7 mg/kg/dan, pri čemer je bilo odmerik fenfluramina mogoče titrirati in tako optimizirati zdravljenje. O podatkih so poročali za 330 bolnikov, ki so sodelovali v odprti študiji in so prejeli fenfluramin do 3 leta (mediana obdobja zdravljenja: 631 dni; razpon: 7–1.086). Sodelovanje v študiji je v odprtem podaljšanem obdobju zdravljenja prekinilo skupno 23 % bolnikov, med njimi 15 % zaradi pomanjkanja učinkovitosti in 1 % zaradi neželenih učinkov.

### Lennox-Gastautov sindrom

Otroci in odrasli z Lennox-Gastautovim sindromom

Učinkovitost fenfluramina za zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom, pri bolnikih, starih od 2 do 35 let, je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija 4, 1. del).

V študiji 4, 1. del so odmerka 0,7 mg/kg/dan (N = 87) in 0,2 mg/kg/dan (N = 89) (do največjega odmerka 26 mg/kg na dan) fenfluramina primerjali s placebom. Bolniki so imeli diagnozo Lennox-Gastautov sindrom in niso bili ustrezno nadzorovani z vsaj enim protiepileptičnim zdravilom, z ali brez stimulacije vejalnega živca in/ali ketogene diete. Študija je imela 4-tedensko izhodiščno obdobje, med katerim so morali bolniki med stabilnim zdravljenjem z protiepileptičnimi zdravili imeti najmanj 8 atoničnih napadov. Atonični napadi so vključevali generalizirane tonično-klonične, sekundarno generalizirane tonično-klonične, tonične, atonične ali tonično-atonične napade, za katere je bilo potrjeno, da povzročajo padec. Izhodiščnemu obdobju je sledila randomizacija v 2-tedensko titracijsko obdobje in nadaljnje 12-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je odmerek fenfluramina ostal stabilen.

V študiji 4, 1. del je 1,99 % bolnikov jemalo med 1 in 4 sočasna protiepileptična zdravila. Najpogosteje uporabljana sočasna protiepileptična zdravila (pri vsaj 25 % bolnikov) so bili klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) in valproat (55,9 %).

Primarni cilj učinkovitosti v študiji 4, 1. del je bil odstotek spremembe od izhodišča v pogostnosti atoničnih napadov na 28 dni v kombiniranem 14-tedenskem obdobju titracije in vzdrževanja (tj. obdobje zdravljenja) v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli  $\geq 50\%$  zmanjšanje pogostnosti atoničnih napadov od izhodišča na 28 dni za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, in delež bolnikov, pri katerih je prišlo do izboljšanja (minimalno, veliko ali zelo veliko izboljšanje) po lestvici kliničnega globalnega vtisa o izboljšanju (CGI-I - Clinical Global Impression  $\square$  Improvement), kot ga je ocenil glavni raziskovalec za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

V študiji 4, 1. del je bila mediana odstotne spremembe od izhodišča (znižanje) pogostnosti atoničnih napadov na 28 dni pomembno večja za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (preglednica 6). Zmanjšanje atoničnih napadov so opazili v 2 tednih po začetku zdravljenja s fenfluraminom, učinek pa je ostal dosleden v 14-tedenskem obdobju zdravljenja.

Med preiskovanci z  $\geq 124$  atoničnimi napadi na 28 dni v izhodiščnem obdobju je bilo zmanjšanje DSF  $-19,98\%$ ,  $-7,37\%$ ,  $-11,21\%$  pri preiskovancih v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan, 0,2 mg/kg/dan fenfluramina in skupini, ki je prejela placebo.

**Preglednica 6: Lennox-Gastautov sindrom: Rezultati izbranih ciljev v študiji 4, 1. del (vzdrževalno obdobje)**

	<b>Placebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramin 0.7 mg/kg/dan (N = 87)</b>
<b>Primarni cilj: Odstotek spremembe od BL v DSF med M</b>		
Povzetek statistike DSF <sup>a</sup>		
Mediana v BL	53,0	82,0
Mediana med M	47,33	55,73
Mediana odstotne spremembe od BL med M	-7,28	-27,16
Neparametrični model <sup>b</sup>		
p-vrednost za primerjavo s placebom	–	0,0018



Ocena HL za mediano razliko (A – P)		
Ocena (stand. nap.)	–	–20 (5,795)
95-% IZ	–	–31,61, –8,89
<b>Ključni sekundarni cilji: Odstotek bolnikov z <math>\geq 50</math>-% zmanjšanjem od BL v DSF (50-% stopnja odziva) med M</b>		
$\geq 50$ -% zmanjšanje DSF	11 (12,6)	27 (31,4)
p-vrednost za primerjavo s placebom <sup>c</sup>		0,0044
<b>Ključni sekundarni cilji: Odstotek bolnikov z izboljšanjem<sup>d</sup> v oceni raziskovalca CGI-I na koncu M</b>		
Udeleženci z rezultatom 1, 2 ali 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-vrednost v primerjavi s placebom <sup>e</sup>		0,0567

ANCOVA = analiza kovariance, A – P = aktivna skupina – placebo skupina; BL = izhodiščno obdobje; CGI-I = klinični globalni vtis o izboljšanju; IZ = interval zaupanja; DSF = pogostnost atoničnih napadov na 28 dni; HL = Hodges-Lehman; stand. nap. = standardna napaka; T + M = titracijsko in vzdrževalno obdobje

