

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fintepla 2,2 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,2 mg fenfluramint (2,5 mg fenfluramin-hidroklorid formájában) tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

glükóz (kukorica): 0,627 mg/ml,
nátrium-etil-parahidroxibenzoát (E 215): 0,23 mg/ml,
nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E 219): 2,3 mg/ml,
kén-dioxid (E 220): 0,000009 mg/ml.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Átlátszó, színtelen, kissé viszkózus folyadék, 5-ös pH-értékkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Fintepla a Dravet-szindrómához és a Lennox–Gastaut-szindrómához társuló rohamok kezelésére javallott egyéb antiepileptikumok mellett kiegészítő terápiaként, 2 éves és idősebb betegek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fintepla-kezelést kizárólag az epilepszia kezelésében jártas orvos kezdeményezheti és felügyelheti.

A Fintepla felírása és elkészítése a Fintepla ellenőrzött hozzáférési programnak megfelelően történik (lásd 4.4. pont).

Adagolás

(2 éves és idősebb) gyermekek és felnőttek

1. táblázat: Adagolási ajánlások Dravet-szindróma (DS) és Lennox–Gastaut-szindróma (LGS) esetén

	<u>Egyidejűleg alkalmazott</u> stiripentol <u>nélkül</u>*		<u>Egyidejűleg alkalmazott</u> stiripentollal <u>együtt</u> (csak DS-ben szenvedő betegek)	
	Testtömeg alapú adagolás⁺⁺	Maximális ajánlott napi dózis	Testtömeg alapú adagolás⁺⁺	Maximális ajánlott napi dózis
0. nap (kezdő dózis) ⁺	0,1 mg/ttkg naponta kétszer bevéve	26 mg (13 mg naponta kétszer, azaz 6,0 ml naponta kétszer)	0,1 mg/ttkg naponta kétszer bevéve	17 mg (8,6 mg naponta kétszer, azaz 4,0 ml naponta kétszer)
7. nap	0,2 mg/ttkg naponta kétszer		Fenntartó dózis 0,2 mg/ttkg naponta kétszer	
14. nap ^{**}	0,35 mg/ttkg naponta kétszer		Nem értelmezhető	

* Azoknál a betegeknél, akiknél nem alkalmaznak egyidejűleg stiripentolt és gyorsabb titrálást igényelnek, a dózis 4 naponta emelhető.

⁺Dravet-szindrómában szenvedő betegek esetében a dózis a klinikai válasz alapján szükség szerint növelhető a maximális ajánlott dóziséig.

^{**}Lennox–Gastaut-szindrómában szenvedő betegek esetében a dózist a túrésnek megfelelően kell növelni az ajánlott fenntartó dóziséig (vagyis a 14. napig).

⁺⁺A maximálisan ajánlott dóziséig terjedő dózis kiszámításához a következő képletet kell használni:

$\text{Testtömeg (kg)} \times \text{testtömeg alapú dózis (mg/ttkg)} \div 2,2 \text{ mg/ml} = \text{naponta kétszer alkalmazandó dózis (ml)}$

A kiszámított adagot a skálán hozzá legközelebb eső jelölésig kell kerekíteni.

Ha a kiszámított dózis 3,0 ml vagy kevesebb, a zöld színnel jelzett, 3 ml-es fecskendőt kell használni.

Ha a kiszámított dózis több mint 3,0 ml, a lila színnel jelzett, 6 ml-es fecskendőt kell használni.

Az alábbi táblázat kizárólag a kiszámított dózistérfogat ellenőrzésére szolgál. A 2. táblázat **nem helyettesíti** a fajlagos dózistérfogat kiszámítására vonatkozó követelményt.

2. táblázat: A dózistérfogat tartománya ml-ben a számítás ellenőrzéséhez

	Adagolás egyidejűleg alkalmazott STP nélkül*			Adagolás egyidejűleg alkalmazott STP mellett**	
Testtömeg-kategória	Kezdő dózis	7–13. nap	14. nap és utána	Kezdő dózis	7. nap és utána
	0,1 mg/ttkg naponta kétszer	0,2 mg/ttkg naponta kétszer	0,35 mg/ttkg naponta kétszer	0,1 mg/ttkg naponta kétszer	0,2 mg/ttkg naponta kétszer
3–5 kg	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml	0,5–0,8 ml	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml
5–7 kg	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml	0,8–1,2 ml	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml

7–10 kg	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml	1,2–1,6 ml	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml
10–15 kg	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml	1,6–2,4 ml	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml
15–20 kg	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml	2,4–3,2 ml	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml
20–30 kg	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml	3,2–4,8 ml	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml
30–38 kg	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml	4,8–6 ml (maximális dózis)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (maximális dózis)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (maximális dózis)
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (maximális dózis)	2–2,5 ml	4 ml (maximális dózis)
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (maximális dózis)	6 ml (maximális dózis)	2,5–3 ml	4 ml (maximális dózis)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (maximális dózis)	6 ml (maximális dózis)	3–4 ml (maximális dózis)	4 ml (maximális dózis)
86–130 kg	4–6 ml (maximális dózis)	6 ml (maximális dózis)	6 ml (maximális dózis)	4 ml (maximális dózis)	4 ml (maximális dózis)

*Egyidejűleg alkalmazott STP nélkül: A napi kétszeri 13 mg maximális dózis napi kétszer 6 ml-nek felel meg.

**Egyidejűleg alkalmazott STP mellett: A napi kétszeri 8,6 mg maximális dózis napi kétszer 4 ml-nek felel meg.

A kezelés leállítása

A kezelés leállításkor a dózist fokozatosan kell csökkenteni. Mint minden antiepileptikum esetében, a rohamok fokozott gyakoriságának és a status epilepticus kockázatának csökkentése érdekében – amennyiben lehetséges – el kell kerülni a kezelés hirtelen leállítását. Egy utolsó echokardiográfiás vizsgálatot kell végezni a fenfluramin-kezelés utolsó adagját követő 3-6 hónapban.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A Fintepla enyhe vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén, általánosságban nem javasolt a dózis módosítása, azonban lassabb titráció megfontolható.

Amennyiben mellékhatásokat jelentenek, dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 5.2 pont).

A Fintepla-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeken. Nem ismert, hogy a fenfluramin vagy aktív metabolitja, a norfenfluramin dializálható-e.

Nem állnak rendelkezésre konkrét klinikai adatok a Fintepla stiripentollal kombinációban való alkalmazásáról vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért a Fintepla alkalmazása stiripentollal kezelt, vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás

Általánosságban nem javasolt a dózis módosítása enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztály: A és B) szenvedő betegeknél, ha a Finteplát egyidejű stiripentol-kezelés nélkül alkalmazzák.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztály: C) szenvedő, egyidejűleg stiripentolt nem kapó betegeknél a maximális dózis 0,2 mg/ttkg naponta kétszer, a maximális teljes napi dózis pedig 17 mg.

Korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre a Fintepla stiripentollal kombinációban való alkalmazásáról enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegeknél fontolóra vehető a lassabb titrálási sebesség. Mellékhatások jelentkezése esetén dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 5.2 pont).

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Fintepla stiripentollal kombinációban való alkalmazásáról közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért a Fintepla alkalmazása nem javasolt olyan közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiket stiripentollal kezelnek.

Idősek

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a Fintepla idős betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők

A Fintepla biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében eddig nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fintepla szájon át alkalmazandó.

A Fintepla étkezés közben vagy étkezéssel kívül is bevehető.

A Fintepla kompatibilis a kereskedelmi forgalomban elérhető, gastricus és nasogastricus tápszondákkal (lásd 6.6 pont).

A Fintepla nagyon korlátozott mennyiségben tartalmaz emészthető szénhidrátokat, ezért összeegyeztethető a ketogén diétával.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az aortabillentyű vagy a mitralis billentyű betegsége.

Pulmonalis hypertonia.

Monoaminoxidáz-gátlók adását követően 14 napig, a szerotonin-szindróma fokozott kockázata miatt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Aortabillentyű- vagy mitralisbillentyű-betegség és pulmonalis hypertonia

Mivel jelentettek olyan eseteket, ahol a szívbillentyű-betegséget és a pulmonalis hypertoniát a felnőttkori elhízás kezelésére nagyobb adagokban alkalmazott fenfluramin okozhatta, kardiológiai monitorozás szükséges echokardiográfiával. A szívbillentyű-betegségben vagy pulmonális artériás hypertoniában szenvedő betegeket kizárták a Dravet- és Lennox–Gastaut-szindróma kezelésére alkalmazott fenfluraminnal kapcsolatban végzett, kontrollos klinikai vizsgálatokból. Sem pulmonalis hypertoniát, sem pedig szívbillentyű-betegséget nem figyeltek meg ezen vizsgálatok során. A forgalombahozatal utáni adatok azonban azt mutatják, hogy ezek a Dravet-szindróma és a Lennox–Gastaut-szindróma kezelésére alkalmazott dózisoknál is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt a betegeknek szívultrahang-vizsgálaton kell átesniük a kezelés előtti kiindulási állapot meghatározása (lásd 4.3 pont), valamint a már fennálló szívbillentyű-betegség vagy a pulmonalis hypertonia kizárása érdekében.

A szívultrahang-vizsgálattal végzett monitorozást az első 2 év során 6 havonta, majd ezt követően évente kell elvégezni. Ha a kezelést bármely okból leállítják, egy utolsó echokardiográfiás vizsgálatot kell végezni a fenfluramin-kezelés utolsó adagját követő 3-6 hónapban.

Ha a szívultrahang-vizsgálat a szívbillentyű patológiás elváltozására utal, mérlegelendő a kontroll szívultrahang-vizsgálat hamarabbi elvégzése annak felmérésére, hogy tartós-e az elváltozás. Ha az echokardiogram elváltozás látható, javasolt, hogy a gyógyszerrel rendelő orvos, a gondozó és a kardiológus együtt értékeljék a fenfluramin-kezelés folytatásával járó előnyöket és kockázatokat.

Ha a kezelés leállítására az aorta- vagy a mitralis billentyű betegsége miatt kerül sor, biztosítani kell a beteg megfelelő ellenőrzését és utánkövetését, összhangban az aorta- vagy mitralisbillentyű-betegség kezelésére vonatkozó helyi iránymutatásokkal.

Ha a szívultrahang-vizsgálat eredményei pulmonalis hypertoniára utalnak, az eredmények megerősítése céljából – a lehető leghamarabb, de legfeljebb 3 hónapon belül – meg kell ismételni a szívultrahang-vizsgálatot. Ha a szívultrahang-vizsgálat eredményei megerősítik a pulmonalis hypertonia nagyobb valószínűségét – ami az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Tüdőgyógyász Társaság (ERS) iránymutatásaiban foglalt meghatározás alapján „közepes valószínűség”-et jelent – a gyógyszerrel rendelő orvosnak, a gondozónak és a kardiológusnak együtt értékelnie kell a Fintepla-kezelés folytatásával járó előnyöket és kockázatokat. Ha a szívultrahang-vizsgálat megerősített eredményei az ESC és az ERS iránymutatásokban foglalt meghatározások szerint a pulmonalis hypertonia nagy valószínűségére utalnak, javasolt a fenfluramin-kezelés leállítása.

Étvágycsökkenés és testtömegcsökkenés

A fenfluramin étvágycsökkenést és testtömegcsökkenést okozhat (lásd 4.8 pont). Az étvágycsökkenés fokozódhat, ha a fenfluramint más antiepileptikummal, például stiripentollal együtt alkalmazzák. A testtömegcsökkenés mértéke dózisfüggőnek tűnik. A betegek többségénél idővel ismét beindult a súlygyarapodás a kezelés folytatása mellett. A betegek testtömegét rendszeresen ellenőrizni kell. A korábban anorexia nervosában vagy bulimia nervosában szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a fenfluramin-kezelés előnyeit és kockázatait.

Fintepla ellenőrzött hozzáférési program

Kialakítottak egy ellenőrzött hozzáférési programot, amelynek célja 1) a testtömeg kontrollálására történő, indikáción túli alkalmazás megelőzése obes betegeknél és 2) annak megerősítése, hogy a felíró orvosokat tájékoztatták a Fintepla-t szedő betegek időszakos kardiológiai ellenőrzésének szükségességéről.

Aluszékonyság

A fenfluramin somnolentiát okozhat.

Az egyéb központi idegrendszeri depresszánsok, ideértve az alkoholt is, erősíthetik a fenfluramin aluszékonyságot előidéző hatását (lásd 4.5 és 4.7 pont).

