

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fintepla 2.2 mg/ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 2.2 mg ta' fenfluramine (bħala 2.5 mg ta' fenfluramine hydrochloride).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Glucose (maize): 0.627 mg/ml

Sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215): 0.23 mg/ml

Sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219): 2.3 mg/ml

Sulfur dioxide (E 220): 0.000009 mg/ml

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Likwidu ċar, bla kulur, kemxejn viskuż, b'pH ta' 5.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fintepla huwa indikat għat-trattament ta' aċċessjonijiet assoċjati mas-sindrome ta' Dravet u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut bħala zieda mat-terapija għal mediċini antiepilettiċi oħra għal pazjenti minn età ta' sentejn 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Fintepla għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba esperjenzati fit-trattament tal-epilessija.

Fintepla jiġi preskritt u jingħata skont il-programm ta' aċċess ikkontrollat ta' Fintepla (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Tfal li għandhom sentejn u aktar u adulti

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għas-sindrome ta' Dravet (DS) u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut (LGS)

	Minghajr stiripentol konkomitanti*		Bi stiripentol konkomitanti (pazjenti b'DS biss)	
	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż⁺⁺	Doża massima ta' kuljum rakkomandata	Dożaġġ ibbażat fuq il-piż⁺⁺	Doża massima ta' kuljum rakkomandata
Jum 0 (Doża tal-bidu) +	0.1 mg/kg li tittiehed darbtejn kuljum	26 mg (13 mg darbtejn kuljum, jiġifieri 6.0 mL darbtejn kuljum)	0.1 mg/kg li tittiehed darbtejn kuljum	17 mg (8.6 mg darbtejn kuljum, jiġifieri 4.0 mL darbtejn kuljum)
Jum 7	0.2 mg/kg darbtejn kuljum		Doża ta' manteniment 0.2 mg/kg darbtejn kuljum	
Jum 14**	0.35 mg/kg darbtejn kuljum		Mhux applikabbli	

*Għal pazjenti li mhux jiehdu stripentol konkomitanti li jehtieġu titrazzjoni aktar mgħaġġla, id-doża tista' tiżdied kull 4 ijiem.

+Għal pazjenti bis-sindrome ta' Dravet, id-dożaġġ jista' jiżdied abbażi tar-rispons kliniku għad-doża massima rakkomandata, skont kif mehtieġ.

**Għal pazjenti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut, id-dożaġġ għandu jiżdied skont kif jiġi ttollerat għad-doża ta' manteniment rakkomandata (jiġifieri, Jum 14)

⁺⁺Biex tikkalkula l-volum tad-doża sad-doża massima rakkomandata, trid tuża l-formula:

$$\text{Piż (kg)} \times \text{Dożaġġ ibbażat fuq il-piż (mg/kg)} \div 2.2 \text{ mg/mL} = \text{doża ta' mL li għandha tittiehed darbtejn kuljum}$$

Id-doża kkalkulata għandha tiġi aġġustata għall-eqreb żieda gradwata.

Jekk id-doża kkalkulata hija ta' 3 ml jew inqas, għandha tintuża s-siringa stampata ħadra ta' 3 ml.
Jekk id-doża kkalkulata tkun aktar minn 3 ml, għandha tintuża s-siringa stampata vjola ta' 6 ml.

It-tabella t'hawn taht trid tintuża biss bhala verifika tal-volum tad-doża kkalkulat. Tabella 2 **ma tissostitwixxi** il-htieġa li tikkalkula l-volum tad-doża speċifiku.

Tabella 2: Firxa tal-volumi tad-doża f'mL għall-verifika tal-kalkolu

	Dożaġġ minghajr STP konkomitanti*			Dożaġġ b'STP konkomitanti**	
Kategorija tal-piż	Doża tal-bidu	Jum 7-13	Jum 14 u 'l quddiem	Doża tal-bidu	Jum 7 u 'l quddiem
	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum	0.35 mg/kg darbtejn kuljum	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum
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 (doża massima)	1.4-1.8 mL	2.8-3.5 mL
38-43 kg	1.8-2 mL	3.5-4 mL	6 mL (doża massima)	1.8-2 mL	3.5-4 mL (doża massima)
43-55 kg	2-2.5 mL	4-5 mL	6 mL (doża massima)	2-2.5 mL	4 mL (doża massima)
55-65 kg	2.5-3 mL	5-6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	2.5-3 mL	4 mL (doża massima)

	Dożaġġ minghajr STP konkomitanti*			Dożaġġ b'STP konkomitanti**	
Kategorija tal-piż	Doża tal-bidu	Jum 7-13	Jum 14 u 'l quddiem	Doża tal-bidu	Jum 7 u 'l quddiem
	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum	0.35 mg/kg darbtejn kuljum	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum
65-86 kg	3-4 mL	6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	3-4 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)
86-130 kg	4-6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)

*Minghajr STP konkomitanti: Id-doża massima hija 13 mg darbtejn kuljum li tikkorrispondi għal 6 mL darbtejn kuljum.

**B'STP konkomitanti: Id-doża massima hija 8.6 mg darbtejn kuljum li tikkorrispondi għal 4 mL darbtejn kuljum.

Twaqqif tat-trattament

Meta jitwaqqaf it-trattament, id-doża għandha titnaqqas ftit ftit. Għandu jiġi evitat it-twaqqif f'daqqa meta jkun possibbli biex jitnaqqas ir-riskju ta' zieda fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet u l-status epilepticus. Għandha ssir ekokardjogramma finali 3-6 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'fenfluramine.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ġeneralment, l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta Fintepla jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa sever, madankollu, tista' tiġi kkunsidrata titrazzjoni aktar bil-mod. Jekk jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża. (ara sezzjoni 5.2)

Fintepla ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. Mhux magħruf jekk fenfluramine jew il-metabolit attiv tiegħu, norfenfluramine, jistax jiġi dijalizzat.

M'hemm l-ebda *data* klinika speċifika dwar l-użu ta' Fintepla ma' stiripentol f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk Fintepla mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi ttrattati bi stiripentol.

Indeboliment tal-fwied

Ġeneralment, l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta Fintepla jingħata minghajr stiripentol konkomitanti lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat (Child-Pugh Klassi A u B).

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh C) li ma rċevewx stiripentol konkomitanti, id-dożaġġ massimu għal dawn il-pazjenti huwa 0.2 mg/kg darbtejn kuljum, u d-doża massima ta' kuljum hija 17 mg.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' Fintepla ma' stiripentol f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Titrazzjoni aktar bil-mod tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Jekk jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar l-użu ta' Fintepla ma' stiripentol f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-funzjoni tal-fwied. Għalhekk Fintepla mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-funzjoni tal-fwied ittrattati bi stiripentol.

Anzjani

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Fintepla f'pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Fintepla fit-tfal li għandhom età ta' inqas minn sentejn ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Fintepla għandu jingħata mill-ħalq.

Fintepla jista' jittiehed kemm mal-ikel kif ukoll wahdu.

Fintepla huwa kompatibbli ma' tubi tat-tmiġ gastrici u nażogastrici kummerċjalment disponibbli (ara sezzjoni 6.6).

Fintepla fih ammont limitat ħafna ta' karboidrati diġestibbli u huwa kompatibbli ma' dieta ketogenika.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Mard tal-qalb valvulari aortiku jew mitrali.

Ipertensjoni arterjali pulmonari.

Fi żmien 14-il jum mill-ghoti tal-inibituri ta' monoamine oxidase minħabba żieda fir-riskju tas-sindrome tas-serotonina.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mard tal-qalb valvulari aortiku jew mitrali u ipertensjoni arterjali pulmonari

Minħabba l-każijiet irrapportati ta' mard tal-qalb valvulari u ipertensjoni arterjali pulmonari li setgħu ġew ikkawżati minn fenfluramine b'dożi oghla użati biex tiġi ttrattata l-obeżità fl-adulti, għandu jsir monitoraġġ kardijaku permezz ta' ekokardjografija. Pazjenti b'mard tal-qalb valvulari jew ipertensjoni arterjali pulmonari kienu esklużi mill-istudji kliniċi kkontrollati ta' fenfluramine għat-trattament tas-sindrome ta' Dravet u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut. La ipertensjoni arterjali pulmonari u lanqas marda tal-qalb valvulari ma ġew osservati matul dawn l-istudji. Madankollu, *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq turi li dawn jistgħu jseħħu wkoll b'dożi użati għat-trattament tas-sindrome ta' Dravet u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut (ara sezzjoni 4.8).

Qabel ma jinbeda t-trattament, il-pazjenti għandha ssir ilhom ekokardjogramma biex tiġi stabbilita linja bażi qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.3) u biex jiġi eskluż kwalunkwe mard tal-qalb valvulari jew ipertensjoni pulmonari preeżistenti.

Il-monitoraġġ tal-ekokardjogramma għandu jsir kull 6 xhur għall-ewwel sentejn u kull sena wara dan. Ladarba t-trattament jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, għandha ssir ekokardjogramma finali 3-6 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'fenfluramine.