- Vrednosti BL, T + M in odstotne spremembe od BL v M za pogostnost epileptičnih napadov na 28 dni so prisotni v izvorni velikosti.
- Rezultati temeljijo na neparametričnem modelu ANCOVA s skupino zdravljenje skupine (3 nivoji) in stratumom telesne mase (< 37,5 kg,  $\geq 37,5$  kg) kot dejavniki, razred pogostnosti epileptičnih napadov v BL je kovariat, razred odstotka spremembe od BL v pogostnosti epileptičnih napadov med zdravljenjem (M) pa je odziv
- Na osnovi logističnega regresijskega modela, ki je vključeval kategorično spremenljivko odziva (dosežen odstotek zmanjšanja točk, da ali ne), telesno maso (< 37,5 kg,  $\geq 37,5$  kg) in izhodiščno DSF kot kovariat
- Minimalno, veliko ali zelo veliko izboljšanje
- Na podlagi Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, v katerem se primerja aktivno zdravljenje s placebom po prilagoditvi za stratum telesne mase

Mediana odstotnega zmanjšanja pogostnosti atoničnih napadov na 28 dni od izhodišča za nižji odmerek fenfluramina (0,2 mg/kg/dan) med vzdrževalnim obdobjem ni dosegla statistične pomembnosti v primerjavi s placebom (mediana sprememba med skupino bolnikov, ki je prejela odmerek 0,2 mg/kg/dan in skupino, ki je prejela placebo, v odstotkih spremembe od izhodišča med vzdrževalnim obdobjem je bila –11,48 [95-% IZ –26,61, 3,31]).

Vrsta epileptičnega napada z največjo mediano odstotne spremembe od izhodišča za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so bili generalizirani tonično-klonični napadi (–45,7 % v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina [n = 38], v primerjavi s 3,7 % v skupini, ki je prejela placebo [n = 38]).

Bolniki z Lennox-Gastautovim sindromom, ki so zaključili študijo 4, 1. del, so lahko sodelovali v 2. delu, odprti, 52-tedenski podaljšani študiji s prilagodljivim odmerkom za bolnike z Lennox-Gastautovim sindromom, ki so končali 1. del. Primarni cilj študije 4, 2. del je bil oceniti dolgoročno varnost in prenašanje fenfluramina v odmerkih od 0,2 mg/kg/dan do 0,7 mg/kg/dan. Vsi bolniki so 1 mesec prejeli 0,2 mg/kg/dan, nato pa so odmerek titrirali za optimizacijo zdravljenja.

Med 172 preiskovanci z LGS, ki so jih zdravili z zdravilom Fintepla  $\geq 12$  mesecev, je 46,5 % prejelo povprečni dnevni odmerek od 0,4 do < 0,6 mg/kg/dan, 33,7 % je prejelo povprečni dnevni odmerek  $\geq 0,6$  mg/kg/dan, 19,8 % pa je prejelo povprečni dnevni odmerek od > 0 do < 0,4 mg/kg/dan.

Poročali so o podatkih za 247 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo 4, 2. del in so prejeli fenfluramin v povprečju 364 dni (razpon: 19–542 dni). Študijo je zaključilo vsega skupaj 143 preiskovancev, 19 preiskovancev je bilo še v študiji, 85 preiskovancev pa je prekinilo zdravljenje. Najpogostejši razlog za prekinitev je bilo pomanjkanje učinkovitosti (55 [22,3 %]), neželeni dogodek (13 [5,3 %]) in prekinitev, ki jo je zahteval preiskovanec (13 [5,3 %]).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Fintepla za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri Dravetovem sindromu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Farmakokinetika

Farmakokinetiko fenfluramina in norfenfluramina so preučevali pri zdravih preiskovancih, pediatričnih bolnikih z Dravetovim sindromom in pediatričnih in odraslih bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom.

### Absorpcija

Fenfluramin ima čas do največje koncentracije v plazmi ( $T_{maks}$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 3 do 5 ur. Absolutna biološka razpoložljivost fenfluramina je približno 68–83 %. Hrana ni vplivala na farmakokinetiko fenfluramina ali norfenfluramina.

Kar zadeva fenfluramin, pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku pride do  $C_{max}$  po ~3 h in znaša 28,6 ng/ml po odmerku 0,35 mg/kg fenfluramina in 59,3 ng/ml po odmerku 0,7 mg/kg fenfluramina.  $AUC_{inf}$  znaša 673 ng × h/ml po odmerku 0,35 mg/kg in 1.660 ng × h/ml po odmerku 0,7 mg/kg. Kar zadeva norfenfluramin, pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku pride do  $C_{max}$  po ~12 h in znaša 11,7 ng/ml po odmerku 0,354 mg/kg in 16,1 ng/ml po odmerku 0,78 mg/kg.  $AUC_{inf}$  znaša 798 ng × h/ml po odmerku 0,35 mg/kg in ~800 ng × h/ml po odmerku 0,7 mg/kg. Kaže, da sta  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$  fenfluramina pri zdravih prostovoljcih v razponu odmerkov od 0,35 do 0,7 mg/kg sorazmerna z odmerkom.  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$  norfenfluramina pri zdravih prostovoljcih v razponu odmerkov od 0,35 do 0,7 mg/kg sta manj kot sorazmerna z odmerkom. Povečanje  $AUC_{inf}$  je bilo pri odmerku 0,7 mg/kg v primerjavi z odmerkom 0,35 mg/kg 0,5-kratno. Povečanje  $C_{max}$  je bilo pri odmerku 0,7 mg/kg v primerjavi z odmerkom 0,35 mg/kg 0,7-kratno.