Suicid viselkedés és gondolatok

Az antiepileptikumokkal kezelt betegeknél számos indikáció esetében jelentettek suicid viselkedést és gondolatokat. A fenfluraminon kívüli egyéb antiepileptikumokkal kapcsolatban folytatott randomizált, placebokontrollos vizsgálatok metaanalízise a suicid viselkedés és gondolatok kockázatának kismértékű emelkedését mutatta. A kockázat mechanizmusa nem ismert, és a rendelkezésre álló adatok a fenfluramin vonatkozásában nem zárják ki a fokozott kockázat lehetőségét. Amennyiben a suicid viselkedés és gondolatok jelei jelentkeznek, a betegeknél és a betegek gondozóinak javasolni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz.

Szerotonin-szindróma

Mint minden szerotoninerg szer alkalmazásakor, a fenfluramin-kezelésnél is kialakulhat szerotonin-szindróma, egy potenciálisan életveszélyes állapot, különösen ha fenfluramint más szerotoninerg szerekkel (beleértve az SSRI-ket, SNRI-ket, triciklusos antidepresszánsokat vagy triptánokat is), a szerotonin-anyagcsere zavarát okozó szerekkel, például MAO-gátlókkal vagy a szerotoninerg neurotransmitter-rendszerek működését befolyásolni képes antipszichotikumokkal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A szerotonin-szindróma tünetei közé tartozhatnak például a mentális állapot változásai (pl. agitatio, hallucinációk, coma), a vegetatív idegrendszer rendszer zavarai (pl. tachycardia, ingadozó vérnyomás, hyperthermia), a neuromuscularis elváltozások (pl. hyperreflexia, koordinációs zavarok) és/vagy a gastrointestinalis tünetek (pl. hányinger, hányás, hasmenés).

Ha a fenfluraminnal és más, a szerotoninerg rendszer működését befolyásolni képes szerotoninerg szerekkel történő egyidejű kezelés klinikailag indokolt, ajánlott a beteg szoros megfigyelése, különösen a kezelés megkezdésekor és minden dózisemeléskor. Szerotonin-szindróma gyanúja esetén meg kell fontolni a Fintepla és/vagy egyéb szerotoninerg szerek dózisének csökkentését vagy a kezelés abbahagyását.

A rohamok gyakoriságának növekedése

Mint minden antiepileptikum esetén, a fenfluramin-kezelés alatt is előfordulhat a rohamok gyakoriságának klinikailag releváns mértékű növekedése, ami miatt esetleg a fenfluramin és/vagy az egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumok adagjának módosítására vagy a fenfluramin-kezelés leállítására lehet szükség, ha az előny-kockázat arány negatív.

Ciproheptadin

A ciproheptadin erős szerotoninreceptor-blokkoló, amely ezáltal csökkentheti a fenfluramin hatásosságát. A fenfluramin-kezelés ciproheptadinnal történő kiegészítése esetén a betegek monitorozása szükséges a rohamok súlyosbodása vonatkozásában. Ha ciproheptadint szedő betegnél kezdik meg a fenfluramin-kezelést, a fenfluramin hatásossága csökkenhet.

Glaucoma

A fenfluramin mydriasiszt okozhat és felgyorsíthatja a zárt zugú glaucoma kialakulását. A kezelést le kell állítani azon betegeknél, akiknél akut látásélesség-csökkenés lép fel. Szemfájdalom kialakulása esetén, amennyiben egyéb kiváltó ok nem azonosítható, fontolóra kell venni a kezelés leállítását.

CYP1A2- és CYP2B6-induktorok hatása

Az erős CYP1A2- és CYP2B6-induktorok egyidejű alkalmazása csökkenti a fenfluramin plazmaszintjét, ami csökkentheti a fenfluramin hatásosságát (lásd 4.5 pont). Ha erős CYP1A2 vagy CYP2B6 induktor együttes alkalmazása szükséges a fenfluraminnal, monitorozni kell a betegnél a hatásosság csökkenését, és megfontolható a fenfluramin dózisének növelése úgy, hogy ne lépje túl a maximális napi dózis kétszeresét (52 mg/nap) (lásd 4.2 pont). Ha egy erős CYP1A2 vagy CYP2B6 induktor adását abbahagyják a fenfluramin fenntartó kezelés alatt, megfontolandó a fenfluramin dózisének fokozatos csökkentése az induktor bevezetése előtt beadott dózistra (lásd 4.2 pont).

CYP1A2- vagy CYP2D6-gátlók hatása

Erős CYP1A2- vagy CYP2D6-gátlóval történő egyidejű kezelés megkezdése nagyobb expozíciót eredményezhet, ezért a nemkívánatos eseményeket figyelemmel kell kísérni, és egyes betegeknél szükség lehet dóziscsökkentésre.

A fenfluramin egyszeri 0,35 mg/ttkg-os dózisának fluvoxaminnal (erős CYP1A2-gátló) való együttes alkalmazása (napi egyszeri 50 mg) egészséges önkénteseknél a fenfluramin AUC_{0-t} értékét 2,1-szeresére, a C_{max} értékét pedig 1,2-szeresére növelte, a norfenfluramin AUC_{0-t} értékét pedig 1,3-szorosával, a C_{max} értékét pedig 1,4-szeresével csökkentette az önmagában alkalmazott fenfluraminhoz képest.

A fenfluramin egyszeri 0,35 mg/ttkg-os dózisának paroxetinnel (erős CYP2D6-gátló) való együttes alkalmazása (napi egyszeri 30 mg) egészséges önkénteseknél a fenfluramin AUC_{0-t} értékét 1,8-szorosára, a C_{max} értékét pedig 1,1-szeresére növelte, a norfenfluramin AUC_{0-t} értékét pedig 1,2-szeresével, a C_{max} értékét pedig 1,3-szorosával csökkentette az önmagában alkalmazott fenfluraminhoz képest.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer nátrium-etil-parahidroxibenzoátot (E 215) és metil-parahidroxibenzoát-nátriumot (E 219) tartalmaz, amelyek (esetleg késleltetett) allergiás reakciókat okozhatnak.

A gyógyszer emellett kén-dioxidot (E 220) is tartalmaz, amely ritka esetekben súlyos túlérzékenységi reakciókat és bronchospasmust okozhat.

A ritka glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz maximális, 12 ml-es napi adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer glükózt tartalmaz, ami károsíthatja a fogakat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Az egyéb központi idegrendszeri depresszánsokkal való farmakodinámiás kölcsönhatások fokozzák a súlyos központi idegrendszeri depresszió kockázatát. Ilyen depresszánsok például az egyéb szerotoninerg szerek (beleértve az SSRI-eket, SNRI-eket, triciklusos antidepresszánsokat vagy triptánokat is), a szerotonin-anyagcsere zavarát okozó szerek, például a MAO-gátlók, vagy a szerotoninerg neurotransmitter-rendszerek működését befolyásolni képes antipszichotikumok (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Klinikai vizsgálatok

Az állandósult dinamikus (steady state) koncentrációjú stiripentol és klobazám és/vagy valproát hatása a fenfluraminra

A III. fázisú vizsgálatokban, állandó plazmaszint mellett a naponta kétszer 0,2 mg/ttkg (napi 0,4 mg/ttkg), maximum 17 mg/nap fenfluramin és a szokásos, stiripentolból és klobazámból és/vagy valproátból álló antiepileptikus kezelési rend együttes alkalmazása a stiripentol nélkül, naponta kétszer 0,35 mg/ttkg (napi 0,7 mg/ttkg), maximum napi 26 mg mennyiségben alkalmazott fenfluraminhoz viszonyítva 130%-os növekedést okozott a fenfluramin AUC_{0-24} értékében és 60%-os csökkenést a norfenfluramin AUC_{0-24} értékében, (lásd 4.2. pont).

Az állandósult dinamikus (steady state) koncentrációjú kannabidiol hatása a fenfluraminra

Az egyszeri 0,35 mg/ttkg-os adagban alkalmazott fenfluramin és a kannabinoidol ismételt adagjainak egyidejű alkalmazása az önmagában alkalmazott fenfluraminhoz viszonyítva 59%-kal növelte a fenfluramin AUC_{0-INF} értékét, illetve 10%-kal a C_{max} értékét, és 22%-kal csökkentette a norfenfluramin AUC_{0-INF} értékét, illetve 33%-kal a C_{max} értékét. Az egyszeri 0,35 mg/ttkg-os adagban alkalmazott

fenfluramin és a kannabidiol ismételt adagjainak együttes alkalmazása nem volt hatással a kannabidiol farmakokinetikai tulajdonságaira az önmagában alkalmazott kannabidiolhoz képest. A fenfluramin kannabidiollal történő egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra.

A rifampicin (a CYP3A és 2C19 erős induktora és a CYP1A2, 2B6, 2C8 és 2C9 mérsékelt induktora). vagy erős CYP1A2 vagy CYP2B6 induktorok hatása:

A rifampicin több olyan CYP enzimet indukál, amelyek metabolizálják a fenfluramint és a norfenfluramint.

Az egyszeri 0,35 mg/ttkg-os dózisban alkalmazott fenfluramin és a rifampicin egyidejű alkalmazása állandósult koncentráció esetén (napi egyszer 600 mg) egészséges önkéntesekben 58%-kal csökkentette a fenfluramin AUC_{0-t} és 40%-kal a C_{max} értékeket, és 50%-kal csökkentette a norfenfluramin AUC_{0-t} értékét, és 13%-kal növelte a norfenfluramin C_{max} értékét, összehasonlítva a fenfluramin önmagában történő alkalmazásával. A fenfluramin dózisének növelésére lehet szükség, ha rifampicinnel vagy erős CYP1A2 vagy CYP2B6 induktorral együtt adják (lásd 4.4 pont).

CYP1A2 vagy CYP2D6 gátlók hatása:

Az egyszeri 0,35 mg/ttkg-os dózisban alkalmazott fenfluramin és a fluvoxamin (erős CYP1A2-gátló) együttes alkalmazása állandósult koncentráció esetén (napi egyszeri 50 mg) egészséges önkéntesekben 2,1-szeresére növelte a fenfluramin AUC_{0-t} értékét és 1,2-szeresére a C_{max} értékét, és 1,3-szorosával csökkentette a norfenfluramin AUC_{0-t} értékét és 1,4-szeresével a C_{max} értékét, összehasonlítva a fenfluramin önmagában történő alkalmazásával.

Az egyszeri 0,35 mg/ttkg-os dózisban alkalmazott fenfluramin és a paroxetin (erős CYP2D6-gátló) együttes alkalmazása állandósult koncentráció esetén (napi egyszeri 30 mg) egészséges önkéntesekben 1,8-szorosára növelte a fenfluramin AUC_{0-t} értékét és 1,1-szeresére a C_{max} értékét, és 1,2-szeresével csökkentette a norfenfluramin AUC_{0-t} értékét és 1,3-szorosával a C_{max} értékét, összehasonlítva a fenfluramin önmagában történő alkalmazásával.

In vitro vizsgálatok

A fenfluramin hatása egyéb gyógyszerekre

A fenfluramin egyszeri, 0,7 mg/ttkg-os dózist egyszeri adag stiripentol-klobazám-valproinsav kombinációval együtt adva nem befolyásolta sem a stiripentol, sem a klobazám vagy annak N-dezmetil metabolitja, a norklobazám sem pedig a valproinsav farmakokinetikai tulajdonságait az önmagában alkalmazott stiripentol-klobazám-valproinsav kombinációhoz képest.

A fenfluramin hatása a CYP2D6-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a fenfluramin gátolhatja a CYP2D6 működését. A fenfluramin egyidejű alkalmazása mellett a dezipramin állandósult koncentrációinak körülbelül kétszeresére történő emelkedését jelentették. A fenfluramin CYP2D6-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazása esetén emelkedhet azok plazmakoncentrációja.

A fenfluramin hatása a CYP2D6- és a CYP3A4-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a fenfluramin indukálhatja a CYP2B6 és az intestinalis CYP3A4 működését. A fenfluramin CYP2D6- vagy CYP3A4-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazása esetén csökkenhet azok plazmakoncentrációja.

A fenfluramin hatása a MATE1-szubsztrátokra

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a norfenfluramin (a gyógyszer fő – és farmakológiai szempontból aktív – metabolitja) klinikailag releváns koncentrációk esetén gátolhatja a MATE1 működését. A fenfluramin MATE1-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazása esetén emelkedhet azok plazmakoncentrációja.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A fenfluramin terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozottan áll rendelkezésre információ (300-nál kevesebb terhesség kimenetele).

Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukív toxicitás tekintetében, a hím vagy nőstény állatokra kifejtett toxicitás hiányában (lásd 5.3 pont).

A Fintepla alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a fenfluramin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok igazolták a fenfluramin és metabolitjainak tejbe történő kiválasztódását (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőkre jelentett kockázatot nem lehet kizárni.

Figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a terápia előnyét az anya szempontjából, dönteni kell a szoptatást abbahagyása vagy a Fintepla-kezelést megszakítása vagy az attól való tartózkodás mellett.