Jekk ekokardjogramma tindika bidliet valvulari patoloġiċi, għandha tiġi kkunsidrata ekokardjogramma ta' segwitu fi żmien aktar bikri sabiex jiġi evalwat jekk l-anormalità hijiex persistenti. Jekk jiġu osservati anormalitajiet patoloġiċi fuq l-ekokardjogramma, huwa rakkomandat li jiġi evalwat il-benefiċċju meta mqabbel mar-riskju li jitkompla t-trattament b'fenfluramine mal-preskrivent, il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent u l-kardjologu.

Jekk it-trattament jitwaqqaf minħabba mard tal-qalb valvulari aortiku jew mitrali, għandu jiġi pprovdut monitoraġġ u segwitu xieraq skont il-linji gwida lokali għat-trattament ta' mard tal-qalb valvulari aortiku jew mitrali.

Jekk is-sejbiet tal-ekokardjogramma jissuġġerixxu ipertensjoni arterjali pulmonari, għandha titwettaq ekokardjogramma ripetuta mill-aktar fis possibbli u fi żmien 3 xhur sabiex dawn is-sejbiet jiġu kkonfermati. Jekk is-sejba tal-ekokardjogramma tiġi kkonfermata li tissuġġerixxi probabbiltà mizjuda ta' ipertensjoni arterjali pulmonari definita bħala "probabbiltà intermedja" skont il-linji gwida tas-Socjetà Ewropea tal-Kardjologija (ESC) u tas-Socjetà Ewropea Respiratorja (ERS), għandha twassal għal evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju tat-tkomplija ta' Fintepla mill-preskrivent, il-persuna li tiegħu hsieb il-pazjent u l-kardjologu. Jekk is-sejba tal-ekokardjogramma, wara l-konferma,

tissuġġerixxi probabbiltà għolja ta' ipertensjoni arterjali pulmonari, kif definit mil-linji gwida tal-ESC u l-ERS, huwa rakkomandat li t-trattament b'fenfluramine jitwaqqaf.

Tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż

Fenfluramine jista' jikkawża tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm effett addittiv fuq it-tnaqqis fl-aptit meta fenfluramine jiġi kkombinat ma' mediċini antiepilettiċi oħra, pereżempju stiripentol. It-tnaqqis fil-piż jidher li huwa relatat mad-doża. Il-biċċa l-kbira tal-individwi reġġu kisbu zieda fil-piż maż-żmien waqt li komplew it-trattament. Il-piż tal-pazjent għandu jiġi monitorjat. Għandha ssir evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju qabel jinbeda t-trattament b'fenfluramine f'pazjenti bi storja medika ta' anoressija nervosa jew bulimia nervosa.

Programm ta' aċċess ikkontrollat ta' Fintepla

Inħoloq programm ta' aċċess ikkontrollat sabiex 1) jipprevjeni l-użu mhux skont it-tikketta fil-ġestjoni tal-piż f'pazjenti obeżi u 2) jikkonferma li t-tobba li jippreskrivu l-mediċina ġew infurmati dwar il-ħtieġa ta' monitoraġġ kardjaku perijodiku f'pazjenti li jieħdu Fintepla.

Nġhas

Fenfluramine jista' jikkawża n-nġhas.

Dipressanti tas-sistema nervuża ċentrali oħra, inkluż l-alkoħol, jistgħu jżidu l-effett tan-nġhas ta' fenfluramine (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.7).

Imġiba u ħsibijiet ta' suwiċidju

Ġew irrapportati mġiba u ħsibijiet ta' suwiċidju f'pazjenti ttrattati b'mediċini antiepilettiċi f'diversi indikazzjonijiet. Metaanalizi ta' provi randomizzati kkontrollati bi placebo b'mediċini antiepilettiċi li ma kinux jinkludu fenfluramine uriet zieda żgħira fir-riskju ta' mġiba u ħsibijiet ta' suwiċidju. Il-mekkaniżmu ta' dan ir-riskju mhuwiex magħruf u d-data disponibbli ma teskludix il-possibbiltà ta' riskju miżjud għal fenfluramine. Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsieb il-pazjent għandhom jiġu avżati biex jieħdu parir mediku jekk jitfaċċaw xi sinjali ta' mġiba jew ħsibijiet ta' suwiċidju.

Sindrome tas-serotonina

Bħal ma jiġri bi prodotti mediċinali serotonerġiċi oħra, is-sindrome tas-serotonina, kundizzjoni li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, jista' jsehh bit-trattament ta' fenfluramine, b'mod partikolari bl-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali serotonerġiċi oħra (inklużi SSRIs, SNRIs, antidipressanti triċikliċi, jew triptani); bi prodotti mediċinali li jindebolixxu l-metaboliżmu tas-serotonina bħal MAOIs; jew b'antipsikotiċi li jistgħu jaffettwaw is-sistemi tan-newrotrażmetturi serotonerġiċi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Is-sintomi tas-sindrome tas-serotonina jistgħu jinkludu bidliet fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, alluċinazzjonijiet, koma), instabilità awtonomika (eż. takikardija, pressjoni tad-demmi labili, ipertermja), aberrazzjonijiet newromuskolari (eż. iperriflessija, inkoordinazzjoni), u/jew sintomi gastrointestinali (eż. dardir, rimettar, dijarea).

Jekk ikun ġustifikat klinikament it-trattament konkomitanti bi fenfluramine u prodotti mediċinali serotonerġiċi oħra li jistgħu jaffettwaw is-sistemi serotonerġiċi, hija rakkomandata osservazzjoni bir-reqqa tal-pazjent, b'mod partikolari waqt il-bidu tat-trattament u židiet fid-doża. Jekk hemm suspett ta' sindrome tas-serotonina, għandu jitqies tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-terapija b'Fintepla u/jew prodotti mediċinali serotonerġiċi oħra.

Żieda fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet

Tista' ssehh żieda klinikament rilevanti fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet matul il-trattament bi fenfluramine, li tista' tehtieg aġġustament fid-doża ta' fenfluramine u/jew mediċini antiepilettiċi konkomitanti, jew it-twaqqif ta' fenfluramine, jekk il-benefiċċju u r-riskju jkun negattiv.

Cyproheptadine

Cyproheptadine huwa antagonista qawwi tar-riċettur tas-serotonina u għaldaqstant jista' jnaqqas l-effikaċja ta' fenfluramine. Jekk cyproheptadine jiġi miżjud mat-trattament bi fenfluramine, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal aggravar tal-aċċessjonijiet. Jekk it-trattament bi fenfluramine jinbeda f'pazjent li jkun qed jiehu cyproheptadine, l-effikaċja ta' fenfluramine tista' titnaqqas.

Glawkoma

Fenfluramine jista' jikkawża midrijażi u jista' jippreċipita glawkoma b'angolu dejjaq. Waqqaf it-terapija f'pazjenti bi tnaqqis akut fl-akutezza viżiva. Ikkunsidra t-twaqqif jekk ikun hemm uġiġh okulari u ma tistax tiġi determinata kawża oħra.

Effett ta' indutturi ta' CYP1A2 u CYP2B6

L-ġhoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP1A2 jew indutturi ta' CYP2B6 inaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' fenfluramine fil-plażma, li jista' jibaxxi l-effikaċja ta' fenfluramine (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-ġhoti ta' induttur qawwi ta' CYP1A2 jew CYP2B6 flimkien ma' fenfluramine jitqies mehtieg, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal effikaċja mnaqqsa u tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' fenfluramine sakemm ma taqbiżx id-doppju tad-doża massima ta' kuljum (52 mg/jum) (ara sezzjoni 4.2). Jekk induttur qawwi ta' CYP1A2 jew CYP2B6 jitwaqqaf waqt it-trattament ta' manteniment b'fenfluramine, ikkunsidra t-tnaqqis gradwali tad-dożaġġ ta' fenfluramine għad-doża mogħtija qabel ma nbeda l-induttur (ara sezzjoni 4.2).

Effetti ta' inibituri ta' CYP1A2 jew CYP2D6

Il-bidu ta' trattament konkomitanti b'inibitur qawwi ta' CYP1A2 jew CYP2D6 jista' jirriżulta f'esponiment oġhla u, għalhekk, avvenimenti avversi għandhom jiġu mmonitorjati, u jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża f'xi pazjenti.

L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' fluvoxamine (inibitur qawwi ta' CYP1A2) fi stat fiss (50 mg darba kuljum) f'voluntiera f'saħħithom żied l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine bi proporzjon ta' 2.1 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.2 darbiet, u naqqas l-AUC_{0-t} ta' norfenfluramine bi proporzjon ta' 1.3 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.4 darbiet, meta mqabbel ma' fenfluramine mogħti waħdu.

L-ġhoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' paroxetine (inibitur qawwi ta' CYP2D6) fi stat fiss (30 mg darba kuljum) f'voluntiera f'saħħithom żied l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine bi proporzjon ta' 1.8 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.1 darbiet, u naqqas l-AUC_{0-t} ta' norfenfluramine bi proporzjon ta' 1.2 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.3 darbiet, meta mqabbel ma' fenfluramine mogħti waħdu.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215) u sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Dan fih ukoll sulfur dioxide (E 220) li f'każijiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet severi ta' ipersensittività u bronkospazmu.