Pri pediatričnih bolnikih z Dravetovim sindromom je bila po odmerjanju 0,2 mg/kg/dan fenfluramina dvakrat na dan izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{0-24}$ ) fenfluraminu 371 ng\*h/ml in norfenfluraminu 222 ng\*h/ml. Pri pediatričnih bolnikih je bila po odmerjanju 0,7 mg/kg/dan fenfluramina dvakrat na dan z največ 26 mg/dan izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{0-24}$ ) fenfluraminu 1 400 ng\*h/ml in norfenfluraminu 869 ng\*h/ml.  $C_{max,ss}$  za fenfluramina je znašal 68,6 ng/ml in za norfenfluramin 37,8 ng/ml. Ob sočasnem dajanju stiripentola  $AUC_{0-24}$  v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 1 030 ng\*h/ml za fenfluramin in 139 ng\*h/ml za norfenfluramin po odmerku 0,2 mg/kg/dan dvakrat na dan;  $AUC_{0-24}$  v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 3 240 ng\*h/ml za fenfluramin in 364 ng\*h/ml za norfenfluramin po odmerku 0,35 mg/kg/dan dvakrat na dan.

Pri pediatričnih in odraslih bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom, ki prejemajo zdravilo Fintepla v odmerku 0,7 mg/kg/dan dvakrat na dan do skupnega dnevnega odmerka 26 mg fenfluramina, je sistemska izpostavljenost fenfluramina v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{maks}$  in  $AUC_{0-24h}$ ) v povprečju nekoliko nižja, vendar se ne obravnava kot pomembno drugačna od tiste pri bolnikih z Dravetovim sindromom.

Razpolovna doba fenfluramina in norfenfluramina v plazmi kaže, da se približno 94 % stanja dinamičnega ravnovesja doseže v približno 4 dneh za fenfluramin in 5 dneh za norfenfluramin (4 razpolovne dobe). Pri zdravih preiskovancih je bilo razmerje kopičenja  $C_{max}$  3,7-krat pri fenfluraminu in 6,4-krat pri norfenfluraminu, razmerje kopičenja  $AUC_{0-24}$  pa 2,6-krat pri fenfluraminu in 3,7-krat pri norfenfluraminu.

### Porazdelitev

Fenfluramin se v 50 % veže na človeške beljakovine v plazmi *in vitro*, vezava pa je neodvisna od koncentracij fenfluramina. Geometrična sredina (% KV) volumna porazdelitve ( $V_z/F$ ) fenfluramina znaša 11,9 (16,5 %) l/kg po peroralni uporabi fenfluramina pri zdravih preiskovancih.

### Biotransformacija

Več kot 75 % fenfluramina se pred izločanjem presnovi v norfenfluramin, predvsem s CYP1A2, CYP2B6 in CYP2D6. Norfenfluramin se nato deaminira in oksidira ter tvori neaktivne presnovke. Obseg prisotnosti teh neaktivnih presnovkov v plazmi in urinu je neznan. Sodelovanje encimov, ki niso CYP (npr. UGT), pri presnovi norfenfluramina ni znano, vendar podatki iz literature kažejo, da se norfenfluramin v precejšnji meri lahko glukuronidira.

### Prenašalci

Fenfluramin in norfenfluramin *in vitro* nista bila substrata P-glikoproteina, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

### Izločanje

Večina peroralno uporabljenega odmerka fenfluramina (> 90 %) se izloči z urinom, večinoma v obliki presnovka; manj kot 5 % so našli v blatu. Po peroralni uporabi fenfluramina pri zdravih preiskovancih znaša geometrična sredina (% KV) očistka (CL/F) fenfluramina 6,9 l/h (29 %), razpolovna doba pa 20 ur. Razpolovna doba izločanja norfenfluramina je ~ 30 h.

### Posebne populacije

#### *Genetski polimorfizmi*

Vpliva genotipa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 na farmakokinetiko fenfluramina ali norfenfluramina niso opazili.

#### *Okvara ledvic*

Izločanje preko ledvic je glavna pot izločanja fenfluramina, pri čemer se več kot 90 % uporabljenega odmerka izloči z urinom v obliki izhodne spojine ali presnovkov. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina pri osebah s hudo okvaro ledvic (določeno s spremembo prehrane pri ledvični bolezni, ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in ustreznih zdravih prostovoljcih, sta se  $C_{max}$  in  $AUC_{0-t}$  fenfluramina pri hudi okvari ledvic povečali za 20 % oziroma 87 %. To povečanje izpostavljenosti fenfluraminu ni klinično pomembno. Pri osebah s hudo okvaro ledvic so opazili majhne in nepomembne spremembe  $AUC_{0-t}$  in  $C_{max}$  norfenfluramina. Ni priporočil glede prilagajanja odmerka zdravila Fintepla pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, vendar pa je mogoče razmisliti o počasnejši titraciji. Če se pojavijo neželeni učinki, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka.

#### *Okvara jeter*

Najdena ni bila nobena študija o učinku okvare jeter na farmakokinetiko fenfluramina pri odraslih ali otrocih. Pri jetrni presnovi fenfluramina bi lahko pri bolnikih s pomembno okvaro jeter prišlo do vpliva na koncentracije zdravila v plazmi. Preiskovanci z zmerno ali hudo okvaro jeter so bili izključeni iz kliničnih preskušanj 3. faze.

#### *Telesna masa*

Vrednosti očistka zdravila in farmakokinetične izpostavljenosti fenfluraminu in norfenfluraminu so skladne v širokem razponu ITM (od 12,3 do 35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Spol*

Farmakokinetika fenfluramina in norfenfluramina je bila pri moških in ženskah skladna.