Termékenység

A fenfluramin legfeljebb napi 104 mg-os klinikai dózisa mellett nem figyeltek meg az emberi termékenységre kifejtett hatást. Az állatkísérletek alapján azonban a Fintepla hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fintepla közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel aluszékonyságot és fáradtságot okozhat. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne vezessenek vagy kezeljenek gépeket mindaddig, amíg kellő gyakorlatuk nincs annak felmérésében, hogy a gyógyszer hátrányosan befolyásolja-e a képességeiket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 414, Dravet-szindrómában és Lennox–Gastaut-szindrómában szenvedő beteget kezeltek fenfluraminnal kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálatokban. A leggyakrabban jelentett mellékhatások az étvágycsökkenés (31,9%), a kimerültség (17,6%), a hasmenés (16,7%), és az aluszékonyság (15%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatok a placebokontrollos klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követően a fenfluramin alkalmazása mellett jelentett mellékhatásokat szervrendszeri kategóriájuk és gyakoriságuk szerint sorolják fel. A gyakoriság a meghatározás szerint lehet „nagyon gyakori” ($\geq 1/10$) vagy „gyakori” ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Bronchitis	

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés		
Pszichiátriai kórképek		Rendellenes viselkedés Agresszió Nyugtalanág Álmatlanság Hangulatingadozások	Irritabilitás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Aluszékonyság	Ataxia Hypotonia Letargia Görcsroham Status epilepticus Tremor	Szerotonin-szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívbillentyű-betegség
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Pulmonalis artériás hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Székrekedés Túlzott nyálképződés Hányás	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömegcsökkenés Csökkent vércukorszint Emelkedett prolaktinvérszint	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Étvágycsökkenés és fogyás

A fenfluramin étvágy- és testtömegcsökkenést okozhat. A Dravet-szindrómában szenvedő gyermekeknél és fiatal felnőtteknél végzett kontrollált vizsgálatokban a fenfluraminnal kezelt betegek 34,7%-ánál fordult elő étvágycsökkenés mellékhatásként, szemben a placebóval kezelt betegek 7,6%-ával, és a fenfluraminnal kezelt betegek körülbelül 7,4%-ának csökkent a testtömege, szemben a placebóval kezelt betegek 0,8%-ával. A Lennox-Gastaut-szindrómában szenvedő gyermekeknél és felnőtteknél végzett kontrollált klinikai vizsgálatokban a fenfluraminnal kezelt betegek 28,8%-ánál fordult elő étvágycsökkenés mellékhatásként, szemben a placebóval kezelt betegek 15,3%-ával, és a fenfluraminnal kezelt betegek 8,1%-ánál csökkent a testtömeg, a placebót kapó betegek 3,1%-ához képest. Az étvágy- és a testtömegcsökkenés mértéke dózisfüggőnek mutatkozott. A résztvevők többségénél idővel ismét beindult a súlygyarapodás a fenfluramin-kezelés folytatása mellett.

Status epilepticus és rohamok (epilepszia, roham csomópont, a rohamok változása)

A Dravet-szindróma III. fázisú klinikai vizsgálataiban a status epilepticus megfigyelt gyakorisága 1,5% volt a placebocsoportban, és 5,1% a kombinált fenfluramin csoportban. A Lennox-Gastaut-szindróma (LGS) III. fázisú klinikai vizsgálatában a status epilepticus megfigyelt gyakorisága 1,0% volt a placebocsoportban, és 1,5% a fenfluramin csoportban. A Dravet-szindróma és az LGS III. fázisú klinikai vizsgálataiban status epilepticus miatt a kezelést nem hagyták abba.

Dravet-szindrómás betegekkel végzett kontrollos vizsgálatokban kevesebb alkalommal jelentettek görcsrohamokat a fenfluraminnal kezelt betegeknel (6,9%), mint a placebót kapó betegeknel (10,6%). Azonban a vizsgálati készítmény mellékhatásaként értékelt görcsrohamot gyakrabban jelentettek a fenfluraminnal kezelt betegeknel (3,7%), mint a placebo esetében (1,5%). Az LGS vizsgálatban hasonló gyakorisággal jelentettek rohamokat a fenfluraminnal kezelt betegek (9,1%) és a placebót kapó betegek (9,2%) körében. A vizsgálati készítménnyel összefüggőnek értékelt rohamokat azonban gyakrabban jelentettek a fenfluraminnal kezelt betegeknel, mint a placebo esetében: 6,1% a fenfluraminnal kezelt betegeknel, illetve 1,0% a placebót kapó betegeknel.

A kezelés elkezdésétől a rohamesemények kezdetéig eltelt átlagos napok száma az LGS III. fázisú vizsgálatban 44,4 nap volt a kombinált fenfluramin-csoportokban és 36,6 nap a placebocsoportban.

Szívultrahanggal történő biztonsági értékelések

A szívbillentyű-betegséget és a pulmonáris artériás hypertoniát echokardiográfiával értékelték a Dravet-szindróma és a Lennox–Gastaut-szindróma kezelését célzó klinikai vizsgálatokban. A befejezett klinikai vizsgálatokban egyetlen betegnél sem alakult ki szívbillentyű-betegség vagy pulmonáris artériás hypertonia a két indikáció kapcsán. A kettős vak elrendezésű DS és LGS klinikai vizsgálatokból származó, nyomokban észlelt és enyhe mitrális regurgitatio és a nyomokban jelentkező aorta regurgitatio összevont százalékos arányai lentebb láthatók. Az ESC/EACTS irányelvek meghatározása szerint ezek nem patológiai eredmények. Ahol nyomokban jelentkező mitrális vagy aorta regurgitációt figyeltek meg, az eredmények gyakran átmenetiek voltak.

- Nyomokban észlelt mitrális regurgitatio:
 - Kombinált fenfluramin-csoport: 18,6% (77/414)
 - Placebo: 13,9% (32/230)
- Enyhe mitrális regurgitatio:
 - Kombinált fenfluramin-csoport: 0,7% (3/414)
 - Placebo: 0% (0/230)
- Nyomokban észlelt aorta regurgitatio:
 - Kombinált fenfluramin-csoport: 2,4% (10/414)
 - Placebo: 0,9% (2/230)

A forgalombahozatalt követően egy gyermeknél a Dravet-szindrómára adott fenfluraminnal (10,12 mg/nap) összefüggésbe hozható pulmonalis artériás hipertóniáról számoltak be. A beteg abbahagyta a fenfluramin alkalmazását, és a reakció az alkalmazás abbahagyását követően rendeződött. Dravet-szindrómára adott fenfluraminnal összefüggésbe hozható szívbillentyű-betegséget is jelentettek egy gyermek esetében a forgalombahozatalt követően (lásd 4.4 pont).

Letargia, aluszékonyság és kimerültség (kimerültség/asthenia/rossz közérzet/csökkent aktivitás csoportosítva)

A Dravet-szindrómás alanyokkal végzett kontrollos vizsgálatokban gyakran, az esetek 9,7%-ában jelentettek letargiát és nagyon gyakran, az esetek 13,9%-ában, illetve 19%-ában jelentettek aluszékonyságot és kimerültséget a fenfluramin kezelési csoportokban kombinálva. A Lennox–Gastaut-szindróma kontrollos vizsgálatában a letargiát gyakran jelentették a fenfluramin kezelési csoportban, az alanyok 4,5%-ánál. A fáradtságérzést és az aluszékonyságot nagyon gyakran jelentették, 16,2%-ban, illetve 16,2%-ban. A letargia, aluszékonyság és kimerültség/asthenia mellékhatások többségét a fenfluramin-kezelés első 2 hetében jelentették, és azok súlyossága enyhe vagy mérsékelt volt. A letargia, aluszékonyság és kimerültség/asthenia miatt a kezelés megszakítása ritka volt, és a legtöbb esetben ezek a mellékhatások a folyamatos kezelés során megoldódtak vagy javultak. A Dravet-szindróma kontrollos vizsgálatában a kombinált fenfluramin kezelési csoportokban az alanyok 0,5%-a, illetve 1,4%-a hagyta abba a vizsgálatot letargia, illetve aluszékonyság miatt. A 4. LGS vizsgálatban a fenfluramin kezelési csoportban az alanyok 1,5%-a hagyta abba a vizsgálatot aluszékonyság miatt.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A gyermekekkel és fiatal felnőttekkel végzett III. fázisú, LGS kontrollos vizsgálatban gyakrabban figyeltek meg hasmenést (13,1%) és hányást (10,6%) a kombinált fenfluramin-csoportokban, mint a placebocsoportban (4,1%, illetve 6,1%) a 14 hetes titrálási és fenntartó időszakok alatt. A 4. vizsgálatban a hasmenés kialakulásáig eltelt átlagos idő a kombinált fenfluramin-csoportokban 25,4 nap volt a placebocsoport 46,0 napjához képest, míg a hányás kialakulásáig eltelt átlagos idő a kombinált fenfluramin-csoportokban 36,7 nap volt a placebocsoport 38,2 napjához képest.

Az LGS kontrollos vizsgálatban a nyílt elrendezésű vizsgálaton át gyakrabban figyeltek meg hasmenést és székrekedést a nagyobb dózist kapó csoportokban. A hasmenés kialakulásáig eltelt átlagos idő rendre 215,7 nap, 95,2 nap, illetve 79,6 nap volt a $>0 - <0,4$ mg/ttkg/nap, $0,4 - <0,6$ mg/ttkg/nap és $\geq 0,6$ mg/ttkg/nap átlagos napi dózisú csoportokban, míg a székrekedés kialakulásáig eltelt átlagos idő rendre 113,0 nap, 173,7 nap, illetve 140,1 nap volt a $>0 - <0,4$ mg/ttkg/nap, $0,4 - <0,6$ mg/ttkg/nap és $\geq 0,6$ mg/ttkg/nap átlagos napi dózisú csoportokban.

Az összes mellékhatásként jelentett hasmenés és székrekedés enyhe vagy mérsékelt súlyosságú volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Csak korlátozott adatokat jelentettek a fenfluramin túlادagolás klinikai hatásaira és annak kezelésére vonatkozóan. A fenfluramin klinikai vizsgálatokban alkalmazott adagjait jóval meghaladó adagok esetén agitációról, álomosságról, zavartságról, arcpírrol, tremorról (vagy hidegrázásról), lázról, verejtékezésről, hasi fájdalomról, hyperventillációról, valamint tág, nem reagáló pupillákról számoltak be.

A vitális funkciók vonatkozásában szoros megfigyelés alatt kell tartani a beteget, továbbá convulsio, arrhythmia vagy légzési nehézségek esetén támogató kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok; ATC kód: N03AX26

Hatásmechanizmus

A fenfluramin szerotonin-felszabadító szer, vagyis a szerotonin felszabadításával stimulálja az 5-HT-receptorok altípusait. A fenfluramin általa csökkentheti a rohamokat, hogy izgatóként hat az agy bizonyos szerotoninreceptoraira, beleértve az 5-HT1D, az 5-HT2A és az 5-HT2C receptorokat is, valamint általa is, hogy a szigma-1 receptorra hat. A fenfluramin pontos hatásmechanizmusa Dravet- és Lennox–Gastaut-szindrómában nem ismert.

Klinikai hatásosság

Dravet-szindróma

Dravet-szindrómás gyermekek és fiatal felnőttek

A fenfluramin hatásosságát Dravet-szindrómában szenvedő gyermekeknél és fiatal felnőtteknél három randomizált, multicentrumos, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (1501, 1502, 1504).

Az 1. Vizsgálat (n=119) és a 3. Vizsgálat (n=143) az első 119 beteg (1. sz. vizsgálat) és két azonos, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatból (ZX008-1501 és ZX008-1502) később bevont, további betegek (3. sz. vizsgálat) prospektív, egyesített elemzése. Az 1501-es és az 1502-es vizsgálatot párhuzamosan folytatták le, azonos felépítéssel: a két vizsgálat 3 ágú, többközpontú, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben egy 6 hetes kiindulási időszakot egy 2 hetes titrálási és egy 12 hetes fenntartó időszak követett, összesen 14 hétig tartó kezeléssel. Ezekbe a vizsgálatokba nem választottak be olyan betegeket, akik egyidejűleg stiripentolt kaptak. A részvételre alkalmas betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a fenfluramin kétféle adagjának (0,7 mg/ttkg/nap vagy 0,2 mg/ttkg/nap, legfeljebb 26 mg/nap) egyikére, vagy placebóra. A bevont betegek átlagéletkora (szórása) 9,0 (4,7) év volt az 1. sz. vizsgálatban, illetve 9,3 (4,7) év a 3. sz. vizsgálatban, 2-18 év közötti tartományban. A betegek többsége ≥ 6 éves korú volt (73,9% az 1. Vizsgálatban, illetve 74,6% a 3. Vizsgálatban). A vizsgálatba bevont összes beteg esetében a legalább egyféle antiepileptikummal történő kezelés – a bolygóideg (*nervus vagus*) ingerlésével és/vagy ketogén étrenddel vagy azok nélkül – nem kontrollálta kellőképpen a betegséget. A leggyakoribb együtt alkalmazott antiepileptikumok (összesen $\geq 25\%$) a valproát, a klobazám, a topiramát és a levetiracetám voltak.