Pazjenti b'malassorbiment rari ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża massima ta' kuljum ta' 12 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali fih glucose li jista' jagħmel ħsara lis-snien.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-interazzjonijiet farmakodinamiċi ma' dipressanti tas-sistema nervuża ċentrali ohra jżidu r-riskju ta' depressjoni aggravata tas-sistema nervuża ċentrali. Eżempji ta' dipressanti bħal dawn huma prodotti mediċinali serotonergici ohra (li jinkludu SSRIs, SNRIs, antidipressanti triċikliċi, jew triptani); prodotti mediċinali li jindebolixxu l-metaboliżmu tas-serotonina bħal MAOIs; jew antipsikotiċi li jistgħu jaffettwaw is-sistemi tan-newrotrażmettituri serotonergici (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Studji kliniċi

Effett ta' stiripentol fi stat fiss flimkien ma' clobazam u/jew valproate fuq fenfluramine

Fi stat fiss fl-istudji tal-Fażi 3, l-ghoti flimkien ta' 0.2 mg/kg darbtejn kuljum (0.4 mg/kg/jum), massimu ta' 17 mg/jum, fenfluramine b'reġim ta' mediċina antiepilettika standard ta' stiripentol flimkien ma' clobazam u/jew valproate, irriżulta f'żieda ta' 130 % fl-AUC₀₋₂₄ ta' fenfluramine u tnaqqis ta' 60 % fl-AUC₀₋₂₄ ta' norfenfluramine, meta mqabbel ma' 0.35 mg/kg darbtejn kuljum (0.7 mg/kg/jum), massimu ta' 26 mg/jum, fenfluramine mingħajr stiripentol (ara sezzjoni 4.2).

Effett ta' cannabidiol fi stat fiss fuq fenfluramine

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' doži ripetuti ta' cannabidiol żied l-AUC_{0-INF} ta' fenfluramine b'59 % u s-C_{max} b'10 %, u naqqas l-AUC_{0-INF} ta' norfenfluramine bi 22 % u s-C_{max} bi 33 %, meta mqabbel ma' fenfluramine mogħti waħdu. L-ghoti ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine, ma' doži ripetuti ta' cannabidiol, ma affettwax il-farmakokinetika ta' cannabidiol, meta mqabbel ma' cannabidiol waħdu. Ma hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża meta fenfluramine jingħata flimkien ma' cannabidiol.

L-effett ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u 2C19 u induuttur moderat ta' CYP1A2, 2B6, 2C8 u 2C9), jew induuttori qawwi ta' CYP1A2 jew CYP2B6

Rifampicin jinduċi enzimi CYP multipli li jimmetabolizzaw fenfluramine u norfenfluramine. L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' rifampicin fi stat fiss (600 mg darba kuljum) f'voluntiera f'saħħithom naqqas l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine bi 58% u s-C_{max} b'40%, u naqqas l-AUC_{0-t} ta' norfenfluramine b'50%, u żied is-C_{max} ta' norfenfluramine bi 13%, kif imqabbel ma' fenfluramine meta ngħata waħdu. Żieda fid-doża ta' fenfluramine tista' tkun neċessarja meta jingħata flimkien ma' rifampicin jew induuttur qawwi ta' CYP1A2 jew CYP2B6 (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' inibituri ta' CYP1A2 jew CYP2D6

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' fluvoxamine (inibitur qawwi ta' CYP1A2) fi stat fiss (50 mg darba kuljum) f'voluntiera f'saħħithom żied l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine bi proporzjon ta' 2.1 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.2 darbiet, u naqqas l-AUC_{0-t} ta' norfenfluramine bi proporzjon ta' 1.3 darbiet, u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.4 darbiet, kif imqabbel ma' fenfluramine meta ngħata waħdu.

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg ta' fenfluramine ma' paroxetine (inibitur qawwi ta' CYP2D6) fi stat fiss (30 mg darba kuljum) f'voluntiera f'saħħithom żied l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine bi proporzjon ta' 1.8 darbiet u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.1 darbiet, u naqqas l-AUC_{0-t} ta' norfenfluramine bi proporzjon ta' 1.2 darbiet, u s-C_{max} bi proporzjon ta' 1.3 darbiet, kif imqabbel ma' fenfluramine meta ngħata waħdu.

Studji in vitro

Effett ta' fenfluramine fuq prodotti medicinali oħra

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 0.7 mg/kg ta' fenfluramine, ma' doża waħda ta' kombinazzjoni ta' stiripentol, clobazam, u valproic acid, ma affettwax il-farmakokinetika ta' stiripentol, u lanqas il-farmakokinetika ta' clobazam, jew il-metabolit Ndesmethyl norclobazam tiegħu, u lanqas il-farmakokinetika ta' valproic acid, meta mqabbel mal-kombinazzjoni waħidha ta' stiripentol, clobazam, u valproic acid.

Effett ta' fenfluramine fuq substrati ta' CYP2D6

Studji *in vitro* jindikaw li fenfluramine jista' jinibixxi CYP2D6. Gie rrapportat li l-koncentrazzjonijiet ta' desipramine fi stat fiss jiżdiedu b'madwar darbtejn b'ghoti konkomitanti ta' fenfluramine. L-ghoti flimkien ta' fenfluramine ma' substrati ta' CYP2D6 jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom.

Effett ta' fenfluramine fuq substrati ta' CYP2B6 u CYP3A4

Studji *in vitro* jindikaw li fenfluramine jista' jinduċi CYP2B6 u jista' jinduċi CYP3A4 intestinali. L-ghoti flimkien ta' fenfluramine ma' substrati ta' CYP2B6 jew substrati ta' CYP3A4 jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma.

Effett ta' fenfluramine fuq substrati ta' MATE1

Studji *in vitro* jindikaw li norfenfluramine (metabolit maġġuri u farmakoloġikament attiv) jista' jinibixxi MATE1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-ghoti flimkien ta' fenfluramine ma' substrati ta' MATE1 jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' fenfluramine f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva fin-nuqqas ta' tossiċità paterna jew materna (ara 5.3).

Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax Fintepla waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk fenfluramine/metaboliti humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' fenfluramine/metaboliti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-tarbija li tiġi mreddgħa mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Fintepla, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Ma gie nnutat l-ebda effett ta' fenfluramine fuq il-fertilità tal-bniedem sa doži kliniċi ta' 104 mg/jum. Madankollu, studji fl-annimali jissuġġerixxu li fenfluramine jista' possibbilment jaffettwa l-fertilità tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fintepla għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li jista' jikkawża nġhas u gheja. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux jew iħaddmu magni sakemm ikunu kisbu biżżejjed esperjenza biex jistharrġu jekk jaffettwax b'mod avvers il-hiliet tagħhom (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma tnaqqis fl-aptit (31.9%), gheja (17.6%), dijarea (16.7%), u nġhas (15%)

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'fenfluramine fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo u mis-sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati fit-tabelli ta' hawn taht skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Bronkite	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi psikjatriċi		Imġiba anormali Aggressjoni Aġitazzjoni Insomnja Tibdil fil-burdata	Irritabbiltà
Disturbi fis-sistema nervuża	Nġhas	Atassja Ipotonja Letarġija Aċċessjoni Status epilepticus Rogħda	Sindrome tas-serotonina
Disturbi fil-qalb			Mard tal-qalb valvulari
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Ipertensjoni arterjali pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Stitikezza Tnixxija eċċessiva ta' bżieq Rimettar	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja		
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż Tnaqqis fil-glucose fid-demm Żieda fil-prolactin fid-demm	

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż

Fenfluramine jista' jikkawża tnaqqis fl-aptit u telf ta' piż. Fil-provi kkontrollati tat-tfal u taż-żgħażaġh bis-sindrome ta' Dravet 34.7 % tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine kellhom reazzjoni avversa ta' tnaqqis fl-aptit, meta mqabbla ma' 7.6 % tal-pazjenti fuq placebo, u madwar 7.4% tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine kellhom tnaqqis fil-piż ta', meta mqabbla ma' 0.8% tal-pazjenti fuq placebo. Fil-provi kliniċi kkontrollati tat-tfal u tal-adulti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut, 28.8% tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine kellhom reazzjoni avversa ta' tnaqqis fl-aptit, meta mqabbla ma' 15.3% tal-pazjenti fuq placebo, u madwar 8.1% tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine kellhom tnaqqis fil-piż, meta mqabbla ma' 3.1% tal-pazjenti fuq placebo. It-tnaqqis fl-aptit u fil-piż deher li huwa relatat mad-doża. Il-biċċa l-kbira tal-individwi reġġu kisbu żieda fil-piż maż-żmien filwaqt li komplew it-trattament b'fenfluramine.