### *Rasa*

Ocena je bila omejena zaradi majhne velikosti vzorca nebelopoltih preiskovancev, zato ni mogoče izpeljati zaključka o učinku rase na farmakokinetiko. Genetski polimorfizmi encimov, ki presnavljajo fenfluramin, so med rasami podobni, razlikujejo se samo po pogostnosti. Tudi če se povprečna izpostavljenost med rasami nekoliko razlikuje, je razpon izpostavljenosti po pričakovanjih podoben.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji laktacije so podgane peroralno prejemale radioaktivno označen deksfenfluramin v odmerku 1,2 mg/kg, vzorce plazme in mleka pa so jemali v 24 urah po odmerku. V mleku so po 2 urah po odmerjanju našli deksfenfluramin in nordeksfenfluramin, vrednosti pa so v 24 urah upadale. Po 24 urah deksfenfluramina v mleku niso našli. Nordeksfenfluramin je bil po 24 urah v mleku prisoten v majhnih količinah. Razmerje radioaktivnosti v mleku glede na plazmo je bilo  $9 \pm 2$  po 2 urah in  $5 \pm 1$  po 24 urah. Na podlagi primerjave telesne mase je enakovredni odmerek pri človeku (0,2 mg/kg deksfenfluramina) manjši kot največji priporočeni odmerek zdravila Fintepla za ljudi.

#### Razmnoževanje in razvoj

Ob uporabi fenfluramina pri brejih podganah in kuncih so pridobili dokaze o toksičnosti za razmnoževanje pri odmerkih, povezanih s toksičnostjo za mater.

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah je prišlo do zmanjšanja telesne mase ploda in povečanja pojavnosti zunanjih malformacij in skeletnih malformacij pri velikem odmerku in v povezavi s toksičnostjo za mater. Odmerek, pri katerem ni bilo opaženih nepravilnosti pri plodu, je bil povezan z izpostavljenostmi v plazmi (AUC), vsaj petkrat večjimi od izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku zdravila Fintepla za ljudi.

Učinki fenfluramina v študiji embriofetalnega razvoja pri kuncih so vključevali povečanje števila resorpcij, ki je privedlo do večjih poimplantacijskih izgub, kar se je zgodilo pri vseh odmerkih in je sledilo toksičnosti fenfluramina za mater (izguba telesne mase in zmanjšana poraba hrane). Opazili so še dodatne klinične znake – razširjene zenice, povečano hitrost dihanja in tremorje. Pri nobenem odmerku ni prišlo do zunanjih, visceralnih ali skeletnih malformacij ali sprememb, povezanih s fenfluraminom. Manjši odmerek, pri katerem je prišlo do toksičnosti za mater in poimplantacijske izgube, je bil povezan z izpostavljenostmi v plazmi (AUC), manjšimi od izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku zdravila Fintepla za ljudi.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih sta fenfluramin in norfenfluramin prehajala skozi placento. Izpostavljenosti v plazmi pri plodih podgan so bile glede koncentracij večje kot pri materah, izpostavljenosti v plazmi pri kuncih pa so bile glede koncentracij pri materah in plodih primerljive; učinki pri človeških plodih niso znani.

V pred- in postnatalnih študijah pri podganah je bila toksičnost za mater povezana s povečanjem mrtvorojenosti pri večjem odmerku. Odmerek, pri katerem ni bilo neželenih učinkov na generaciji F<sub>0</sub> in F<sub>1</sub>, je bil povezan z izpostavljenostmi v plazmi (AUC), petkrat večjimi od izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku zdravila Fintepla za ljudi. V prvi generaciji potomcev ni bilo učinkov na splošno reproduktivno funkcijo.

Fenfluramin ni vplival na moško plodnost pri podganah. Pri samicah podgan so opazili znižanje indeksa plodnosti (ki je opredeljen kot delež parjenj, ki privede do brejosti), ki je bil po ocenah povezan z učinki pri samicah. Opaženi učinki so bili zmanjšanje rumenih telesc, pomembno manj mest implantacije in višji odstotek pred- in poimplantacijskih izgub. Do znižanja indeksa plodnosti je prišlo pri odmerkih, toksičnih za mater. Manjši odmerek, pri katerem ni bilo učinkov na indeks plodnosti, je

bil koreliran z izpostavljenostjo v plazmi (AUC), približno enakovredno izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku zdravila Fintepla za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev etil parahidroksibenzoat (E 215)  
natrijev metil parahidroksibenzoat (E 219)  
sukraloza (E 955)  
hidroksietilceluloza (E 1525)  
mononatrijev fosfat (E 339)  
dinatrijev fosfat (E 339)  
prašek z aromo češnje:  
akacija (E 414)  
glukoza (koruzna)  
etil benzoat  
naravni aromatični pripravki  
naravne aromatične snovi  
aromatične snovi  
maltodekstrin (koruza)  
žveplov dioksid (E 220)  
natrijev citrat (E 332)  
citronska kislina monohidrat (E 330)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### Rok uporabnosti po prvem odprtju

To zdravilo morate porabiti v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Fintepla je na voljo v beli platenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko in zaščito pred poseganjem v zdravilo, zapakirani v škatli, z vtisnim nastavkom iz polietilena nizke gostote (LDPE) in brizgami za peroralno dajanje iz LDPE/polistirena in LDPE/HDPE. Za odmerjanje predpisanega odmerka je treba uporabiti priloženo brizgo za peroralno dajanje.

#### Oblike:

Plastenka, ki vsebuje 60 ml peroralne raztopine, nastavek za platenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 120 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 250 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 360 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Vstavljanje nastavka za plastenko:

Ob prvem odprtju plastenke je treba vanjo potisniti nastavek za plastenko.

Umijte in posušite si roke.

Odstranite ovojnino nastavka za plastenko.

Plastenko postavite na ravno, trdno površino.

Plastenko odprite.

Plastenko čvrsto primite.

Nastavek za plastenko poravnajte z odprtim vrhom plastenke.