5. táblázat Dravet-szindróma: az 1. Vizsgálat és a 3. Vizsgálat elsődleges és válogatott másodlagos hatásossági végpontjainak eredményei a fenntartó időszak alatt

	1. Vizsgálat			3. Vizsgálat		
	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/ttkg/nap p	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap p	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/ttkg/nap	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap
Görcsrohamok gyakorisága a fenntartó időszak alatt						
Görcsrohamok gyakorisága a kiinduláskor, N, medián (28 naponta) (minimum, maximum)	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1464,0)	48* 13,0 (2,7; 2700,7)
Görcsrohamok gyakorisága a fenntartó időszak végén. N, Medián (minimum, maximum)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0,0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)
A görcsrohamok kiindulási érték szerint korrigált, átlagos havi gyakoriságának csökkenése a placebohoz képest	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	49,3% p<0,0001	65,7% p<0,0001
Görcsrohamok %-os csökkenése a fenntartó időszak alatt						
Betegek száma (%-a), akiknél ≥50% csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	4 (10,3%)	17 (43,6%) HM ¹ =33,3% RK ² : 4,25	29 (72,5%) HM=62,2% RK: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) HM=37,3% RK: 5,48	33 (68,8%) HM=60,4% RK: 8,25
Betegek száma (%-a), akiknél ≥75% csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	2 (5,1%)	10 (25,6%) HM=20,5% RK: 5,00	21 (52,5%) HM=47,4% RK: 10,24	2 (4,2%)	9 (19,6%) HM=15,4% RK: 4,70	23 (47,9%) HM=43,7% RK: 11,50
Betegek száma (%-a), akiknél ≥100% csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	0 (0%)	6 (15,4%) HM=15,4%	6 (15,0%) HM=15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)
Leghosszabb görcsroham nélküli időintervallum, titrálás + fenntartó időszak						

	1. Vizsgálat			3. Vizsgálat		
	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/ttkg/nap p	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap p	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/ttkg/nap p	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap p
Leghosszabb görcsroham nélküli időintervallum (medián)	9,5 nap	15,0 nap p=0,035	25,0 nap p<0,001	10,0 nap	18,5 nap p=0,0002	30 nap p<0,0001

¹ Hatásméret (HM) (kockázati eltérés), melyet a hatóanyag és a placebo arányaként számítanak ki; RK: Relatív kockázat.

*A vizsgálatba 49 beteget vontak be, és mindössze 48 kapott kezelést.

A 2. sz. (korábban 1504. számú vizsgálatként ismert) vizsgálat (n=87) egy 2 karú, többcentrumos, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálat volt, amelyben egy 6 hetes kiindulási időszakot egy 3 hetes titrálási és egy 12 hetes fenntartó időszak követett, vagyis a kezelés összesen 15 hétig tartott. A részvételre alkalmas betegeket 1:1 arányban randomizálták, akik stiripentolból (és klobazámból és/vagy valproátból) álló, a szokásos ellátásként alkalmazott kezelési rendjük és esetleg egyéb antiepileptikumok mellett naponta 0,4 mg/ttkg-os adagban fenfluramint (naponta legfeljebb 17 mg) vagy placebót kaptak. A 2. sz. vizsgálatba bevont betegek átlagos életkora (szórás) 9,1 (4,80) év volt a 2–19 év közötti tartományban. A betegek többsége (72,4%) legalább 6 éves volt, a 6 éven aluliak aránya volt kisebb (27,6%). A betegek többségében fiúk voltak (57,5%) és, amennyiben jelentették, fehér bőrűek (59,8%). A vizsgálatban bevont összes résztvevő esetében a legalább egyféle antiepileptikummal történő, stiripentolt tartalmazó kezelés vagus-ingerlés és/vagy ketogén diéta mellett vagy a nélkül nem kontrollálta kellőképpen a betegséget. A görcsrohamok 28 napos időszak során mért kiindulási gyakoriságának mediánértéke 10,7 volt a placebocsoportban és 14,0 a naponta 0,4 mg/ttkg fenfluramint kapó csoportban.

6. táblázat Dravet-szindróma: a 2. Vizsgálat (korábban ZX008-1504-es vizsgálat néven volt ismert) elsődleges és válogatott másodlagos hatásossági végpontjainak eredményei a fenntartó időszak alatt

	2. Vizsgálat	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/ttkg/nap + stiripentol
Görcsrohamok gyakorisága a fenntartó időszak alatt		
N Kiindulás.	44	43
Medián (minimum, maximum)	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
N A fenntartó időszak végén.	44	42
Medián (minimum, maximum)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
A görcsrohamok kiindulási érték szerint korrigált, átlagos havi gyakoriságának csökkenése a placebohoz képest	-	54,9% p<0,001
Görcsrohamok %-os csökkenése a fenntartó időszak alatt		
Betegek száma (%-a), akiknél $\geq 50\%$ csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	4 (9,1%)	23 (54,8%) HM ¹ =45,7 RK ² : 6,02
Betegek száma (%-a), akiknél $\geq 75\%$ csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	2 (4,5%)	17 (40,5%) HM=36,0% RK: 8,90

	2. Vizsgálat	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/ttkg/nap + stiripentol
Betegek száma (%-a), akiknél $\geq 100\%$ csökkenés volt a havi görcsrohamokban – változás a kiinduláshoz képest	0 (0%)	2 (4,8%) HM=4,8%
Leghosszabb görcsroham nélküli időintervallum, titrálás + fenntartó időszak		
Leghosszabb görcsroham nélküli időintervallum (medián)	13,0 nap	22,0 nap p=0,004

¹ Hatás mérete (HM) (kockázati eltérés), melyet a hatóanyag és a placebo arányaként számítanak ki; ²RK: Relatív kockázat

Felnőttek

Az 1. sz., 2. sz. és 3. sz. vizsgálatban a Dravet-szindrómás betegcsoport túlnyomórészt gyermekekből állt, és csak 11 (3,2%), 18–19 éves felnőtt vett részt bennük, emiatt a Dravet-szindrómában szenvedő felnőtt populációra vonatkozóan csak korlátozott hatásossági és biztonságossági adatokra tettek szert.

A nyílt elrendezésű vizsgálat adatai

Az 1. sz., 2. sz. és 3. sz. vizsgálatban részt vevő Dravet-szindrómás betegek részt vehettek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban is (5. vizsgálat). A nyílt elrendezésű kiterjesztés (open-label extension, OLE) vizsgálat elsődleges célja a fenfluramin hosszú távú biztonságosságának értékelése volt napi 0,2–0,7 mg/ttkg közötti adagok esetén, amelynek során megengedett volt a fenfluramin adagjának a kezelés optimalizálása érdekében történő titrálása. Összesen 374, a nyílt elrendezésű vizsgálatban részt vevő, és legfeljebb 3 éven keresztül fenfluramin kezelésben részesülő beteg adatairól számoltak be (a kezelés medián időtartama: 824 nap; tartomány: 7–1280). A görcsrohamok gyakoriságának (CSF) százalékos medián változása a kiindulási értékhez képest a teljes OLE kezelési időszak alatt –66,81% (p < 0,001) volt. A 375 vizsgálati résztvevő közül 12,8% a hatásosság hiánya miatt, 2,9% mellékhatások miatt, 5,3% pedig az orvos vagy családtagok kérésére szakította meg a vizsgálatban való részvételt.

Lennox–Gastaut-szindróma

Lennox–Gastaut-szindrómás gyermekek és felnőttek

Randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (4. vizsgálat 1. rész) értékelték a fenfluramin hatásosságát a Lennox–Gastaut-szindrómához társuló rohamok kezelésére vonatkozóan 2–35 éves betegeknél. Az 1. rész 2 egymástól függetlenül elemzett kohorszt tartalmaz, az „A” és a „B” kohorszt. Az „A” kohorsz az elsődleges elemzési kohorsz, amely Észak-Amerikából, Európából és Ausztráliából származó betegeket, a „B” kohorsz pedig Japánból származó betegeket foglal magában.

4. vizsgálat 1. rész, „A” kohorsz

A 4. vizsgálat 1. rész „A” kohorsza egy 0,7 mg/ttkg/nap (N=87), és egy 0,2 mg/ttkg/nap (N=89) fenfluramin dózist (legfeljebb napi 26 mg maximális dózisa) hasonlított össze placebóval (N=87). A betegeknél fennállt a Lennox-Gastaut-szindróma diagnózisa, és a betegség nem volt megfelelően kontrollálva a legalább egyféle antiepileptikummal történő kezeléssel – vagus-ingerléssel és/vagy ketogén diétával vagy anélkül. A vizsgálatnak volt egy 4 hetes kiindulási időszaka, mely alatt a betegeknél legalább 8 elesési görcsrohamot kellett tapasztalniuk stabil, antiepileptikum gyógyszeres terápia közben. Az elesési görcsrohamok között voltak: generalizált tónusos-klónusos, másodlagos generalizált tónusos-klónusos, tónusos, atónusos vagy tónusos-atónusos rohamok, melyek megerősítetten elesési görcsrohamokban végződtek. A kiindulási időszakot a 2 hetes titrálási időszakra történő randomizálás és egy azt követő 12 hetes fenntartó időszak követte, melynek során a fenfluramin dózisa stabil maradt.

A 4. vizsgálat 1. részében a betegek 99%-a 1–4, egyidejűleg alkalmazott antiepileptikumot szedett. A leggyakoribb egyidejűleg alkalmazott antiepileptikum (legalább a betegek 25%-ánál) a klobazám (45,2%), a lamotrigin (33,5%) és a valproát (55,9%) volt.

A 4. vizsgálat 1. részében az elsődleges hatásossági végpont a 28 naponkénti elesési görcsrohamok gyakoriságának százalékos változása volt a kiindulástól a kombinált 14 hetes titrálási és fenntartó időszak (azaz a kezelési időszak) alatt a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoportban a placebocsoporthoz képest. A kulcsfontosságú másodlagos végpontok közé tartozott azon betegek aránya, akik $\geq 50\%$ csökkenést érnek el a kiinduláshoz képest a 28 naponkénti elesési görcsrohamok gyakoriságában a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoport esetén a placebocsoporttal összehasonlítva, és azon betegek aránya, akik a klinikai összbenyomás – javulás (*Clinical Global Impression – Improvement* - CGI-I) skálán javulást (minimális, sok vagy nagyon sok javulás) érnek el a vizsgálatvezető értékelése szerint a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoport esetén a placebocsoporttal összehasonlítva.

A 4. vizsgálat 1. részében a kiinduláshoz képest bekövetkező medián százalékos változás (csökkenés) a 28 naponkénti elesési görcsrohamok gyakoriságában jelentősen nagyobb volt a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoport esetében a placebocsoporttal képest (7. táblázat). Az elesési görcsrohamok csökkenését figyelték meg a fenfluramin-kezelés elkezdése utáni 2 héten belül, és a hatás végig állandó maradt a 14 hetes kezelési időszakban.

A 28 naponkénti ≥ 124 elesési görcsrohamos alanyok között a kiinduláskor a DSF csökkenése rendre -19,98%, -7,37%, -11,21% volt a fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap, 0,2 mg/ttkg/nap csoportban, illetve a placebocsoportban.