Status epilepticus u aċċessjonijiet (Epilessija, Ghadd ta' aċċessjonijiet f'daqqa, Bidla fl-aċċessjoni)

Fil-provi kliniċi ta' fażi 3 tas-sindrome ta' Dravet, il-frekwenza osservata ta' status epilepticus kienet ta' 1.5% fil-grupp tal-placebo u 5.1% fil-grupp ta' fenfluramine kkombinat. Fil-prova klinika ta' fażi 3 ta' LGS, il-frekwenza osservata ta' status epilepticus kienet ta' 1.0% fil-grupp tal-placebo u 1.5% fil-grupp ta' fenfluramine. Ma kienx hemm twaqqif minhabba status epilepticus fil-provi kliniċi ta' fażi 3 tas-sindrome ta' Dravet u ta' LGS.

Fil-provi kkontrollati f'pazjenti bis-sindrome ta' Dravet, l-aċċessjonijiet kienu rrapportati bi frekwenza aktar baxxa fil-pazjenti ttrattati b'fenfluramine (6.9%) milli fil-pazjenti fuq il-placebo (10.6%). Madankollu, aċċessjonijiet evalwati bħala relatati mal-medicina tal-istudju kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'fenfluramine milli bil-placebo, 3.7% tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti fuq il-placebo. Fil-prova tal-LGS, l-aċċessjonijiet kienu rrapportati bi frekwenza simili fil-pazjenti ttrattati b'fenfluramine (9.1%) u l-pazjenti fuq il-placebo (9.2%). Madankollu, aċċessjonijiet evalwati bħala relatati mal-medicina tal-istudju kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti ttrattati b'fenfluramine milli bil-placebo, 6.1% tal-pazjenti ttrattati b'fenfluramine meta mqabbla ma' 1.0% tal-pazjenti fuq il-placebo.

Il-medja ta' granet sal-bidu ta' avvenimenti ta' aċċessjoni fil-prova ta' fażi 3 tal-LGS wara li beda t-trattament kienet ta' 44.4 jiem fil-gruppi ta' fenfluramine u 36.6 jiem fil-grupp tal-placebo.

Valutazzjonijiet tas-sigurtà ekokardjografika

Il-mard tal-qalb valvulari u l-ipertensjoni arterjali pulmonari ġew evalwati permezz ta' ekokardjografija fi studji kliniċi għas-sindrome ta' Dravet u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut. L-ebda pazjent ma żviluppa mard tal-qalb valvulari jew ipertensjoni arterjali pulmonari fl-istudji kliniċi kompluti għaž-żewġ indikazzjonijiet. Il-perċentwal ta' rigurġitazzjoni mitrali żgħira u hafifa u rigurġitazzjoni aortika żgħira minn studji kliniċi miġbura double-blinded dwar DS u LGS huwa muri hawn taht. Dawn huma definiti bħala sejbiet mhux patoloġiċi mil-linji gwida tal-ESC/EACTS. Fejn ġew osservati rigurġitazzjonijiet mitrali jew aortiċi żgħar, ir-riżultati spiss kienu temporanji.

- Rigurġitazzjoni mitrali żgħira:
 - Grupp ta' fenfluramine kkombinat: 18.6% (77/414)
 - Placebo: 13.9% (32/230)
- Rigurġitazzjoni mitrali hafifa:
 - Grupp ta' fenfluramine kkombinat: 0.7% (3/414)
 - Placebo: 0% (0/230)
- Rigurġitazzjoni aortika żgħira:
 - Grupp ta' fenfluramine kkombinat: 2.4% (10/414)
 - Placebo: 0.9% (2/230)

Wara t-tqeghid fis-suq giet irrapportata ipertensjoni arterjali pulmonari f'tifel/tifla b'rabta ma' fenfluramine għas-sindrome ta' Dravet. Il-pazjent(a) waqqaf/waqqfet fenfluramine u r-reazzjoni għaddiet wara t-twaqqif. Gie rrapportat ukoll wara t-tqeghid fis-suq mard tal-qalb valvulari f'tifel/tifla assoċjat ma' fenfluramine għas-sindrome ta' Dravet (ara sezzjoni 4.4).

Letargija, ngħas, u gheja (grupp ta' gheja/astenija/telqa/tnaqqis fl-attività)

Fil-provi kkontrollati f'individwi bis-sindrome ta' Dravet, letargija kienet irrappurtata b'mod komuni f'9.7%, u ngħas u gheja kienu rrappurtati b'mod komuni ħafna fi 13.9% u 19%, rispettivament fil-gruppi ta' trattament ikkombinat b'fenfluramine. Fl-istudju kkontrollat bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut, il-letargija kienet irrappurtata b'mod komuni f'4.5% tal-individwi fil-grupp ta' trattament b'fenfluramine. Gheja u ngħas kienu rrappurtati b'mod komuni ħafna, f'16.2% u 16.2% tal-individwi, rispettivament. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi ta' letargija, ngħas, u gheja/astenija kienu rrappurtati fl-ewwel ġimagħtejn tat-trattament b'fenfluramine u kienu ta' severità ħafifa jew moderata. It-twaqqif minħabba letargija, ngħas, u gheja/astenija kien rari u, fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet, dawn ir-reazzjonijiet avversi għaddew jew marru għall-aħjar bi trattament kontinwu. Fil-provi kkontrollati bis-sindrome ta' Dravet, 0.5% u 1.4% tal-individwi fil-gruppi ta' trattament b'fenfluramine kkombinat waqfu minħabba letargija u ngħas, rispettivament. Fl-istudju ta' LGS 4, 1.5% tal-individwi fil-grupp ta' trattament b'fenfluramine waqfu minħabba ngħas.

Disturbi gastrointestinali

Fil-prova kkontrollata ta' Fażi 3 ta' LGS fit-tfal u ż-żgħażaġh, id-dijarea (13.1%) u r-rimettar (10.6%) kienu osservati aktar ta' spiss fil-gruppi ta' fenfluramine kkombinat milli fil-grupp tal-placebo (4.1% u 6.1%, rispettivament) matul l-14-il ġimgħa ta' titrazzjoni u l-perjodi ta' manteniment. Fl-istudju 4 ż-żmien medju sal-bidu tad-dijarea fil-gruppi ta' fenfluramine kkombinat kien ta' 25.4 kontra 46.0 jiem fil-grupp tal-placebo, filwaqt li ż-żmien medju sal-bidu tar-rimettar fil-gruppi ta' fenfluramine kkombinat kien ta' 36.7 jiem kontra 38.2 jiem fil-grupp tal-placebo.

Fil-prova kkontrollata tal-LGS permezz tal-prova open-label, id-dijarea u l-istitikezza kienu osservati b'mod aktar frekwenti fil-gruppi ta' doża oghla. Iż-żmien medju sal-bidu tad-dijarea kien ta' 215.7 jiem, 95.2 jiem, u 79.6 jiem fil-gruppi tad-doża medja ta' kuljum ta' bejn >0 - <0.4 mg/kg/jum, 0.4 - <0.6 mg/kg/jum, u ≥0.6 mg/kg/jum rispettivament filwaqt li ż-żmien medju sal-bidu tas-stitikezza kien ta' 113.0 jiem, 173.7 jiem, u 140.1 jiem fil-gruppi tad-doża medja ta' kuljum ta' bejn >0 - <0.4 mg/kg/jum, 0.4 - <0.6 mg/kg/jum, u ≥0.6 mg/kg/jum rispettivament.

L-avvenimenti kollha rrappurtati għal dijarea u stitikezza kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ġiet irrappurtata biss *data* limitata dwar l-effetti kliniċi u l-ġestjoni ta' doża eċċessiva ta' fenfluramine. Gew irrappurtati aġitazzjoni, ħedla, konfużjoni, fwawar, roġħda (jew tertir), deni, għaraq, uġiġħ addominali, iperventilazzjoni, u pupilli mhux reattivi dilatati b'doži ta' fenfluramine ħafna oghla minn daww inklużi fil-programm tal-prova klinika.

Il-funzjonijiet vitali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, u għandu jingħata trattament ta' sostenn f'każ ta' konvulzjonijiet, aritmiji, jew diffikultajiet respiratorji.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antiepilettiċi, antiepilettiċi ohra; Kodiċi ATC: N03AX26

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fenfluramine huwa aġent li jirrilaxxa s-serotonina, u b'hekk jistimula sottotipi multipli ta' riċetturi ta' 5-HT permezz tar-rilaxx tas-serotonina. Fenfluramine jista' jnaqqas l-aċċessjonijiet billi jaġixxi bħala agonista f'riċetturi tas-serotonina speċifiċi fil-moħħ, inkluż ir-riċetturi 5-HT1D, 5-HT2A, u 5-HT2C, u wkoll billi jaġixxi fuq ir-riċettur sigma-1. Il-mod preċiż ta' azzjoni ta' fenfluramine fis-sindrome ta' Dravet u fis-sindrome ta' Lennox-Gastaut mhuwiex magħruf.