Nastavek z dlanjo potisnite v plastenko.

Nastavek mora biti poravnan z vrhom plastenke.

Nastavka za plastenko ne odstranjujte po vsaki uporabi.

Pokrovček plastenke lahko privijete na plastenko z nameščenim nastavkom.

### Čiščenje brizge:

Bat ločite od brizge in oba dela sperite.

Brizgo za peroralno dajanje po vsaki uporabi sperite s čisto vodo in pustite, da se posuši na zraku.

Sperite notranjost brizge in bat.

Brizgo in bat lahko perete v pomivalnem stroju.

Brizgo lahko očistite tako, da vanjo z batom večkrat potegnete čisto vodo in jo potisnete ven.

Brizga in bat morata biti pred naslednjo uporabo popolnoma suha.

### Sonde za hranjenje

Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo z večino sond za enteralno hranjenje.

Za spiranje sonde za hranjenje napolnite brizgo, ki jo uporabljate za odmerjanje, z vodo in sperite sondo. To naredite 3-krat.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. december 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije zadevnega zdravila.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Fintepla na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega gradiva in

programa nadzorovanega dostopa, vključno s sredstvi obveščanja, načrtom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo Fintepla, izvaja **program nadzorovanega dostopa**, da se prepreči neodobrena uporaba za obvladovanje telesne mase pri debelih bolnikih, saj je razmerje med koristmi in tveganji v tej populaciji znano negativno.

Poleg tega je treba program nadzorovanega dostopa izvajati za potrditev, da so zdravniki, pooblaščen za predpisovanje zdravila, seznanjeni s potrebo po rednem spremljanju srčne funkcije pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Fintepla, zaradi morebitnega tveganja za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vseh državah članicah, kjer se trži zdravilo Fintepla, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo predpisovali, poznajo program nadzorovanega dostopa in prejmejo paket izobraževalnih gradiv, sestavljen iz:

- povzetka glavnih značilnosti zdravila,
- vodnika za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce (**vodnik za zdravstvene delavce**) mora obravnavati naslednja tveganja:

- bolezen srčnih zaklopk,
- pljučno arterijsko hipertenzijo,
- neodobreno uporabo za obvladovanje telesne mase.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Kratke informacije o zgodovinskem ozadju fenfluramina in njegovem umiku s trga zaradi tveganja za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo.
- Poudarek na tem, da je treba strogo upoštevati trenutno odobreno indikacijo, zato je dostop nadzorovan, pred prepisovanjem pa imajo zdravniki na voljo ustrezne informacije.
- Obveščanje zdravnikov o pogojih nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla (dogovorjenih na nacionalni ravni).
- Navodila za prepoznavanje, spremljanje in/ali ustrezno obravnavo boleznih srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije, povezanih z uporabo fenfluramina.
- Nasvet za spodbujanje bolnikov/skrbnikov k vključitvi v register fenfluramina za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti.

Izobraževalno gradivo za bolnike in/ali skrbnike mora obravnavati naslednja tveganja:

- bolezen srčnih zaklopk,
- pljučno arterijsko hipertenzijo.

**Vodnik za bolnike/skrbnike** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Informacije o pomenu rednega spremljanja srčne funkcije (z ehokardiografijo).
- Izobraževanje o prepoznavanju in ustrezni obravnavi bolezni srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije, povezanih z uporabo fenfluramina.
- Spodbujanje k vključitvi v register fenfluramina za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<b>Register zdravila Fintepla o dolgoročni varnosti</b> Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo vzpostavil opazovalni register za zagotavljanje podatkov o dolgoročni varnosti fenfluramina v rutinski praksi, s poudarkom na opredelitvi in kvantifikaciji pomembnih morebitnih tveganj za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko bolezen (primarni cilj) ter zastoj rasti (sekundarni cilj). Poleg tega bodo podatki o pogostnosti ehokardiografskega spremljanja prispevali k oceni učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj.	Končno poročilo: Q1 2034

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

### Zunanja škatla

#### 1. IME ZDRAVILA

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina  
fenfluramin

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki klorida).

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:  
natrijev etil parahidroksibenzoat (E 215), natrijev metil parahidroksibenzoat (E 219)  
aroma češnje (glukoza, žveplov dioksid (E 220))

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

Plastenka s 60 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 120 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka z 250 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 360 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

Datum prvega odprtja plastenke: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/0/00/000/001 60 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/002 120 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/003 250 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/004 360 ml peroralna raztopina

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fintepla

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Plastenka

### 1. IME ZDRAVILA

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina  
fenfluramin

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki klorida).

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:  
natrijev etil parahidroksibenzoat (E 215), natrijev metil parahidroksibenzoat (E 219)  
aroma češnje (glukoza, žveplov dioksid (E 220))

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

Plastenka s 60 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 120 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka z 250 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 360 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

Datum prvega odprtja plastenke: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/0/00/000/001 60 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/002 120 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/003 250 ml peroralna raztopina  
EU/0/00/000/004 360 ml peroralna raztopina

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fintepla

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina fenfluramin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden začnete vi ali vaš otrok uporabljati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom, ki jih imate vi ali vaš otrok.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Fintepla in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fintepla
3. Kako jemati zdravilo Fintepla
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fintepla
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Fintepla in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Fintepla vsebuje učinkovino fenfluramin.

Zdravilo Fintepla se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov (krčev) pri bolnikih, starih 2 leti in več, ki imajo vrsto epilepsije, imenovano Dravetov sindrom ali epilepsijo, imenovano Lennox-Gastautov sindrom. Lahko pomaga zmanjšati število in resnost epileptičnih napadov.