7. táblázat Lennox–Gastaut-szindróma: 4. vizsgálat 1. rész, „A” kohorsz: elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok a fenntartó időszak alatt

	4. vizsgálat 1. rész, „A” kohorsz	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap (N = 87)
DSF százalékos változása a kiinduláshoz képest a fenntartó időszak alatt (M)		
DSF összefoglaló statisztika ^a		
Medián a kiinduláskor	53,00	82,00
Medián az M alatt	47,33	55,73
Medián százalékos változása a kiinduláshoz képest az M alatt	-7,28	-27,16
Nem paraméteres modell ^b		
p-érték a placebóval való összehasonlításhoz	—	0,0018
HL becslés a medián különbség esetében (A-P)		
Becslés (std hiba)	—	-20 (5,795)
95%-os CI	—	-31,61, -8,89
Betegek százalékos aránya $\geq 50\%$ csökkenéssel a kiinduláshoz képest a DSF-ben (50%-os válaszarány) az M alatt		
$\geq 50\%$ csökkenés a DSF-ben, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-érték a placebóval való összehasonlításhoz ^c		0,0044
A CGI-I vizsgálói értékelés javulását^d elérő betegek százaléka az M végén		
1, 2 vagy 3 pontszámú alanyok, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-érték vs. placebo ^e		0,0567

ANCOVA = kovariancia-elemzés; A-P = aktív csoport–placebocsoport; BL = kiindulási időszak; CGI I = Klinikai összbenyomás – Javulás; CI = konfidenciaintervallum; DSF = 28 naponkénti elesési görcsroham-gyakoriság; HL = Hodges–Lehmann; Std hiba = standard hiba; T+M = titrálás és fenntartó időszak

- a A BL, T+M és százalékos változás a BL-hez képest az M értékekben a 28 naponkénti rohamgyakoriság esetében az eredeti skálán kerül bemutatásra.
- b Az eredmények egy nem paraméteres ANCOVA modellen alapulnak a kezelési csoporttal (3 szint) és testtömeg szerinti réteggel (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) faktorokként, kovariánsként BL rohamgyakoriság rangja és a rohamgyakoriságban bekövetkező százalékos változás rangja a BL-től a kezelés (M) alatt válaszként
- c Egy kategorikus válaszváltozót tartalmazó logisztikai regressziós modell alapján (elért százalékos pontcsökkenés, igen vagy nem), testtömeg rétegzéssel (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) és Kiindulási DSF-fel kovariánsként.
- d Minimálisan, sokat vagy nagyon sokat javult
- e Cochran–Mantel–Haenszel teszten alapulva az aktív kezelést összehasonlítva a placebóval, a testtömeg szerinti rétegzés beállítása után

A 28 naponkénti elesési görcsrohamok gyakoriságában bekövetkező medián százalékos csökkenés a kiinduláshoz képest a fenfluramin alacsonyabb dózisa esetében (0,2 mg/ttkg/nap) a Fenntartó időszak alatt nem ért el statisztikai szignifikanciát a placebóhoz képest (medián változás a kiinduláshoz képest a fenntartó időszak alatt a betegek 0,2-es csoportja és a placebo között: −11,48 [95%-os CI −26,61, 3,31]).

A kiinduláshoz képest a legnagyobb medián százalékos változás rohamtípusa a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoportban a placebocsoporthoz képest a generalizált tónusos-klónusos roham volt (−45,7% a 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramin csoportban [n=38] versus 3,7% a placebocsoportban [n=38]).

4. vizsgálat 1. rész, „B” kohorsz

Ebben a vizsgálatban a fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap (N=11) és 0,2 mg/ttkg/nap (N=11) dózist (napi 26 mg maximális dózissal) hasonlították össze placebóval (N=11).

A „B” kohorsz kis mérete miatt a vizsgálat elsődleges végpontját csak az 1. rész „A” kohorszának adatai alapján értékelték.

A „B” kohorsz eredményei alátámasztják a fenfluramin klinikai előnyeit, amelyekről az „A” kohorsz esetében számoltak be az LGS-hez társuló elesési görcsrohamok kiegészítő kezelésében japán betegeknél.

8. táblázat Lennox–Gastaut-szindróma: 4. vizsgálat 1. rész, „B” kohorsz: elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok a fenntartó időszak alatt

	4. vizsgálat 1. rész, „B” kohorsz	
	Placebo (N = 11)	Fenfluramin 0,7 mg/ttkg/nap (N = 11)
Elsődleges végpont: DSF százalékos változása a kiinduláshoz képest az M alatt		
DSF összefoglaló statisztika ^a		
Medián a kiinduláskor	53,00	58,00
Medián az M alatt	51,90	31,86
Medián százalékos változása a kiinduláshoz képest az M alatt	−18,18	−45,07
HL becslés a medián különbség esetében (A-P)		
Becsülés (std hiba)		−25,54 (17,000)
95%-os CI		(−57,57; 9,07)
Fő másodlagos végpont: Betegek százalékos aránya ≥50% csökkenéssel a kiinduláshoz képest a DSF-ben (50%-os válaszarány) az M alatt		
≥ 50% csökkenés a DSF-ben, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = kovariancia-elemzés; A-P = aktív csoport–placebocsoport; BL = kiindulási időszak; CGI I = Klinikai összbemutató – Javulás; CI = konfidenciaintervallum; DSF = 28 naponkénti elesési görcsroham-gyakoriság; HL = Hodges–Lehmann; Std hiba = standard hiba; M = fenntartó időszak

- a A BL, T+M és százalékos változás a BL-hez képest az M értékekben a 28 naponkénti rohamgyakoriság esetében az eredeti skálán kerül bemutatásra.

A nyílt elrendezésű vizsgálatból származó adatok

A 4. vizsgálat (ZX008-1601) 1. részét befejező Lennox-Gastaut-szindrómás betegek részt vehettek a 2. részben, amely egy nyílt elrendezésű, 52 hetes, rugalmas adagolású kiterjesztett vizsgálat. A 4. vizsgálat 2. rész elsődleges célkitűzése a fenfluramin hosszú távú biztonságosságának és tolerálhatóságának felmérése volt 0,2 mg/ttkg/nap – 0,7 mg/ttkg/nap dózisokban. A nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba bevont 279 beteg 1 hónapig 0,2 mg/ttkg/nap fenfluramint kapott, majd a dózist titrálták az optimális kezeléshez. A 4. vizsgálat nyílt fázisának biztonságossági adatai összhangban vannak a fenfluramin ismert biztonságossági profiljával.

A fenfluraminnal ≥ 12 hónapig kezelt, LGS-ben szenvedő 177 alany közül 24,3%-uk $>0 - <0,4$ mg/ttkg/nap átlagos napi dózis fenfluramint, 45,2%-uk $0,4 - <0,6$ mg/ttkg/nap átlagos napi dózis fenfluramint, 30,5%-uk pedig $\geq 0,6$ mg/ttkg/nap átlagos napi dózis fenfluramint kapott.

A kezelés abbahagyásának leggyakoribb oka a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban a hatásosság hiánya (58 [20,8%]), nemkívánatos esemény (15 [5,4%]) és alany általi kilépés (17 [6,1%]) volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a Dravet-szindrómában szenvedő gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Fintepla vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika

A fenfluramin és a norfenfluramin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges alanyoknál és Dravet-szindrómában szenvedő gyermekeknél, illetve Lennox-Gastaut-szindrómában szenvedő gyermek és felnőtt betegeknél vizsgálták.

Felszívódás

A fenfluramin maximális plazmakoncentráció (T_{max}) eléréséhez szükséges idő 3–5 óra közötti tartományban van egyensúlyi állapotban. A fenfluramin abszolút biológiai hasznosulása körülbelül 68–83%. Az ételek nem voltak hatással a fenfluramin vagy norfenfluramin farmakokinetikájára.

A fenfluramin esetén a plazmakoncentráció az egészséges önkénteseknek egyszeri, szájon át alkalmazott adagban történő beadást követően körülbelül 3 órával éri el a C_{max} értéket, amely 28,6 ng/ml egy 0,35 mg/ttkg-os fenfluramin adagot követően és 59,3 ng/ml egy 0,7 mg/ttkg-os fenfluramin adagot követően. Az AUC_{inf} értéke a 0,35 mg/ttkg-os adag beadását követően 673 ng×óra/ml, a 0,7 mg/ttkg-os adag beadását követően pedig 1660 ng×óra/ml. A norfenfluramin esetén a plazmakoncentráció az egészséges önkénteseknek egyszeri, szájon át alkalmazott adagban történő beadást követően körülbelül 12 órával éri el a C_{max} értéket, amely 11,7 ng/ml egy 0,35 mg/ttkg-os adagot követően és 16,1 ng/ml egy 0,7 mg/ttkg-os adagot követően. Az AUC_{inf} értéke a 0,35 mg/ttkg-os adag beadását követően 798 ng × óra/ml, a 0,7 mg/ttkg-os adag beadását követően pedig körülbelül 800 ng × óra/ml. A fenfluramin C_{max} és AUC_{inf} értékei dózisarányosnak tűnnek a 0,35–0,7 mg/ttkg-os dózistartományban egészséges önkénteseknél. A norfenfluramin C_{max} és AUC_{inf} értékei a dózisarányosnál kisebbek a 0,35–0,7 mg/ttkg-os dózistartományban egészséges önkénteseknél. Az AUC_{inf} értékének emelkedése a 0,7 mg/ttkg-os adag esetén a 0,5-szöröse volt a 0,35 mg/ttkg-os adagnál megfigyeltnek. A C_{max} értékének emelkedése a 0,7 mg/ttkg-os adag esetén a 0,7-szerese volt a 0,35 mg/ttkg-os adagnál megfigyeltnek.

Gyermekekori, Dravet-szindrómában szenvedő betegeknél a napi 0,2 mg/ttkg-os adagban, naponta kétszer alkalmazott fenfluramin esetén az állandósult koncentrációjú expozíció (AUC_{0-24}) 371 ng×óra/ml fenfluramin és 222 ng×óra/ml norfenfluramin esetén. Gyermekekori betegeknél a napi 0,7 mg/ttkg-os adagban, naponta kétszer alkalmazott, napi maximum 26 mg fenfluramin beadását

követően az állandósult koncentrációjú expozíció (AUC_{0-24}) 1400 ng×óra/ml fenfluramin esetén, illetve 869 ng×óra/ml norfenfluramin esetén, napi 0,7 mg/ttkg-os adagban, naponta kétszer alkalmazva. A $C_{max,ss}$ 68,6 ng/ml volt a fenfluramin, illetve 37,8 ng/ml a norfenfluramin esetében. Stiripentol egyidejűleg történő alkalmazásakor az állandósult koncentrációjú AUC_{0-24} érték napi 0,2 mg/ttkg-os adagban történő, napi kétszeri alkalmazást követően a fenfluramin esetén 1030 ng×óra/ml, norfenfluramin esetén pedig 139 ng×óra/ml volt; az állandósult koncentrációjú AUC_{0-24} érték napi 0,35 mg/ttkg-os adagban történő, napi kétszeri alkalmazást követően a fenfluramin esetén 3240 ng×óra/ml, norfenfluramin esetén pedig 364 ng×óra/ml volt.

Gyermekkorú és felnőtt Lenox–Gastaut-szindrómában szenvedő betegeknél, akik 0,7 mg/ttkg/nap fenfluramint kapnak naponta kétszer, legfeljebb összesen 26 mg fenfluramin dózissal, a fenfluramin egyensúlyi szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC_{0-24h}) kicsit alacsonyabb átlagosan, de nem tekinthető jelentős eltérésnek a Dravet-szindrómás betegekhez képest.

A fenfluramin és norfenfluramin plazmabeli felezési ideje alapján a dinamikus egyensúlyi koncentráció körülbelül 94%-a 4 napnyi fenfluramin-kezelést követően, illetve 5 napnyi norfenfluramin-kezelést követően érhető el (4 felezési idő). Egészséges alanyoknál az akkumulációs ráta a C_{max} alapján 3,7-szeres a fenfluramin, illetve 6,4-szeres a norfenfluramin esetén, az akkumulációs ráta az AUC_{0-24} alapján pedig 2,6-szoros fenfluramin és 3,7-szeres norfenfluramin esetén.

Eloszlás

A fenfluramin 50%-ban a humán plazmafehérjékhez kötődik *in vitro* körülmények között. A kötődés független a fenfluramin koncentrációjától. A fenfluramin eloszlási térfogatának (V_z/F) mértani átlaga (CV%) 11,9 (16,5%) l/ttkg a fenfluramin egészséges önkénteseknél szájon át történő alkalmazását követően.

Biotranszformáció

A fenfluramin több mint 75%-a norfenfluraminná metabolizálódik az eliminációt megelőzően, elsősorban a CYP1A2-, a CYP2B6- és a CYP2D6-fehérjék által. A norfenfluramin ezt követően dezaminálódik és oxidálódik, ezáltal inaktív metabolitokat képez. Nem ismert, hogy ezen inaktív metabolitok milyen mértékben vannak jelen a plazmában és a vizeletben. A CYP-enzimeken kívüli egyéb enzimek (pl. UGT enzimek) szerepe a norfenfluramin metabolizmusában nem ismert, de a szakirodalmi adatok alapján lehetséges, hogy a norfenfluramin szignifikáns mértékben glükuronidálódik.

Transzporterek

A fenfluramin és a norfenfluramin *in vitro* körülmények között nem szubsztrátjai a P-glikoproteinek, a BCRP-nek, az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak, az OATP1A2-nek, az OATP2B1-nek, az OCT1-nek, az OAT1-nek, az OAT3-nak, az OCT2-nek, a MATE1-nek és a MATE2-K-nak.

Elimináció

A fenfluramin szájon át alkalmazott adagjának nagy része (több mint 90%-a) a vizeleten keresztül választódik ki metabolit formájában, és kevesebb mint 5%-a található meg a székletben. A fenfluramin clearance értékének (CL/F) mértani átlaga (CV%) 6,9 l/óra (29%), a felezési ideje pedig egészséges alanyoknál szájon át történő alkalmazást követően 20 óra. A norfenfluramin eliminációs felezési ideje körülbelül 30 óra.