Effikaċja klinika

Sindrome ta' Dravet

Tfal u żgħażaġh bis-sindrome ta' Dravet

L-effettività ta' fenfluramine fit-tfal u fl-adulti żgħażaġh bis-sindrome ta' Dravet giet evalwata fi tliet studji randomizzati, multiċentriċi, ikkontrollati bi placebo (1501, 1502, 1504).

Studju 1 (n=119) u Studju 3 (n=143) huma l-analiżijiet prospettivi u magħquda tal-ewwel 119-il pazjent irregistrati (Studju 1) u l-bqija total ta' 143 pazjent sussegwentement irregistrati (Studju 3) minn 2 studji identiċi double-blind u kkontrollati bil-placebo, ZX008-1501 u ZX008-1502. Studju 1501 u Studju 1502 twettqu b'mod parallel u d-disinn kien identiku: Studji ta' 3 ferġhat, multiċentriċi, randomizzati, double-blind, ta' grupp parallel, ikkontrollati bi placebo, li kienu jikkonsistu minn perjodu tal-linja bażi ta' 6 ġimgħat segwit minn perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħtejn u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimgħa għal total ta' 14-il ġimgħa ta' trattament. Pazjenti li kienu qegħdin jiehdu stiripentol fl-istess hin ma ġewx inklużi f'dawn l-istudji. Il-pazjenti eliġibbli ġew randomizzati 1:1:1 għal waħda miż-żewġ dożi ta' fenfluramine (0.7 mg/kg/jum jew 0.2 mg/kg/jum, massimu ta' 26 mg/jum) jew placebo. L-età medja (devjazzjoni standard) tal-pazjenti rreġistrati kienet ta' 9.0 (4.7) snin fi Studju 1 u 9.3 (4.7) snin fi Studju 3, b'medda ta' sentejn sa 18-il sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom ≥ 6 snin (73.9% fi Studju 1 u 74.6% fi Studju 3). Il-pazjenti rreġistrati kollha ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'tal-anqas medicina antiepilettika waħda, bi jew mingħajr stimolazzjoni tan-nerv vagali u/jew b'dieta ketogenika, il-medicini antiepilettici użati fl-istess hin bl-aktar mod frekwenti ($\geq 25\%$ b'mod globali) kienu valproate, clobazam, topiramate u levetiracetam.

Tabella 4: Sindrome ta' Dravet: Riżultati ta' Studju 1 u Studju 3 ta' punti ta' tmiem primarji u sekondarji magħżula tal-effikaċja matul il-perjodu ta' manteniment

	Studju 1			Studju 3		
	Placebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/jum	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum	Placebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/jum	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum
Frekwenza ta' Aċċessjoni Konvulżiva matul il-Perjodu ta' manteniment						
CSF fil-Linja bażi, N, Medjan (għal 28 jum) (min, mass)	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)
CSF fi tmiem il-perjodu ta' manteniment. N, Medjan (min, mass)	39 25.7 (3.6, 204.7)	39 17.1 (0.0, 194.3)	40 4.9 (0, 105.5)	48 10.6 (1.0, 139.0)	46 7.6 (0.0, 2006.8)	48 3.2 (0.0, 3651.7)

	Studju 1			Studju 3		
	Plaċebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/jum	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum	Plaċebo	Fenfluramine 0.2 mg/kg/jum	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum
Tnaqqis fil-Frekwenza ta' CSF medja fix-xahar aġġustata skont il-linja bażi meta mqabbla ma' Plaċebo	-	36.7% p=0.016	67.3% p<0.001	-	49.3% p< 0.0001	65.7% p< 0.0001
% Tnaqqis fl-aċċessjonijiet konvulżivi matul il-Perjodu ta' manteniment						
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 50% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	4 (10.3%)	17 (43.6%) ES ¹ =33.3% RR ² : 4.25	29 (72.5%) ES=62.2% RR: 7.07	4 (8.3%)	21 (45.7%) ES=37.3% RR: 5.48	33 (68.8%) ES=60.4% RR: 8.25
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 75% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	2 (5.1%)	10 (25.6%) ES=20.5% RR: 5.00	21 (52.5%) ES=47.4% RR: 10.24	2 (4.2%)	9 (19.6%) ES=15.4% RR: 4.70	23 (47.9%) ES=43.7% RR: 11.50
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 100% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	0 (0%)	6 (15.4%) ES=15.4%	6 (15.0%) ES=15.0%	0 (0%)	1 (2.2%)	10 (20.8%)
L-itwal intervall minghajr aċċessjoni matul it-Titrazzjoni + Perjodu ta' manteniment						
L-itwal intervall minghajr aċċessjoni (medjan)	9.5 jiem	15.0 jiem p=0.035	25.0 jiem p<0.001	10.0 jiem	18.5 jiem p=0.0002	30 jum p<0.0001

¹ Daqs tal-effett (ES) (Riskju ta' differenza) kkalkulat bhala proporzjon ta' Attiv-Plaċebo; ² RR: Riskju Relattiv

*ġew irregistrati 49 pazjent u 48 biss inghataw it-trattament

Studju 2 (li qabel kien maghruf bhala 1504) (N=87) kien studju ta' 2 ferġat, multicentriku, randomizzat, double-blind, ta' grupp parallel, ikkontrollat bi plaċebo, li kien jikkonsisti minn perjodu tal-linja bażi ta' 6 ġimġat segwit minn perjodu ta' titrazzjoni ta' 3 ġimġat u perjodu ta' manteniment ta' 12-il ġimġa għal total ta' 15-il ġimġa ta' trattament. Il-pazjenti eliġibbli ġew randomizzati 1:1 għal fenfluramine 0.4 mg/kg/jum (massimu ta' 17 mg/jum) jew plaċebo miżjud mar-reġim ta' standard ta' kura stabbli tagħhom ta' stiripentol (flimkien ma' clobazam u/jew valproate) u possibbilment mediċini antiepilettiċi oħra. L-età medja (devjazzjoni standard) tal-pazjenti li rreġistraw fi Studju 2 kienet ta' 9.1 (4.80) snin, b'medda ta' 2 sa 19-il sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom età ta' ≥ 6 snin (72.4 %) u l-minoranza ta' <6 snin (27.6 %), irġiel (57.5 %) u, fejn ġew irrapportati, bojod (59.8 %). Il-pazjenti kollha rreġistraw ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq mill-inqas mediċina antiepilettika waħda, li kienet tinkludi stiripentol, bi jew minghajr stimolazzjoni tan-nerv vagali u/jew b'dieta ketoġenika. Il-frekwenza medjana ta' aċċessjoni konvulżiva fil-linja bażi għal kull 28 jum kienet ta' 10.7 u 14.0 fil-gruppi tal-plaċebo u fenfluramine 0.4 mg/kg/jum, rispettivament.

Tabella 5: Sindrome ta' Dravet: Riżultati ta' Studju 2 (li qabel kien maghruf bħala Studju ZX008-1504) ta' punti ta' tmiem primarji u sekondarji magħżula tal-effikaċja matul il-perjodu ta' manteniment

	Studju 2	
	Plaċebo + stiripentol	Fenfluramine 0.4 mg/kg/jum + stiripentol
Frekwenza ta' Aċċessjoni Konvulżiva matul il-Perjodu ta' manteniment		
N	44	43
Linja bażi. Medjan (min, mass)	10.7 (2.7, 162.7)	14.3 (2.7, 213.3)
N	44	42
Fi tmiem il-perjodu ta' manteniment. Medjan (min, mass)	11.4 (0.7, 169.3)	3.9 (0.0, 518.0)
Tnaqqis fil-Frekwenza ta' Aċċessjoni Konvulżiva medja fix-xahar agġustata skont il-linja bażi meta mqabbla ma' Plaċebo	-	54.9 % p<0.001
% ta' tnaqqis fl-aċċessjonijiet konvulżivi matul il-Perjodu ta' manteniment		
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 50% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	4 (9.1%)	23 (54.8%) ES ¹ =45.7 RR ² : 6.02
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 75% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	2 (4.5%)	17 (40.5%) ES=36.0% RR: 8.90
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' ≥ 100% fl-aċċessjonijiet konvulżivi kull xahar - bidla mil-linja bażi	0 (0%)	2 (4.8%) ES=4.8%
L-itwal intervall mingħajr aċċessjoni matul it-Titrazzjoni + perjodu ta' manteniment		
L-itwal intervall mingħajr aċċessjoni (medjan)	13.0 jiem	22.0 jiem p=0.004

¹ Daqs tal-effett (ES) (Differenza fir-riskju) ikkalkulat bħala proporzjon ta' Plaċebo Attiv; ²RR: Riskju Relattiv

Adulti

Il-popolazzjoni tas-sindrome ta' Dravet fi Studju 1, Studju 2 u Studju 3 kienet prinċipalment pazjenti pedjatriċi, bi 11-il pazjent adult biss li kellhom bejn 18 u 19-il sena (3.2%), u għalhekk inkisbet *data* limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà fil-popolazzjoni adulta bis-sindrome ta' Dravet.