Ni popolnoma znano, kako zdravilo Fintepla deluje. Delovalo naj bi tako, da poveča aktivnost naravne snovi, tj. serotonina in sigma 1 receptorja, v možganih, kar lahko zmanjša epileptične napade.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Fintepla**

#### **Ne jemljite zdravila Fintepla:**

- če ste vi ali vaš otrok alergični na fenfluramin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali vaš otrok težavo s srcem, kot je „bolezen zaklopk“, ali „pljučno arterijsko hipertenzijo“ (visok tlak v pljučnih arterijah);
- če ste vi ali vaš otrok v zadnjih dveh tednih jemali zdravila, imenovana zaviralci monoamin oksidaze.

Ne jemljite zdravila Fintepla, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Fintepla.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Fintepla se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate vi ali vaš otrok glavkom;
- če ste vi ali vaš otrok razmišljali o samopoškodovanju ali samomoru;
- če vi ali vaš otrok jemljete zdravilo ciproheptadin, ki se uporablja za zdravljenje alergij ali za izboljšanje apetita.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali vašega otroka (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Fintepla posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Preiskave in pregledi**

Preden vi ali vaš otrok začnete jemati zdravilo Fintepla, mora zdravnik preveriti srce z ehokardiogramom. Zdravnik bo preveril, da zaklopke v srcu delujejo pravilno in da tlak v arteriji med srcem in pljuči ni previsok. Ko vi ali vaš otrok začnete jemati zdravilo Fintepla, boste imeli prvi 2 leti preiskavo z ehokardiogramom vsakih 6 mesecev, nato pa enkrat letno. Ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Fintepla boste morali vi ali vaš otrok opraviti ehokardiogram 6 mesecev po zadnjem odmerku.

Zdravnik mora pred in med zdravljenjem preverjati tudi vašo telesno maso, saj lahko zdravilo Fintepla povzroči izgubo telesne mase.

### **„Serotoninski sindrom“**

Pred začetkom jemanja zdravila Fintepla zdravnika ali farmacevta obvestite, če vi ali vaš otrok jemljete zdravila, ki lahko zvišajo ravni serotonina v možganih. Jemanje teh zdravil hkrati z zdravilom Fintepla lahko namreč povzroči serotoninski sindrom, ki je življenje ogrožajoče stanje. Med zdravila, ki lahko zvišajo ravni serotonina, spadajo:

- triptani (kot je sumatriptan) – uporabljajo se pri migreni;
- zaviralci MAO – uporabljajo se pri depresiji;
- SSRI ali SNRI – uporabljajo se pri depresiji in tesnobi.

Bodite pozorni na znake serotoninskega sindroma, ki vključujejo:

- vznemirjenost, videnje stvari, ki jih ni (halucinacije), ali omedlevico;
- težave s srcem in obtokom, kot so hiter srčni utrip, zviševanje in zniževanje krvnega tlaka, visoko telesno temperaturo, znojenje;
- trzanje mišic in nekoordiniranost;
- siljenje na bruhanje ali bruhanje in drisko.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega od zgornjih resnih neželenih učinkov.

### **Druga zdravila in zdravilo Fintepla**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To morate storiti, ker lahko zdravilo Fintepla vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Poleg tega lahko tudi nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Fintepla.

Zaradi zdravila Fintepla se lahko vi ali vaš otrok počutite zaspane. Vi ali vaš otrok ste lahko še bolj zaspani, če hkrati z zdravilom Fintepla jemljete še druga zdravila, kot so antidepresivi, ali alkohol.

Zlasti obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- stiripentol, zdravilo za epilepsijo, saj bo vaš odmerek zdravila Fintepla morda treba zmanjšati;
- triptane, zaviralce MAO, SNRI ali SSRI – glejte razdelek zgoraj „Serotoninski sindrom“;
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital in druge barbiturate, fenitoin in efavirenz, saj bo vaš odmerek zdravila Fintepla morda treba povečati.

Z zdravnikom ali farmacevtom se pogovorite tudi, če vi ali vaš otrok kadite, saj bo odmerek zdravila Fintepla morda treba povečati.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste vi ali vaš otrok noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Z zdravnikom se pogovorite o vožnji in upravljanju strojev, če se vi ali vaš otrok ukvarjate z dejavnostmi, kot so kolesarjenje ali drugi športi, saj se po jemanju tega zdravila vi ali vaš otrok lahko počutite zaspane.

### **Zdravilo Fintepla vsebuje natrijev etil p-hidroksibenzoat (E 215) in natrijev metil p-hidroksibenzoat (E 219)**

Ti pomožni snovi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

### **Zdravilo Fintepla vsebuje žveplov dioksid (E 220)**

Ta pomožna snov lahko redko povzroči preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

### **Zdravilo Fintepla vsebuje glukozo**

Ta pomožna snov lahko škoduje zobem.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Zdravilo Fintepla vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 12 ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

## **3. Kako jemati zdravilo Fintepla**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z njimi.

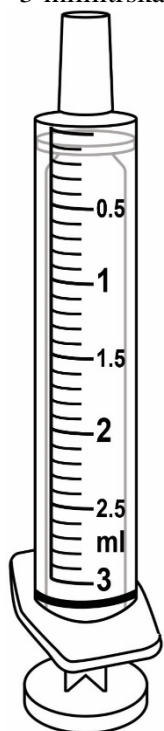
### **Kakšen je priporočeni odmerek**

- Povedali vam bodo, koliko mililitrov morate vzeti pri vsakem odmerku.
- Zdravilo jemljite dvakrat na dan.
- Zdravnik bo zdravilo pri vas ali vašem otroku uvedel v majhnem odmerku. Ta se lahko nato postopoma povečuje, odvisno od učinkovitosti zdravila in njegovega vpliva na vas ali vašega otroka.
- Vzamete lahko največ 6 ml dvakrat na dan.
- Če jemljete stiripentol, lahko vzamete največ 4 ml dvakrat na dan.
- Ne vzemite večjega odmerka od predpisanega, saj lahko povzroči resne neželene učinke.