Különleges betegcsoportok

Genetikai polimorfizmusok

A CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4 genotípusa tekintetében nem figyeltek meg a fenfluramin vagy a norfenfluramin farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatást.

Vesekárosodás

A fenfluramin eliminációjának fő útvonala a vesén keresztüli elimináció, így az alkalmazott adag több mint 90%-ban a vizeleten keresztül ürül az eredeti vegyület vagy annak metabolitjai formájában. Egy vizsgálatban, amelyben súlyos veseelégtelenségben szenvedő (a veseelégtelenségben szenvedő személyeknél a diéta módosításával meghatározott, becsült glomeruláris szűrési ráta $<30 \text{ ml/perc/1,73m}^2$) és megfelelő egészséges önkénteseknél hasonlították össze a $0,35 \text{ mg/ttkg}$ fenfluramin egyszeri dózisának farmakokinetikáját, a fenfluramin $C_{\max}$ és az AUC_{0-t} értéke rendre 20%-kal, illetve 87%-kal nőtt súlyos veseelégtelenségben. A fenfluramin expozíció ezen növekedései klinikailag nem jelentősek. A norfenfluramin AUC_{0-t} és $C_{\max}$ értékében kis és nem szignifikáns változásokat figyeltek meg súlyos veseelégtelenségben szenvedő alanyoknál. A Fintepla enyhe vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén nem javasolt a dózis módosítása, azonban lassabb titráció megfontolható. Amennyiben mellékhatásokat jelentenek, dóziscsökkentésre lehet szükség.

Májkárosodás

Egy klinikai vizsgálatban, amely a fenfluramin egyszeri, $0,35 \text{ mg/ttkg}$ dózisának farmakokinetikáját hasonlította össze enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban (Child-Pugh osztály: A, B, illetve C) szenvedő betegeknél, a fenfluramin AUC_{0-t} értéke 95%-kal nőtt enyhe májkárosodásban szenvedőknél, 113%-kal nőtt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél, illetve 185%-kal nőtt súlyos májkárosodásban szenvedőknél a normál májfunkciójú alanyok értékeivel szemben. A fenfluramin $C_{\max}$ értékének növekedése 19% és 29% között változott májkárosodás esetében. A szisztémás norfenfluramin-expozíció vagy kismértékben, legfeljebb 18%-kal (AUC_{0-t}) nőtt, vagy legfeljebb 45%-kal ($C_{\max}$) csökkent a májkárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedőkben a fenfluramin átlagos plazmaeliminációs felezési ideje rendre 34,5 órára, 41,1 órára, illetve 54,6 órára nőtt a normál májfunkciójú alanyoknál mért 22,8 órával szemben. A norfenfluramin ennek megfelelő átlagos plazmaeliminációs felezési ideje rendre 54,0 óra, 72,5 óra, illetve 69,0 óra volt a normális májfunkciójú alanyoknál mért 30,2 órával szemben. Az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban mért expozíciókülönbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. A fenfluramin dózisát csökkenteni kell súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél [lásd 4.2 pont, Adagolás és alkalmazás, Különleges betegcsoportok].

A fenfluramin és norfenfluramin steady-state expozícióinak retrospektív elemzése a 2. vizsgálat 2. kohorszában ($n=12$) nem jelzett klinikailag jelentős változásokat a stiripentol stabil dózisának hiányában vagy jelenlétében a III. fázisú vizsgálatokban részt vevő, enyhe májkárosodással kategorizált Dravet-szindrómás betegeknél a normális májfunkciójú (GOT/GPT és bilirubin $\leq$ a normáltartomány felső határa [ULN]) betegekhez képest.

Fenfluramin alkalmazása nem ajánlott stiripentollal kezelt, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Testtömeg

A fenfluramin és a norfenfluramin clearance-értéke és a farmakokinetikai expozíció a BMI-érték széles tartományában ($12,3\text{--}35 \text{ kg/m}^2$) állandó volt.

Nem

A fenfluramin és norfenfluramin farmakokinetikai tulajdonságai azonosak voltak férfiaknál és nőknél.

Rassz

Az értékelést korlátozta a nem fehér bőrű résztvevők mintájának kis mérete, így a rassz farmakokinetikai tulajdonságára kifejtett hatásával kapcsolatban nem lehetett következtetéseket levonni. A fenfluramint metabolizáló enzimek genetikai polimorfizmusai a különböző rasszok között hasonlóak, csupán gyakoriságukban térnek el. Emiatt bár előfordulhat, hogy az átlagos expozíció mértéke kis mértékben függ a rassztól, az expozíció tartományát tekintve nem várhatók különbségek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogén potenciálra vonatkozó, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy laktációs vizsgálatban patkányoknak adtak be orálisan radioaktív izotóppal jelölt dexfenfluramint 1,2 mg/ttkg-os adagban, majd plazma- és anyatej-mintákat gyűjtöttek az adag beadását követő 24 óra során. Mind a dexfenfluramin, mint a nordexfenfluramin kimutatható volt az anyatejben az adagolás után 2 órával, és szintjük a 24 óra leforgása alatt csökkent. A 24. órában nem volt kimutatható dexfenfluramin az anyatejben. A nordexfenfluramin kis mennyiségben a 24. órában is jelen volt. A radioaktivitás anyatej:plazma aránya 9 ± 2 volt 2 óra elteltével, és 5 ± 1 volt 24 óra elteltével. Egy, a testsúly szerint történő összehasonlítás alapján a humán ekvivalens dózis (0,2 mg/ttkg dexfenfluramin) kisebb, mint a fenfluramin maximális javasolt dózisa embereknél.

Reprodukció és fejlődés

A fenfluramint vemhes patkányoknál és nyulaknál alkalmazva fejlődési toxicitás igazolódott az anyai toxicitással összefüggő dózisok mellett.

Egy patkányokkal végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálat során a magzati testtömeg csökkenését mutatták ki, a külső fejlődési rendellenességek és csontfejlődési rendellenességek előfordulásának növekedése mellett magas dózis esetén, kizárólag az anyai toxicitással társulva. A közepes dózis esetén nem találtak magzati eltéréseket, viszont a plazma expozíció (AUC alapján) ötszöröse volt annak, amit embereknél a fenfluramin maximális javasolt terápiás dózisa mellett mértek.

Egy nyulakon elvégzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a fenfluramin kimutatott hatása volt többek között a foetalis reszorpció és ezáltal a post-implantációs elhalás gyakoriságának növekedése, amely minden dózisonál előfordult a fenfluramin anyai toxicitás (testtömegcsökkenés és csökkent táplálékbevitel) következményeként. A megfigyelt egyéb klinikai jelek a kitágult pupillák, a felgyorsult légzés és a tremor voltak. Egyik dózis esetén sem fordult elő a fenfluraminnal összefüggő külső, zsigeri vagy vázrendszeri fejlődési rendellenesség vagy variáció. Az anyai toxicitást és post-implantációs elhalást eredményező alacsony dózis esetén a plazma expozíció (AUC alapján) kisebb volt, mint amit az embereknél a fenfluramin maximális javasolt terápiás dózisa mellett mértek.

A patkányokon és nyulakon végzett embryofoetalis vizsgálatok során a fenfluramin és a norfenfluramin is átjutott a placentán. Patkányokban a magzati plazma expozíció koncentrációja magasabb volt, mint az anya esetén, míg nyulakban a magzati és anyai expozíció összevethető mértékű volt. Ugyanakkor a humán magzatra gyakorolt hatások nem ismertek.

Egy patkányokon elvégzett pre- és postnatalis vizsgálatban a magas dózis esetén az anyai toxicitás a halva születések arányának növekedésével társult. A közepes dózis esetén nem találtak az F₀ és F₁ generációkat érintő káros hatásokat, viszont a plazma expozíció (AUC alapján) ötszöröse volt annak, amit embereknél a fenfluramin maximális javasolt terápiás dózisa mellett mértek. Az utódok első generációjában általában véve nem volt kimutatható hatás a reprodukív működésre nézve.

Egy patkányokkal végzett fertilitási és korai embryonalis vizsgálatban nem mutattak ki a hímek *in vivo* fertilitására gyakorolt hatást. Nőstényeknél a fertilitási index (amely a meghatározás szerint a vemhességet eredményező párosodások aránya) csökkenését figyelték meg, amelyet a nőstényekre gyakorolt hatásokkal összefüggőnek ítélték. A megfigyelt hatások közé tartozott a corpus luteusok számának csökkenése, a szignifikánsan kevesebb implantációs hely, valamint a pre- és post-implantációs elhalás magasabb százalékos aránya. A fertilitási index csökkenése az anyára toxikus dózisok mellett fordult elő. Az alacsony dózis esetén, amely mellett nem mutattak ki a fertilitási indexre gyakorolt hatásokat, a plazma expozíció (AUC alapján) nagyjából megegyezett az embereknél a fenfluramin maximális javasolt dózisa mellett mért értékekkel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-etil-parahidroxibenzoát (E 215)
nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E 219)
szukralóz (E 955)
hidroxietilcellulóz (E 1525)
mononátrium-foszfát (E 339)
dinátrium-foszfát (E 339)
cseresznye ízesítésű por:
 akác (E 414)
 glükóz (kukorica)
 etil-benzoát
 természetes aromák
 természetes aromaanyagok
 aromaanyagok
 maltodextrin (kukorica)
 kén-dioxid (E 220)
kálium-citrát (E 332)
citromsav-monohidrát (E 330)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Felhasználhatóság az első felbontás után

A gyógyszert az üveg első felbontása után 3 hónapon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Fintepla fehér színű, gyerekzáras és biztonsági zárógyűrűs kupakkal ellátott, kartondobozba csomagolt nagysűrűségű polietilén (HDPE) üvegekben kerül kiszerelésre, egy bepattintható, kis sűrűségű polietilén (LDPE) üvegfeltéttel és polipropilén/HDPE orális fecskendőkkel. A felírt adagot a csomagolásban mellékelt orális fecskendő segítségével kell beadni.

Kiszerelések:

60 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.

120 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.

250 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.

360 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az üvegfeltét felszerelése:

Az üveg első felbontásakor az üvegfeltétet be kell nyomni az üvegbe.

Mosson kezet, majd szárítsa meg.

Távolítsa el az üvegfeltét csomagolását.

Helyezze az üveget egy sima, szilárd felületre.

Bontsa fel az üveget.

Erősen tartsa az üveget.

Igazítsa rá az üvegfeltétet az üveg nyitott szájára.

Tenyérével nyomja bele az üvegfeltétet az üvegbe.

Az üvegfeltétnek az üveg tetejével egy szintben kell lennie.

Az üvegfeltétet nem szabad eltávolítani minden egyes használat után.

A kupakot akkor is rá lehet csavarni az üvegre, ha a feltét rajta van.

A fecskendő tisztítása:

Vegye ki a fecskendőből a dugattyút az alkatrészek öblítéséhez.

Minden egyes használat után öblítse át az orális fecskendőt tiszta vízzel, majd hagyja megszáradni.

Öblítse át a fecskendő belsejét és a dugattyút.

A fecskendő és a dugattyú mosogatógépben is mosható.

A fecskendő tisztítása elvégezhető úgy, hogy többször egymás után tiszta vizet szív fel a dugattyúval a fecskendőbe, majd kinyomja a vizet belőle.

A fecskendőnek és a dugattyúnak a következő használat előtt teljesen meg kell száradnia.

Tápszondák

A Fintepla belsőleges oldat a legtöbb enteralis tápszondával kompatibilis.

A tápszonda öblítéséhez töltsen fel az adagolóhoz használt fecskendőt vízzel, majd öblítse át a szondát.

Ezt 3-szor ismételje meg.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 18.

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

vagy

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Fintepla-t az egyes tagállamokban forgalomba hozzák, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formátumáról, valamint az ellenőrzött hozzáférési programról, beleértve a kommunikáció eszközeit, a terjesztés módját és a program bármely egyéb vonatkozását is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Fintepla-t forgalomba hozzák, megvalósul egy **ellenőrzött hozzáférési program** az obes betegek testsúlyának kontrollálása céljából történő, indikáción túli alkalmazás megelőzésére, mivel ebben a populációban az előny-kockázati arány ismerten negatív.