Data open-label

Il-pazjenti bis-sindrome ta' Dravet li pparteċipaw fi Studju 1, Studju 2 u Studju 3 setgħu jipparteċipaw fi studju ta' estensjoni open-label (Studju 5). L-oġettiv primarju tal-istudju open-label ta' estensjoni (OLE) kien is-sigurtà fit-tul ta' fenfluramine b'dożi ta' 0.2 sa 0.7 mg/kg/jum, fejn id-doża ta' fenfluramine setgħet tiġi titrata biex jiġi ottimizzat it-trattament. Id-*data* giet irrapportata għal 374 pazjent li pparteċipaw fl-istudju open-label u rċewew fenfluramine sa 3 snin (perjodu medjan ta' trattament: 824 jum; medda: 7-1280). Giet osservata bidla medjana fil-perċentwal mil-Linja Bażi fil-frekwenza ta' aċċessjoni konvulżiva (CSF, convulsive seizure frequency) matul il-Perjodu ta' Trattament OLE ġenerali ta' -66.81% (p < 0.001). Minn 375 parteċipant fl-istudju, 12.8% waqqfu l-istudju minhabba nuqqas ta' effikaċja, 2.9% minhabba avvenimenti avversi, 5.3% minhabba talba mit-tabib jew mill-familja.

Is-sindrome ta' Lennox-Gastaut

Tfal u adulti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut

L-effettività ta' fenfluramine għat-trattament ta' aċċessjonijiet assoċjati mas-sindrome ta' Lennox-Gastaut f'pazjenti ta' bejn 2 u 35 sena giet evalwata fi studju randomizzat, double-blind u kkontrollat bi plaċebo (Studju 4 Parti 1). Il-Parti 1 tinkludi żewġ koorti analizzati b'mod indipendenti, il-Koorti A u l-Koorti B. Il-Koorti A huwa l-koorti tal-analiżi primarju u jinkludi individwi mill-Amerka ta' Fuq, l-Ewropa, u l-Awstralja, u l-Koorti B jinkludi individwi mill-Ġappun.

Studju 4 Parti 1 Koorti A

Studju 4 Parti 1 Koorti A qabbel doża ta' 0.7 mg/kg/jum (N=87) u 0.2 mg/kg/jum (N=89) (sa doża massima kuljum ta' 26 mg) ta' fenfluramine mal-placebo (N=87). Il-pazjenti ġew iddijanostikati bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut u ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'tal-anqas medicina antiepilettika waħda, bi jew mingħajr stimulazzjoni tan-nerv vagali u/jew b'dieta ketogenika. L-istudju kellu perjodu ta' linja bażi ta' 4 ġimgħat, li matulu kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom minimu ta' 8 aċċessjonijiet 'drop' waqt li kienu fuq terapija stabbli ta' medicina kontra l-epilessija. Aċċessjonijiet 'drop' inkludew: aċċessjonijiet toniċi-kloniċi ġeneralizzati, toniċi-kloniċi ġeneralizzati sekondarji, toniċi, atoniċi, jew toniċi-atonici li ġew ikkonfermati li jirriżultaw f'waqgħat. Il-perjodu tal-linja bażi kien segwit minn randomizzazzjoni f'perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħtejn u perjodu ta' manteniment sussegwenti ta' 12-il ġimgħa, fejn id-doża ta' fenfluramine baqgħet stabbli.

Fi Studju 4 Parti 1, 99% tal-pazjenti kienu qed jiehdu bejn 1 u 4 mediċini konkomitanti kontra l-epilessija. L-aktar mediċini kontra l-epilessija konkomitanti użati b'mod frekwenti (f'mill-inqas 25% tal-pazjenti) kienu clobazam (45.2%), lamotrigine (33.5%), u valproate (55.9%).

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja fi Studju 4 Parti 1 kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 ġurnata matul il-perjodi kkombinati ta' titrazzjoni u ta' manteniment ta' 14-il ġimgħa (jigifieri, perjodu ta' trattament) fil-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum meta mqabbel mal-grupp tal-placebo. Il-punti tat-tmiem sekondarji ewlenin inkludew il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 ġurnata fil-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum meta mqabbel mal-grupp tal-placebo u l-proporzjon ta' pazjenti li jiksibu titjib (minimu, kbir, jew tajjeb hafna) fl-Impressjoni Klinika Globali – Titjib (CGI-I, Clinical Global Impression – Improvement) kif evalwat mill-Investigatur Prinċipali għall-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Fi Studju 4 Parti 1, il-bidla perċentwali medjana mil-linja bażi (tnaqqis) fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 jum kienet akbar b'mod sinifikanti għall-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (Tabella 6). Ġie osservat tnaqqis fl-aċċessjonijiet 'drop' fi żmien ġimgħtejn mill-bidu tat-trattament b'fenfluramine, u l-effett baqa' konsistenti matul il-perjodu tat-trattament ta' 14-il ġimgħa.

Fost l-individwi b' ≥ 124 aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 ġurnata fil-Linja Bażi, it-tnaqqis fid-DSF kien ta' -19.98%, -7.37%, -11.21% għal individwi fil-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum, 0.2 mg/kg/jum, u l-grupp tal-placebo, rispettivament.

Tabella 6: Sindrome ta' Lennox-Gastaut: Studju 4 Parti 1 Koorti A ta' punti ta' tmiem primarji u sekondarji magħżula tal-effikaċja matul il-perjodu ta' manteniment

	Studju 4 Parti 1 Koorti A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum (N = 87)
Bidla Perċentwali minn BL fid-DSF Matul M		
Statistiċi ta' Sommarju tad-DSF ^a		
Medjan f'BL	53.00	82.00
Medjan matul M	47.33	55.73
Bidla Perċentwali Medja minn BL Matul M	-7.28	-27.16
Mudell mhux parametrik ^b		
Valur p biex jitqabbel mal-placebo	—	0.0018
Stima tal-HL għal Differenza Medjana (A-P)		
Stima (Std Err)	—	-20 (5.795)
CI ta' 95%	—	-31.61, -8.89

	Studju 4 Parti 1 Koorti A	
	Plaċebo (N = 87)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum (N = 87)
Perċentwal ta' Pazjenti bi Tnaqqis ta' ≥ 50% minn BL f'DSF (Rata ta' Indivdwi li Rrispondew ta' 50%) Matul M		
Tnaqqis ta' ≥ 50% fid-DSF, n (%)	11 (12.6)	27 (31.4)
Valur p biex jitqabbel mal-plaċebo ^e		0.0044
Perċentwal ta' Pazjenti b'Titjib ^d fil-Klassifikazzjoni tal-Investigatur tas-CGI-I fit-Tmien ta' M		
Indivdwi b'punteġġ ta' 1, 2, jew 3, n (%)	27 (33.8)	39 (48.8)
Valur p kontra l-plaċebo ^e		0.0567

ANCOVA = analiżi tal-kovarjanza; A-P = grupp tas-sustanza attiva-grupp tal-plaċebo; BL = Perjodu tal-Linja Bażi; CGI I = Impressjoni Klinika Globali – Titjib; CI = intervall ta' kunfidenza; DSF = frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 jum; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = żball standard; T+M = Perjodi ta' Titrizzjoni u Manteniment

- Il-valuri BL, T+M, u l-bidla perċentwali mill-BL f'M għall-frekwenza tal-aċċessjonijiet għal kull 28 jum huma ppreżentati fl-iskala oriġinali.
- Ir-riżultati huma bbażati fuq mudell ANCOVA mhux parametrik bi grupp ta' trattament (3 livelli) u stratifikazzjoni tal-piż (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg) bħala fatturi, klassifika tal-frekwenza tal-aċċessjonijiet fil-BL bħala kovariant, u klassifika tal-bidla perċentwali minn BL fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet matul it-trattament (M) bħala rispons
- Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni loġistika li kien jinkludi varjabbli ta' rispons kategoriku (tnaqqis ta' punt perċentwali miksub, iva jew le), stratifikazzjoni ta' grupp ta' piż (< 37.5 kg, ≥ 37.5 kg), u DSF fil-linja bażi bħala kovariant.
- Titjib minimu, kbir, jew tajjeb hafna
- Ibbażat fuq test Cochran-Mantel-Haenszel li jqabbel trattament b'sustanza attiva mal-plaċebo, wara aġġustament għall-istratifikazzjoni tal-piż

It-tnaqqis perċentwali medjan mil-linja bażi fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 jum għad-doża l-aktar baxxa ta' fenfluramine (0.2 mg/kg/jum) matul il-Perjodu ta' Manteniment ma lahaqx sinifikat statistiku meta mqabbel mal-plaċebo (Bidla medjana bejn il-grupp ta' pazjenti fuq 0.2 mg/kg/jum u l-plaċebo f'bidla % mil-linja bażi matul il-Perjodu ta' Manteniment ta' -11.48 [CI ta' 95% -26.61, 3.31]).