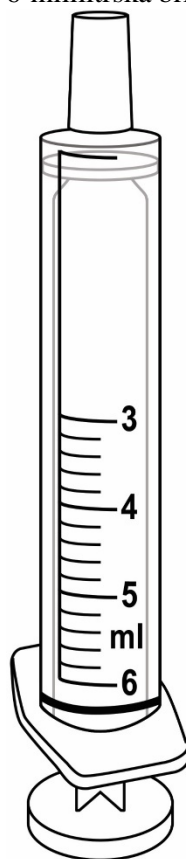
### **Jemanje tega zdravila**

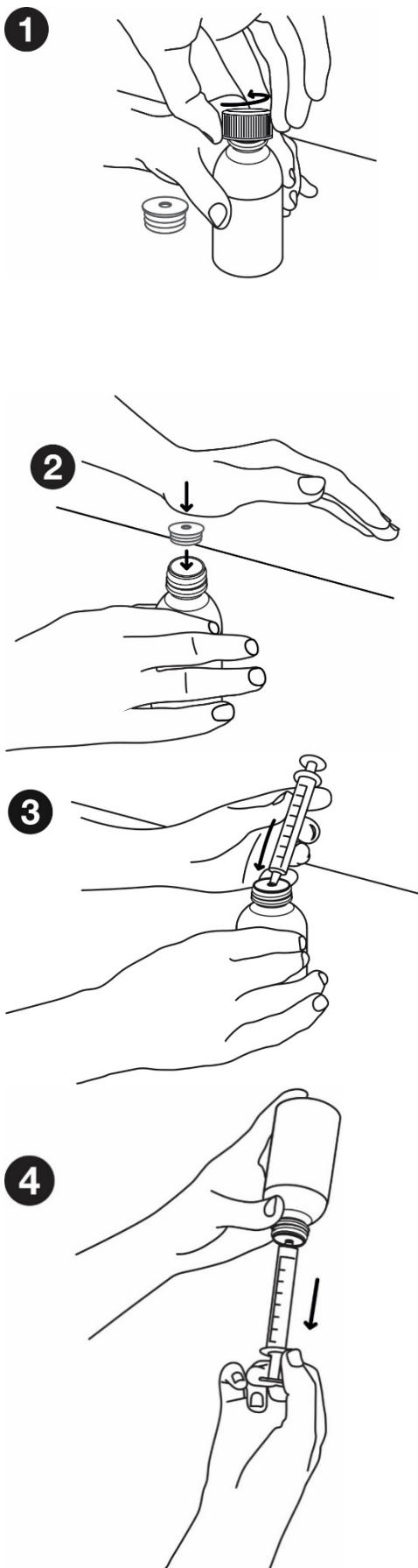
- To zdravilo jemljite skozi usta.
- Zdravilo vzemite s hrano ali med obroki.
- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo s ketogeno dieto.
- Zdravilo je v obliki tekočine. Za odmerjanje odmerka uporabite brizgo za peroralno dajanje, kot je pojasnjeno v nadaljevanju.
- Za odmerke do 3,0 ml uporabite zeleno 3-mililitrsko brizgo.
- Za odmerke od 3,2 ml do 6,0 ml uporabite vijolično 6-mililitrsko brizgo.
- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo z večino sond za enteralno hranjenje.
- Za spiranje sonde za hranjenje brizgo, ki jo uporabljate za odmerjanje, napolnite z vodo in sperite sondo. To naredite 3-krat.

3-mililitrska brizga – zelena



6-mililitrska brizga – vijolična





Na škatlo zapišite datum, ko ste prvič odprli plastenko.

Ob prvem odprtju plastenke morate nanjo pritrditi nastavek za plastenko. Navodila za pritrditev nastavka so spodaj.

*Vstavljanje nastavka za plastenko:*

Ob prvem odprtju plastenke je treba vanjo potisniti nastavek za plastenko.

Umijte in posušite si roke.

Vzemite nastavek za plastenko iz ovojnine.

Plastenko postavite na ravno, trdno površino.

Plastenko odprite.

Plastenko dobro primite.

Nastavek za plastenko poravnajte z odprtim vrhom plastenke.

Nastavek z dlanjo potiskajte v plastenko, dokler ni poravnal z vrhom plastenke.

Po uporabi zdravila nastavek pustite v plastenki.

Na plastenko z vstavljenim nastavkom privijte pokrovček.

*Jemanje zdravila:*

Preden odmerite odmerek, se prepričajte, da je bat do konca potisnjen v brizgo za peroralno dajanje.

Plastenko z zdravilom čvrsto držite na trdi, ravni površini.

Konico brizge za peroralno dajanje potiskajte v nastavek za plastenko, dokler gre.

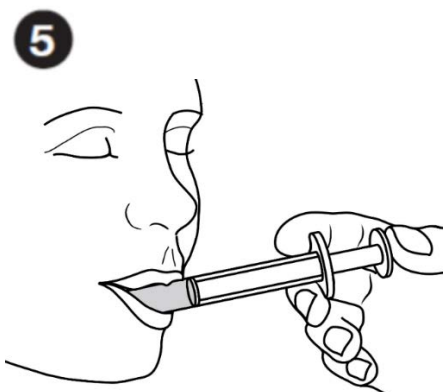
Brizgo in plastenko držite skupaj in ju obrnite na glavo.