Emellett ellenőrzött hozzáférési programot kell megvalósítani annak ellenőrzése érdekében is, hogy a felíró orvosok részesültek-e tájékoztatásban a Fintepla-val kezelt betegek rendszeres kardiológiai ellenőrzésének szükségességéről a szívbillentyű-betegség és a pulmonalis artériás hypertonia fontos azonosított kockázata miatt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Fintepla-t forgalomba hozzák, a készítményt várhatóan felíró minden egészségügyi szakember tisztában van az ellenőrzött hozzáférési programmal, és megkapta a következőkből álló oktatási csomagot:

- Alkalmazási előírás
- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagnak (**egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak**) ki kell térnie az alábbi kockázatokra:

- Szívbillentyű-betegség
- Pulmonalis hypertonia (PAH)
- Testtömegkontroll céljából történő, indikáción túli alkalmazás

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcsüzeneteket kell tartalmaznia:

- Rövid tájékoztatás a fenfluraminnak és a szívbillentyű-betegség és PAH kockázatai miatti forgalomból való kivonásának előtörténetéről.
- A Dravet-szindróma és a Lennox–Gastaut-szindróma kezelésére használt dózisok alkalmazása során a forgalombahozatalt követően szívbillentyű-betegség és PAH eseteit azonosították.
- Annak hangsúlyozása, hogy a jelenleg engedélyezett javallatot szigorúan be kell tartani, emiatt a gyógyszer ellenőrzött hozzáférés alatt áll, amely a felírás előtt megfelelő információt biztosít az orvosok részére.
- Az orvosok tájékoztatása a Fintepla-ra vonatkozó ellenőrzött hozzáférési program feltételeiről (amelyekről országos szinten történik megegyezés).

- A fenfluraminnal összefüggő szívbillentyű-betegség és a PAH kimutatására, monitorozására és/vagy megfelelő kezelésére vonatkozó utasítások.
- Tanács arra vonatkozóan, hogy a betegeket és gondozóikat ösztönözni kell a hosszú távú biztonságossági adatok gyűjtését célzó fenfluramin regiszterben való részvételre.

A betegeknek és/vagy gondozóiknak szóló oktatóanyagban ki kell fejtenie az alábbi azonosított kockázatokat:

- Szívbillentyű-betegség
- Pulmonalis hypertonia (PAH)

A **betegnek/gondozónak szóló útmutatónak** a következő főbb üzeneteket kell tartalmaznia:

- A rendszeres kardiológiai ellenőrzés (szívultrahang) fontosságára vonatkozó tájékoztatás.
- A fenfluraminnal összefüggő szívbillentyű-betegség és a PAH kimutatására és megfelelő kezelésére vonatkozó ismeretterjesztés.
- Ösztönzés a hosszú távú biztonságossági adatok gyűjtését célzó fenfluramin regiszterben való részvételre.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A hosszú távú biztonságosságra vonatkozó Fintepla regiszter A forgalomba hozatali engedély jogosultjának megfigyeléses regiszter vizsgálatot kell végeznie a fenfluramin rutinszerű gyakorlatban történő alkalmazására vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok gyűjtése céljából, amelynek középpontjában a szívbillentyű-betegségek és a PAH (elsődleges célkitűzés), valamint a fejlődésbeli visszamaradás (másodlagos célkitűzés) fontos azonosított kockázatainak jellemzése és mennyiségi meghatározása áll. Emellett a szívultrahang-vizsgálatok gyakoriságára vonatkozó adatok hozzájárulnak majd a kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának felméréséhez	Végleges jelentés: 2034. 1. negyedév

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**Külső doboz****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fintepla 2,2 mg/ml belsőleges oldat
fenfluramin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,2 mg fenfluramint tartalmaz milliliterenként (2,5 mg fenfluramin-hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: E 215, E 219, Cseresznye ízesítés (glükóz, E 220).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

belsőleges oldat

60 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
120 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
250 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
360 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Az üveg első felbontása után 3 hónapon belül fel kell használni.

Az üveg első felbontásának dátuma __ / __ / ____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1491/001 60 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/002 120 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/003 250 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/004 360 ml-es belsőleges oldat

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fintepla

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fintepla 2,2 mg/ml-es belsőleges oldat
fenfluramin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Milliliterenként 2,2 mg fenfluramint tartalmaz (2,5 mg fenfluramin-hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: E 215, E 219, cseresznye ízesítés (glükóz, E 220).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

belsőleges oldat

60 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
120 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
250 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő
360 ml-es üveg, üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő és 2 db 6 ml-es orális fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Az üveg első felbontása után 3 hónapon belül fel kell használni.

Az üveg első felbontásának dátuma __ / __ / __

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1491/001 60 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/002 120 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/003 250 ml-es belsőleges oldat
EU/1/20/1491/004 360 ml-es belsőleges oldat

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fintepla

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Fintepla 2,2 mg/ml belsőleges oldat fenfluramin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen, Önnél vagy gyermekénél jelentkező mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy az Ön gyermekéhez hasonlóak.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fintepla és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni a Fintepla-t
3. Hogyan kell szedni a Fintepla-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fintepla-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fintepla és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fintepla hatóanyaga a fenfluramin.

A Fintepla-t rohamok kiegészítő kezeléseként alkalmazzák 2 éves és idősebb betegeknél, akik az epilepszia egy típusában, az úgynevezett Dravet-szindrómában vagy a Lennox–Gastaut nevű szindrómában szenvednek. A gyógyszer segíthet a rohamok számának és súlyosságának csökkentésében.

A Fintepla hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Vélhetően az agyban egy természetes módon megtalálható anyag, az úgynevezett szerotonin és a szigma-1-receptor működésének fokozásán keresztül fejti ki hatását, ami csökkentheti a rohamokat.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni szedni a Fintepla-t

Ne alkalmazza a Fintepla:

- ha Ön vagy a gyermeke allergiás a fenfluraminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire;
- ha Ön vagy gyermeke olyan szívbetegségben szenved, mint a billentyűbetegség vagy a tüdő ereiben fennálló magas vérnyomás (pulmonális hipertónia)
- ha Ön vagy gyermeke monoamin-oxidáz gátlónak nevezett gyógyszert szedett az elmúlt 2 hét során.

Ne szedje a Fintepla-t, ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél. Amennyiben nem biztos ebben, a Fintepla bevétele előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fintepla szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Ön vagy gyermeke zöldhályogban (glaukómában) szenved
- Önnek vagy gyermekének voltak már onkórótosító vagy öngyilkos gondolatai
- Ön vagy gyermeke egy ciproheptadinnak nevezett gyógyszert szed, amelyet az allergia kezelésére vagy az étvágy javítására alkalmaznak.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre vagy gyermekére (vagy nem biztos benne), forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez, mielőtt bevinné a Fintepla-t.

Vizsgálatok és ellenőrzések

Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdene szedni a Fintepla-t, orvosának szívultrahang-vizsgálattal ellenőriznie kell a szív állapotát. Az orvos ellenőrizni fogja, megfelelően működnek-e a szív billentyűi, valamint hogy nem túl magas-e a vérnyomás a szívet és a tüdőt összekötő erekben. Miután Ön vagy gyermeke elkezdi szedni a Fintepla-t, a kezelés első 2 évében 6 havonta, majd azt követően évente egyszer szívultrahang-vizsgálatot fognak végezni. Ha a Fintepla-kezelést leállítják, Önnek vagy gyermekének az utolsó adag bevitelét követően 3–6 hónappal szívultrahang-vizsgálaton kell átesnie.

Orvosának emellett ellenőriznie kell az Ön testsúlyát a Fintepla-kezelés előtt és alatt, mivel a Fintepla testsúlycsökkenést okozhat.

Szerotonin-szindróma

A Fintepla szedése előtt közölje orvosával, ha Ön vagy gyermeke olyan gyógyszereket szed, amelyek növelhetik a szerotonin szintjét az agyban. Erre amiatt van szükség, mivel az ilyen gyógyszerek és a Fintepla együttes szedése szerotonin-szindrómát idézhet elő, ami életveszélyes állapot. A szerotonin szintjét növelni képes gyógyszerek többek között a következők:

- triptánok (mint pl. szumatriptán) – migrén ellen alkalmazott szerek
- MAO-gátló gyógyszerek – depresszió ellen alkalmazott szerek
- SSRI vagy SNRI gyógyszerek – depresszió és szorongás ellen alkalmazott szerek.

Fordítson figyelmet a szerotonin-szindróma jeleire, amelyek többek között a következők:

- izgatott állapot, olyan dolgok látása, melyek nincsenek ott (hallucinációk), vagy ájulás
- szív- és keringési rendellenességek, például szapora szívverés, fel-le ingadozó vérnyomás, magas testhőmérséklet, verejtékezés
- izomrángások és a mozgáskoordináció hiánya
- hányinger, hányás és hasmenés.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha a fenti súlyos mellékhatások valamelyikét észleli.

Egyéb gyógyszerek és a Fintepla

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ennek oka, hogy a Fintepla hatással lehet néhány más gyógyszer működésére. Más gyógyszerek is befolyásolhatják a Fintepla működését.

A Fintepla álmoságot okozhat Önnél vagy gyermekénél. Az álmoság fokozottan fennállhat Önnél vagy gyermekénél a Fintepla-val egy időben bevett egyéb gyógyszerek, például depresszió elleni szerek vagy alkohol esetén.

Különösen fontos, hogy feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedte, valamint szedni tervezi a következő gyógyszereket:

- stiripentol, egy epilepszia elleni gyógyszer, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy csökkenteni kell az Ön Fintepla-adagját
- triptánok, MAO-gátló, SNRI vagy SSRI gyógyszerek – lásd fent, a „Szerotonin-szindróma” című részben
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbitál és egyéb barbiturátok, fenitoin, vagy efavirenz, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy növelni kell a Fintepla-adagját.

Emellett beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön vagy gyermeke dohányzik, mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy a Fintepla adagját növelni kell.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön vagy gyermeke terhes, illetve ha fennáll Önnél vagy gyermekénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne vagy szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beszéljen kezelőorvosával a vezetésről és a gépek kezeléséről, illetve ha Ön vagy gyermeke olyan sporttevékenységet végez, mint például a kerékpározás, mivel a gyógyszer bevitelét követően Ön vagy gyermeke álmoságot tapasztalhat.

A Fintepla nátrium-etil-p-hidroxibenzoátot (E 215-öt) és nátrium-metil-p-hidroxibenzoátot (E 219-et) tartalmaz

Ez allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg később jelentkeznek).

A Fintepla kén-dioxidot (E 220-at) tartalmaz

Ez ritka esetekben túlérzékenységi reakciókat és hörgőgörcsöt okozhat.

A Fintepla glükózt tartalmaz

Ez fogkárosodást okozhat.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt beszedi ezt a gyógyszert.

A Fintepla nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 12 milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Fintepla-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az alábbi képlet segítségével kiszámítja az adag mennyiségét a maximális ajánlott adagig:

Testtömeg (kg) × testtömeg alapú adag (mg/ttkg) ÷ 2,2 mg/ml = **naponta kétszer** alkalmazandó adag (ml)

A kiszámított adagot a skálán hozzá legközelebb eső jelölésig kell kerekíteni.

Az alábbi táblázat kizárólag a kiszámított adagtérfogat ellenőrzésére szolgál. Az 1. táblázat **nem helyettesíti** a fajlagos adagtérfogat kiszámítására vonatkozó követelményt.

1. táblázat: Az adag térfogat-tartománya ml-ben a számítás ellenőrzéséhez

	Adagolás egyidejűleg alkalmazott stiripentol nélkül*			Adagolás egyidejűleg alkalmazott stiripentol mellett**	
Testtömeg-kategória	Kezdő adag	7–13. nap	14. nap és utána	Kezdő adag	7. nap és utána
	0,1 mg/ttkg naponta kétszer	0,2 mg/ttkg naponta kétszer	0,35 mg/ttkg naponta kétszer	0,1 mg/ttkg naponta kétszer	0,2 mg/ttkg naponta kétszer
3–5 kg	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml	0,5–0,8 ml	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml
5–7 kg	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml	0,8–1,2 ml	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml
7–10 kg	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml	1,2–1,6 ml	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml
10–15 kg	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml	1,6–2,4 ml	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml
15–20 kg	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml	2,4–3,2 ml	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml
20–30 kg	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml	3,2–4,8 ml	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml
30–38 kg	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml	4,8–6 ml (maximális adag)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (maximális adag)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (maximális adag)
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (maximális adag)	2–2,5 ml	4 ml (maximális adag)
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (maximális adag)	6 ml (maximális adag)	2,5–3 ml	4 ml (maximális adag)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (maximális adag)	6 ml (maximális adag)	3–4 ml (maximális adag)	4 ml (maximális adag)
86–130 kg	4–6 ml (maximális adag)	6 ml (maximális adag)	6 ml (maximális adag)	4 ml (maximális adag)	4 ml (maximális adag)

*Egyidejűleg alkalmazott stiripentol nélkül: A napi kétszeri 13 mg maximális adag napi kétszer 6 ml-nek felel meg.