It-tip ta' aċċessjoni bl-akbar bidla perċentwali medjana mil-Linja Bażi fil-grupp ta' fenfluramine 0.7 mg/kg/jum relattiv għall-grupp tal-plaċebo kien aċċessjonijiet ġeneralizzati toniċi-kloniċi (-45.7% fenfluramine 0.7 mg/kg/jum [n=38] kontra 3.7% plaċebo [n=38]).

Studju 4 Parti 1 Koorti B

Dan l-istudju qabbel doża ta' 0.7 mg/kg/jum (N=11) u 0.2 mg/kg/jum (N=11) (sa doża massima kuljum ta' 26 mg) ta' fenfluramine ma' plaċebo (N=11).

Il-punt ta' tmien primarju tal-istudju ġie evalwat mid-*data* tal-Parti 1 Koorti A biss, minhabba d-daqs żgħir tal-Koorti B.

Ir-riżultati mill-Koorti B jappoġġjaw il-benefiċċju kliniku ta' fenfluramine rrapportat għall-Koorti A għat-trattament aġġuntiv ta' aċċessjonijiet 'drop' assoċjati mal-LGS f'indivdwi Ġappuniżi.

Tabella 7: Sindrome ta' Lennox-Gastaut: Studju 4 Parti 1 Koorti B ta' punti ta' tmiem primarji u sekondarji magħżula tal-effikaċja matul il-perjodu ta' manteniment

	Studju 4 Parti 1 Koorti B	
	Plaċebo (N = 11)	Fenfluramine 0.7 mg/kg/jum (N = 11)
Punt ta' Tmiem Primarju: Bidla Perċentwali minn BL fid-DSF Matul M		
Statistiċi ta' Sommarju tad-DSF ^a		
Medjan f ^o BL	53.00	58.00
Medjan matul M	51.90	31.86
Bidla Perċentwali Medja minn BL Matul M	-18.18	-45.07
Stima tal-HL għal Differenza Medjana (A-P)		
Stima (Std Err)		-25.54 (17.000)
95% CI		(-57.57, 9.07)
Punt ta' Tmiem Sekondarju Ewlieni: Perċentwal ta' Pazjenti bi Tnaqqis ta' ≥ 50% minn BL f^oDSF (Rata ta' Indivdu li Rrispondew ta' 50%) Matul M		
Tnaqqis ta' ≥ 50% fid-DSF, n (%)	1 (9.1%)	4 (36.4%)

ANCOVA = analiżi tal-kovarjanza; A-P = grupp tas-sustanza attiva-grupp tal-plaċebo; BL = Perjodu tal-Linja Bażi; CI = intervall ta' kunfidenza; DSF = frekwenza ta' aċċessjonijiet 'drop' għal kull 28 jum; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = żball standard; M = Perjodu ta' Manteniment

a BL, M, u bidla perċentwali minn BL f^ovaluri M għall-frekwenza tal-aċċessjonijiet għal kull 28 jum huma ppreżentati fl-iskala originali.

Data open-label

Il-pazjenti Lennox-Gastaut li temmew l-Istudju 4 (ZX008-1601) Parti 1 jistgħu jipparteċipaw fil-Parti 2, studju ta' estensjoni open-label, ta' 52 ġimgħa, b'doża flessibbli. L-għan primarju ta' Studju 4 Parti 2 kien li jevalwa s-sigurtà fit-tul u t-tollerabilità ta' fenfluramine f^odożi ta' 0.2 mg/kg/jum sa 0.7 mg/kg/jum. 279 pazjent ġew irregistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label u rċewew fenfluramine 0.2 mg/kg/jum għal xahar, imbagħad id-doża giet titrata biex jittejjeb it-trattament. Id-*data* dwar is-sigurtà mill-fażi open-label ta' Studju 4 hija konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' fenfluramine.

Fost il-177 individwu b'LGS ittrattati b' fenfluramine għal ≥ 12-il xahar, 24.3% irċewew doża medja ta' kuljum ta' fenfluramine ta' > 0 sa < 0.4 mg/kg/jum, 45.2% kienu rċewew doża medja ta' kuljum ta' fenfluramine ta' 0.4 sa < 0.6 mg/kg/jum u 30.5% irċewew doża medja ta' kuljum ta' fenfluramine ta' ≥ 0.6 mg/kg/jum.

L-aktar raġuni komuni għat-twaqqif matul l-istudju ta' estensjoni open-label kienet nuqqas ta' effikaċja (58 [20.8%]), avveniment avvers (15 [5.4%]), u ħruġ mill-individwi (17 [6.1%]).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Fintepla f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fis-sindrome ta' Dravet (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetika

Il-farmakokinetika ta' fenfluramine u norfenfluramine giet studjata f'individwi f'saħħithom, f'pazjenti pedjatriki bis-sindrome ta' Dravet, u f'pazjenti pedjatriki u adulti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut.

Assorbiment

Fenfluramine jilhaq il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) f'perjodu b'medda ta' 3 sa 5 sigħat fi stat fiss. Il-bijodisponibilità assoluta ta' fenfluramine hija ta' madwar 68%-83%. Ma kien hemm l-ebda effett tal-ikel fuq il-farmakokinetika ta' fenfluramine jew norfenfluramine.

Għal fenfluramine, is- C_{max} issehh ~ 3 sigħat wara doża orali waħda f'voluntiera b'saħħithom u hija ta' 28.6 ng/ml wara doża ta' 0.35 mg/kg u ta' 59.3 ng/ml wara doża ta' 0.7 mg/kg fenfluramine. $L-AUC_{inf}$ hija ta' 673 ng $\times$ h/ml u 1660 ng $\times$ h/ml wara 0.35 mg/kg u 0.7 mg/kg, rispettivament. Għal norfenfluramine, is- C_{max} issehh ~ 12 -il siegħa wara doża orali waħda f'voluntiera b'saħħithom u hija ta' 11.7 ng/ml u 16.1 ng/ml wara doża ta' 0.35 mg/kg jew 0.7 mg/kg, rispettivament. $L-AUC_{inf}$ hija ta' 798 ng $\times$ h/ml u ~ 800 ng $\times$ h/ml wara 0.35 mg/kg u 0.7 mg/kg, rispettivament. Is- C_{max} u $L-AUC_{inf}$ ta' fenfluramine jidhru proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 0.35 sa 0.7 mg/kg f'voluntiera b'saħħithom. Is- C_{max} u $L-AUC_{inf}$ ta' norfenfluramine huma inqas minn proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża ta' 0.35 sa 0.7 mg/kg f'voluntiera b'saħħithom. Iż-żieda fl- $L-AUC_{inf}$ kienet ta' 0.5 darbiet għad-doża ta' 0.7 mg/kg meta mqabbla mad-doża ta' 0.35 mg/kg. Iż-żieda fis- C_{max} kienet ta' 0.7 darbiet għad-doża ta' 0.7 mg/kg meta mqabbla mad-doża ta' 0.35 mg/kg.

F'pazjenti pedjatriċi bis-sindrome ta' Dravet wara doża ta' fenfluramine ta' 0.2 mg/kg/jum, mogħtija darbtejn kuljum, l-esponiment fi stat fiss (AUC_{0-24}) huwa ta' 371 ng*h/ml għal fenfluramine u 222 ng*h/ml għal norfenfluramine. F'pazjenti pedjatriċi wara d-dożaġġ ta' fenfluramineta' 0.7 mg/kg/jum, mogħti darbtejn kuljum b'massimu ta' 26 mg/jum; $L-AUC_{0-24}$ fi stat fiss hija ta' 1400 ng*h/ml għal fenfluramine u ta' 869 ng*h/ml għal norfenfluramine wara doża ta' 0.7 mg/kg/jum, mogħtija darbtejn kuljum. Is- $C_{max,ss}$ kienet ta' 68.6 ng/ml għal fenfluramine u 37.8 ng/ml għal norfenfluramine. Meta stiripentol jingħata b'mod konkomitanti, $L-AUC_{0-24}$ fi stat fiss hija ta' 1030 ng*h/ml għal fenfluramine u 139 ng*h/ml għal norfenfluramine wara doża ta' 0.2 mg/kg/jum, mogħtija darbtejn kuljum; $L-AUC_{0-24}$ fi stat fiss hija ta' 3240 ng*h/ml għal fenfluramine u ta' 364 ng*h/ml għal norfenfluramine wara doża ta' 0.35 mg/kg/day, mogħtija darbtejn kuljum.

F'pazjenti pedjatriċi u adulti bis-sindrome ta' Lennox-Gastaut li jirċievu fenfluramine 0.7 mg/kg/jum, mogħtija darbtejn kuljum, sa doża totali ta' kuljum ta' 26 mg ta' fenfluramine, l-esponiment sistemiku fi stat fiss (C_{max} u AUC_{0-24h}) ta' fenfluramine huwa kemxejn iktar baxx fil-medja, iżda mhux meqjus li huwa differenti b'mod sinifikanti mill-esponiment f'pazjenti bis-sindrome ta' Dravet.