Bat počasi vlecite in izvlecite pravi odmerek.

Brizgo in plastenko držite skupaj in ju obrnite nazaj.

Plastenko čvrsto držite in nežno izvlecite brizgo za peroralno dajanje iz nastavka.





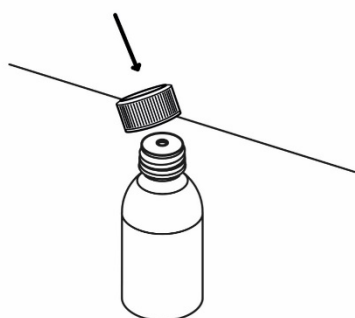
5

Konico brizge za peroralno dajanje namestite ob notranjost bolnikovega lica.

Bat nežno potiskajte do konca. V konici brizge ostane majhna količina. To je običajno.

Zdravila ne izbrizgajte v zadnjo stran grla, saj lahko pride do dušenja.

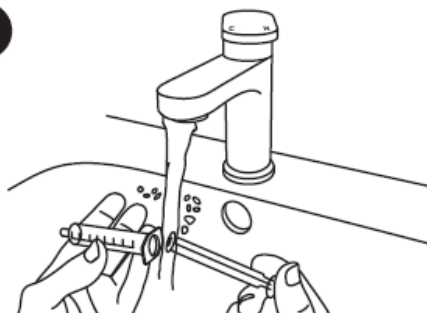
6



Pokrovček namestite nazaj na plastenko in ga obračajte, dokler se ne ustavi.

Nastavek vedno pustite v plastenki.

7



*Čiščenje brizge:*

Brizgo za peroralno dajanje po vsaki uporabi sperite s čisto vodo in pustite, da se posuši na zraku.

Sperite notranjost brizge in bat.

Brizgo lahko očistite tako, da vanjo z batom večkrat potegnete čisto vodo in jo potisnete ven.

Bat lahko ločite od brizge in sperete vsak del posebej.

Brizgo in bat je varno prati v pomivalnem stroju.

Brizga in bat morata biti pred naslednjo uporabo popolnoma suha.

### Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Fintepla, kot bi smeli

Takoj se posvetujte se z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite plastenko z zdravilom. Lahko se pojavijo naslednji učinki: vznemirjenost, zaspanost ali zmedenost, vročinski oblivi ali vročica, tresenje in znojenje.

### Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Fintepla

- Vzemite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Fintepla

Ne prenehajte jemati zdravila Fintepla, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Če se zdravnik odloči za prekinitev zdravljenja s tem zdravilom, bo vam ali vašemu otroku naročil, da vsak dan počasi zmanjšujete količino vzetega zdravila. S počasnim zmanjševanjem odmerka se zmanjša tveganje za epileptični napad in epileptični status.

Šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Fintepla boste vi ali vaš otrok morali opraviti ehokardiogram.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### *Dravetov sindrom*

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- padec
- driska
- bruhanje
- izguba telesne mase
- zaprtje
- izguba apetita
- visoka telesna temperatura
- nizek krvni sladkor
- nenormalen ehokardiogram
- utrujenost, zaspanost ali oslabeledost
- okužba dihal in bronhitis
- tresenje dlani, rok ali nog
- dolgotrajni epileptični napadi (epileptični status)

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- razdražljivost
- vnetje ušesa
- nenormalno vedenje

##### *Lennox-Gastautov sindrom*

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska
- bruhanje
- okužba prsnega koša
- občutek utrujenosti, zaspanosti ali šibkosti
- izguba apetita

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zaprtost
- čezmerno izločanje sline
- bronhitis
- gripa
- vnetje srednjega ušesa
- pljučnica
- padec
- izguba telesne mase
- epileptični napadi
- dolgotrajni epileptični napadi (epileptični status)
- letargija
- tresenje dlani, rok ali nog
- povišana raven krvnega prolaktina

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Fintepla**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki plastenke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
- Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.
- Brizgo po vsaki uporabi operite.
- Če brizgo izgubite ali poškodujete ali ne morete odčitati merilnih oznak na brizgi, uporabite drugo brizgo za peroralno dajanje, priloženo v pakiranju, ali se posvetujte s farmacevtom.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Fintepla**

Učinkovina se imenuje fenfluramin. En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki fenfluraminijevega klorida).

Druge sestavine zdravila so:

- natrijev etil parahidroksibenzoat (E 215)
- natrijev metil parahidroksibenzoat (E 219)
- sukraloza (E 955)
- hidroksietilceluloza (E 1525)
- mononatrijev fosfat (E 339)
- dinatrijev fosfat (E 339)
- prašek z aromo češnje:
  - akacija (E 414)
  - glukoza (koruzna)
  - etil benzoat
  - naravni aromatični pripravki
  - naravne aromatične snovi
  - aromatične snovi
  - maltodekstrin (koruza)
  - žveplov dioksid (E 220)
- natrijev citrat (E 332)
- citronska kislina monohidrat (E 330)
- voda za injekcije

### **Izgled zdravila Fintepla in vsebina pakiranja**

- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je na voljo v obliki bistre, brezbarvne, nekoliko viskozne raztopine z aromo češnje.
- Raztopina je na voljo v beli plastenki z za otroke varno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo.
- Ena škatla vsebuje nekaj od navedenega:

- platenko, ki vsebuje 60 ml peroralne raztopine, nastavek za platenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;
  - platenko, ki vsebuje 120 ml peroralne raztopine, nastavek za platenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;
  - platenko, ki vsebuje 250 ml peroralne raztopine, nastavek za platenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;
  - platenko, ki vsebuje 360 ml peroralne raztopine, nastavek za platenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.
- Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

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

**Polska**

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

Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>., kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.