**Egyidejűleg alkalmazott stiripentol mellett: A napi kétszeri 8,6 mg maximális adag napi kétszer 4 ml-nek felel meg.

A készítmény ajánlott adagja

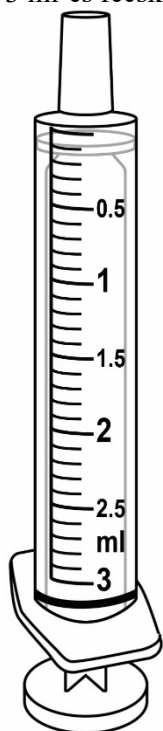
- Önnek meg fogják mondani, hány milliliter (ml) gyógyszert vegyen be adagonként.
- A gyógyszer naponta kétszer kell bevennie.
- Kezelőorvosa kezdetben kis adagot fog előírni Önnek vagy gyermekének. Ez később fokozatosan növelhető attól függően, mennyire jól hat a gyógyszer, illetve milyen hatással van Önre vagy gyermekére.
- A legnagyobb bevehető mennyiség naponta kétszer 6 ml.
- Ha Ön stiripentolt szed, a legnagyobb bevehető mennyiség naponta kétszer 4 ml.
- Ne vegyen be az előírtnál nagyobb adagot, mivel ez súlyos mellékhatásokat okozhat.

A gyógyszer alkalmazása

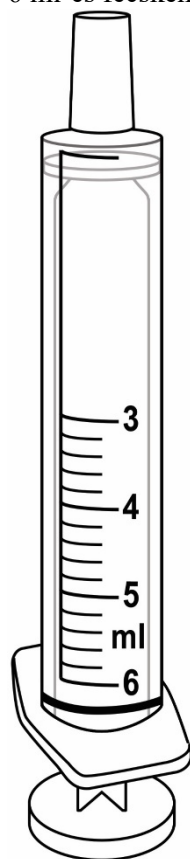
- A gyógyszer szájon át alkalmazandó.
- A gyógyszert beveheti étkezés közben és az étkezések között is.

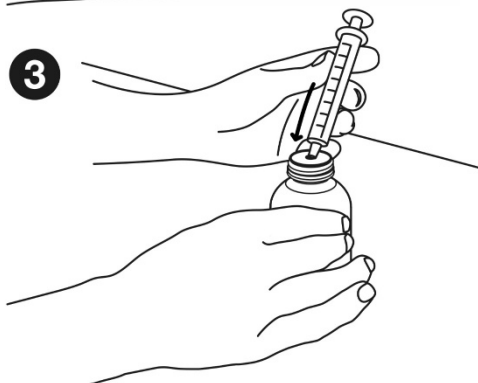
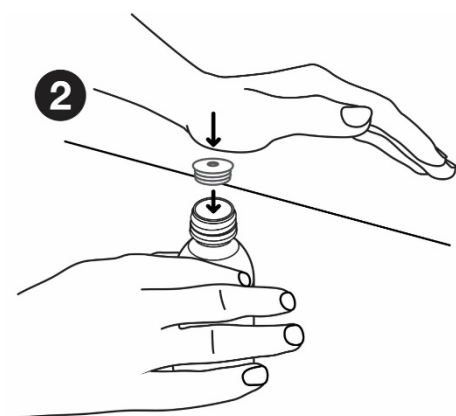
- A Fintepla belsőleges oldat összeegyeztethető a ketogén étrenddel.
- A gyógyszer folyadék formájú. Az adag kiméréséhez használja a mellékelt szájfecskendőket az alábbi utasítás szerint.
- Legfeljebb 3,0 ml-es adag esetén használja a zöld színű, 3 ml-es fecskendőt.
- 3,2 ml és 6,0 ml közötti adag esetén használja a lila színű, 6 ml-es fecskendőt.
- A Fintepla belsőleges oldat a legtöbb enterális tápszondával kompatibilis.
- A tápszonda öblítéséhez töltsse fel az adagoláshoz használt fecskendőt vízzel, majd öblítse át a szondát. Ezt 3-szor ismételje meg.

3 ml-es fecskendő – zöld



6 ml-es fecskendő – lila





Írja fel a dobozra az üveg első felbontásának dátumát.

Amikor először felbontja az üveget, rá kell erősítenie az üvegfeltétet. Az alábbi utasításokból megtudhatja, hogyan kell az üvegre erősítenie az üvegfeltétet.

Az üvegfeltét felszerelése:

Az üveg első felbontásakor az üvegfeltétet be kell nyomni az üvegbe.

Mosson kezet, majd szárítsa meg.

Távolítsa el az üvegfeltétet a csomagolásából.

Helyezze az üveget egy sima, szilárd felületre.

Bontsa fel az üveget.

Tartsa erősen az üveget.

Igazítsa az üvegfeltétet az üveg nyitott szájára.

Tenyérével nyomja az üvegfeltétet az üvegbe, amíg a feltét szintbe nem kerül az üveg szájával.

A gyógyszer alkalmazását követően hagyja az üvegfeltétet az üvegen.

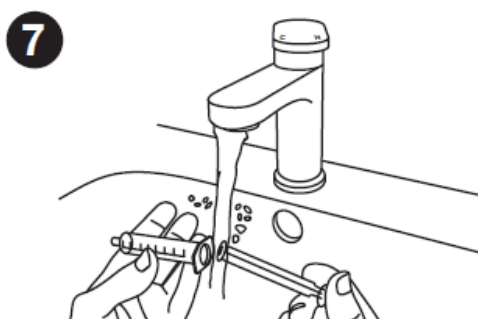
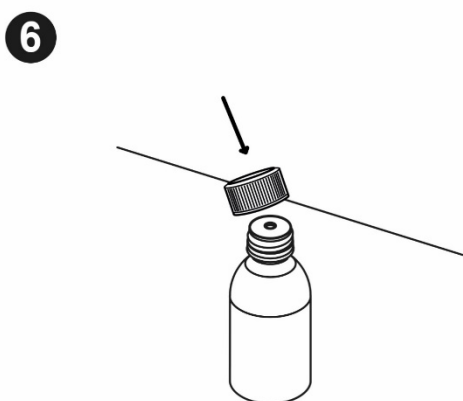
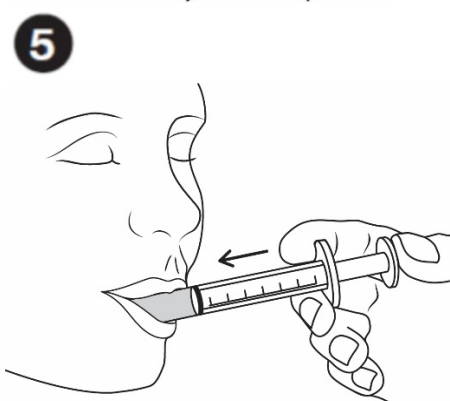
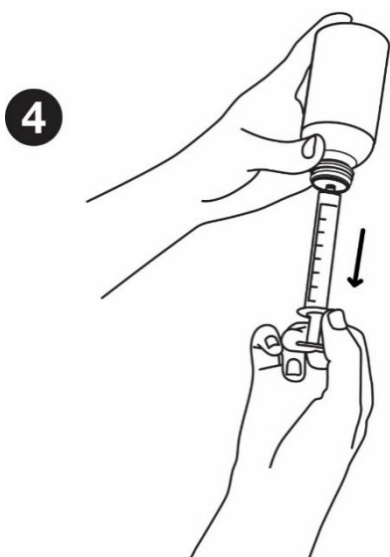
A kupakot úgy csavarja vissza az üvegre, hogy benne hagyja az üvegfeltétet.

A gyógyszer bevétele:

Mielőtt kiméri az adagot, ellenőrizze, hogy a dugattyú teljes mértékben be van-e nyomva az orális fecskendőbe.

Tartsa erősen a gyógyszeres üveget egy szilárd, sima felületen.

Nyomja bele az orális fecskendő csúcsát az üvegfeltétbe akadásig.



Egyszerre fogva az orális fecskendőt és az üveget fordítsa azokat fejjel lefelé.
Lassan húzza vissza a dugattyút a megfelelő adag felszívásához.
Egyszerre fogva az orális fecskendőt és az üveget, fordítsa azokat vissza.
Az üveget szilárdan tartva finoman húzza ki az orális fecskendőt a csatlakoztató feltétből.

Helyezze az orális fecskendő csúcsát a beteg szájába, az arc belső oldalához.
Finoman tolja előre a dugattyút a teljesen benyomott állapotig. A fecskendő csúcsában kis mennyiségű gyógyszer fog maradni. Ez teljesen normális.
Ne fecskendezze a gyógyszert hátra a torokra, mivel ez fulladást okozhat.

Helyezze vissza a kupakot az üvegre és csavarja rá ütközésig.
Az üvegfeltétet mindig hagyja rajta az üvegen.

A fecskendő tisztítása:

Minden egyes használat után öblítse át az orális fecskendőt tiszta vízzel, majd hagyja megszáradni.
Öblítse át a fecskendő belsejét és a dugattyút.
A fecskendő tisztítása elvégezhető úgy, hogy többször egymás után tiszta vizet szív fel a dugattyúval a fecskendőbe, majd kinyomja a vizet belőle.
Az is megfelelő, ha kiveszi a fecskendőből a dugattyút, és átöblíti az alkatrészeket.
A fecskendő és a dugattyú mosogatógépben is biztonságosan mosható.
A fecskendőnek és a dugattyúnak a következő használat előtt teljesen meg kell száradnia.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Fintepla-t vett be

Beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal keressen fel egy kórházat. Vigye magával a gyógyszer üvegét. A következő hatások fordulhatnak elő: izgatott állapot, álmoság vagy zavartság, arcpír vagy melegezés, hidegrázás és verejtékezés.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejti bevenni a Fintepla-t

- Vegye be a gyógyszert, amint eszébe jut. Azonban ha már közel a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Fintepla szedését

Ne hagyja abba a Fintepla szedését anélkül, hogy megbeszélné ezt kezelőorvosával. Ha kezelőorvosa úgy dönt, leállítja a gyógyszer szedését, meg fogja kérni Önt vagy gyermekét, hogy lassan csökkentse a naponta bevett adagot. Az adag lassú csökkentésével mérsékelhető a rohamok és a status epilepticus kialakulásának kockázata.

A Fintepla utolsó adagjának bevétele után 3–6 hónappal Önnek vagy gyermekének szívultrahang-vizsgálaton kell átesnie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1-et érinthet

- csökkent étvágy
- aluszékonyág
- hasmenés
- fáradtság, álmoság vagy gyengeség

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- hörghurut
- rendellenes viselkedés
- gyors hangulatváltozások
- agresszió
- nyugtalanság
- álmatlanság
- a kéz, a karok vagy a lábak remegése
- nehézségek a mozgáskoordinációval, a járással és az egyensúllyal
- csökkent izomtónus
- görcsrohamok
- hosszú ideig tartó görcsrohamok (*status epilepticus*)
- bágyadság (letargia)
- fogyás
- székrekedés
- túlzott nyáleválasztás
- hányás
- bőrkiütés
- alacsony vércukorszint
- emelkedett prolaktinszint a vérben

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- irritabilitás
- szerotonin-szindróma
- magas vérnyomás a tüdő artériáiban (pulmonális artériás hipertónia)
- szívbillentyű-betegség

Ha a fenti mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fintepla-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A doboz és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő („EXP:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!
- Az üveg első felbontása után 3 hónapon belül fel kell használni.
- A fecskendőt minden használat után mossa el.
- Ha elvesztette a fecskendőt vagy az sérült, vagy ha nem tudja elolvasni az adagok jelölését a fecskendőn, használja a csomagolásban mellékelt másik fecskendőt, vagy beszéljen gyógyszerészével.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fintepla?

A gyógyszer hatóanyaga a fenfluramin. A gyógyszer milliliterenként 2,2 mg fenfluramint tartalmaz (2,5 mg fenfluramin-hidroklorid formájában).

Egyéb összetevők:

- nátrium-etil-parahidroxibenzoát (E 215)
- nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E 219)
- szukralóz (E 955)
- hidroxietil-cellulóz (E 1525)
- mononátrium-foszfát (E 339)
- dinátrium-foszfát (E 339)
- cseresznye ízesítésű por:
 - akác (E 414)
 - glükóz (kukorica)
 - etil-benzoát
 - természetes aromák
 - természetes aromaanyagok
 - aromaanyagok
 - maltodextrin (kukorica)
 - kén-dioxid (E 220)
- kálium-citrát (E 332)

- citromsav-monohidrát (E 330)
- injekcióhoz való víz

Milyen a Fintepla külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Fintepla belsőleges oldat átlátszó, színtelen, cseresznye ízű, enyhén nyúlós folyadék.
- Az oldat fehér színű, gyermekbiztonsági záras és biztonsági zárógyűrűs kupakkal kerül forgalomba.
- Minden doboz a következők egyikét tartalmazza:
 - 60 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.
 - 120 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.
 - 250 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.
 - 360 ml belsőleges oldatot tartalmazó üveg, egy üvegfeltét, 2 db 3 ml-es orális fecskendő 0,1 ml-es beosztással, és 2 db 6 ml-es fecskendő 0,2 ml-es beosztással.
- Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

vagy

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

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

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./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

Deutschland

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

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

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

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 05 63 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.