Il-*half-life* fil-plażma ta' fenfluramine u norfenfluramine tindika li madwar 94 % ta' stat fiss jintlaħaq f'madwar 4 ijiem għal fenfluramine u 5 ijiem għal norfenfluramine (4 *half-lives*). F'individwi b'saħħithom, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' C_{max} huwa ta' 3.7 darbiet għal fenfluramine u 6.4 darbiet għal norfenfluramine u l-proporzjon ta' akkumulazzjoni tal- AUC_{0-24} huwa ta' 2.6 darbiet għal fenfluramine u 3.7 darbiet għal norfenfluramine.

Distribuzzjoni

Fenfluramine huwa 50 % marbut mal-proteini tal-plażma tal-bniedem in vitro u t-twaħħil huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' fenfluramine. Il-volum tad-distribuzzjoni (V_z/F) medju ġeometriku (CV%) ta' fenfluramine huwa ta' 11.9 (16.5 %) L/kg wara l-ghoti orali ta' fenfluramine f'individwi b'saħħithom.

Bijotrasformazzjoni

Aktar minn 75 % ta' fenfluramine jiġi metabolizzat għal norfenfluramine qabel l-eliminazzjoni, primarjament minn CYP1A2, CYP2B6, u CYP2D6. Imbagħad norfenfluramine jiġi deaminat u ossidat biex jiffurma metaboliti inattivi. Sa liema punt dawn il-metaboliti inattivi huma preżenti fil-plażma u fl-awrina mhuwiex magħruf. L-involviment ta' enzimi minbarra CYPs (eż. UGTs) fil-metabolizmu ta' norfenfluramine mhuwiex magħruf, iżda d-*data* mil-letteratura tindika li norfenfluramine jista' jiġi glukuronidat sa ċertu punt.

Trasportaturi

Fenfluramine u norfenfluramine ma kinux substrati *in vitro* ta' glikoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 u MATE2-K.

Eliminazzjoni

Il-bicċa l-kbira ta' doża ta' fenfluramine li tingħata mill-ħalq (> 90 %) tiġi eliminata fl-awrina prinċipalment bħala metabolit; inqas minn 5 % tinsab fl-ippurgar. It-tneħħija (CL/F) medja geometrika (CV%) ta' fenfluramine hija ta' 6.9 L/h (29%) u l-*half-life* hija ta' 20 siegħa wara għoti orali ta' fenfluramine lil individwi b'saħħithom. Il-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' norfenfluramine hija ta' ~ 30 siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Polimorfiżmi ġenetiċi

Ma ġie osservat ebda impatt tal-ġenotip f'CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4 fuq il-PK ta' fenfluramine jew norfenfluramine.

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni mill-kliewi hija r-rotta predominanti tal-eliminazzjoni ta' fenfluramine, b'aktar minn 90 % tad-doża mogħtija li tiġi eliminata fl-awrina bħala s-sustanza prinċipali jew metaboliti. Fi studju li kkumpara l-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg fenfluramine f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi (iddeterminat b'modifika fid-dieta fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata tal-mard tal-kliewi < 30 ml/min/1.73m²) u voluntiera f'saħħithom korrispondenti, is-C_{max} u l-AUC_{0-t} ta' fenfluramine żdiedu b'20% u 87%, rispettivament, f'indeboliment sever tal-kliewi. Dawn iż-żidiet fl-esponimenti ta' fenfluramine mhumix klinikament sinifikanti. Kienu osservati bidliet żgħar u insinifikanti fl-AUC_{0-t} u s-C_{max} ta' norfenfluramine f'individwi b'indeboliment sever tal-kliewi. Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża meta Finteppla jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif sa sever, madankollu, tista' tiġi kkunsidrata titrazzjoni aktar bil-mod. Jekk jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju li qabbel il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 0.35 mg/kg fenfluramine f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh Klassi A, B, jew C, rispettivament), AUC_{0-t} ta' fenfluramine żdiedet b'95% f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif, 113% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 185% f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever meta tqabblu ma' individwi mqabbla b'funzjoni normali tal-fwied. Żidiet fis-C_{max} ta' fenfluramine varjaw minn 19% sa 29% f'indeboliment tal-fwied. L-esponimenti sistemiċi ta' norfenfluramine jew żdiedu bi ftit sa 18% (AUC_{0-t}) jew naqsu sa 45% (C_{max}) f'individwi b'indeboliment tal-fwied. F'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u sever, il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni tal-plażma ta' fenfluramine żdiedet għal 34.5 sigħat, 41.1 sigħat, u 54.6 sigħat, rispettivament, meta mqabbla ma' 22.8 sigħat f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni tal-plażma korrispondenti ta' norfenfluramine kienet ta' 54.0 sigħat, 72.5 sigħat, u 69.0 sigħat, rispettivament, meta mqabbla ma' 30.2 sigħat f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Id-differenzi fl-esponimenti f'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Id-dożagġ ta' fenfluramine għandu jitnaqqas f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever [ara sezzjoni 4.2, Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata għal popolazzjonijiet speċjali].

L-analiżi retrospettiva ta' esponimenti fi stat fiss ta' fenfluramine u norfenfluramine fi Studju 2, Koorti 2 (n=12) ma indikat l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fin-nuqqas jew il-preżenza ta' doži stabbli ta' stiripentol f'pazjenti bis-sindrome ta' Dravet fil-provi ta' Fażi 3 li kienu kategorizzati b'indeboliment ħafif tal-fwied meta mqabbel ma' daww b'funzjoni normali tal-fwied (AST/ALT u BILI ≤ ULN). Fenfluramine mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied ittrattati bi stiripentol.

Piż tal-ġisem

It-tnehhija tal-medicina u l-esponiment PK ta' fenfluramine u norfenfluramine huma konsistenti tul medda wiesgħa ta' BMI (12.3 sa 35 kg/m²).

Sess

Il-farmakokinetika ta' fenfluramine u norfenfluramine kienet konsistenti bejn l-irġiel u n-nisa.

Razza

L-evalwazzjoni kienet limitata mid-daqs żgħir ta' kampjun ta' individwi mhux bojod tant li ma tista' ssir l-ebda konkluzjoni dwar l-effett tar-razza fuq il-farmakokinetika. Il-polimorfi ġenetiċi tal-enzimi li jimmetabolizzaw fenfluramine huma simili fir-rażez kollha, il-frekwenza tagħhom biss tvarja. Għalhekk, għalkemm l-esponiment medju jista' jvarja ftit skont ir-razza, il-medda tal-esponiment hija mistennija li tkun simili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kancer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studju ta' treddiġh, il-firien ġew dożati oralment b' dextfenfluramine radjutikkettat b' 1.2 mg/kg, u ngabru kampjuni tal-plażma u l-halib tul 24 siegħa wara d-doża. Kemm dextfenfluramine kif ukoll nordextfenfluramine nstabu fil-halib sagħtejn wara d-dożaġġ u l-livelli naqsu matul 24 siegħa. Ma nstabx dextfenfluramine fil-halib wara 24 siegħa. Nordextfenfluramine kien preżenti f' ammonti żgħar wara 24 siegħa. Il-proporzjon tar-radjuattività halib:plażma kien ta' 9 ± 2 wara sagħtejn u ta' 5 ± 1 wara 24 siegħa. Abbażi ta' tqabbil tal-piż tal-ġisem, id-doża ekwivalenti għall-bniedem (0.2 mg/kg dextfenfluramine) hija inqas mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' fenfluramine.

Riproduzzjoni u żvilupp

Fenfluramine u norfenfluramine qasmu l-plaċenta fil-firien u l-fniek tqal. L-esponimenti fil-plażma fil-feti tal-firien kienu oġġla milli fl-ommijiet, filwaqt li l-esponimenti fil-plażma fil-fniek kienu komparabbli fl-ommijiet u fil-feti; madankollu, l-effetti fil-feti tal-bniedem mhumix magħrufa.

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet esterni u malformazzjonijiet skeletali bil-livell ta' doża għolja u b' rabta ma' tossiċità materna. Ma giet innutata l-ebda abnormalità tal-fetu, f' esponimenti fil-plażma (AUC) ta' mill-inqas hames darbiet aktar li jinstabu fil-bnedmin bid-doża terapewtika massima rakkomandata ta' fenfluramine.

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-fniek, ma kien hemm ebda malformazzjoni esterna, vixxerali jew skeletali relatata ma' fenfluramine jew varjazzjoni iżda telf ta' wara l-impjantazzjoni kien evidenti fid-dożi kollha li rriżultaw minn tossiċità materna ta' fenfluramine (telf fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-konsum tal-ikel). Ġew osservati sinjali kliniċi addizzjonali ta' pupilli dilatati u żieda fir-rata tar-respirazzjoni u roġħda. L-esponimenti fil-plażma (AUC) fil-fniek kienu inqas minn dawg fil-bnedmin fid-doża terapewtika massima rakkomandata ta' fenfluramine.

Fi studju qabel u wara t-twelid fil-firien, tossiċità materna kienet assoċjata ma' żieda fit-twelid mejjiet bid-doża għolja. Ma ġie kkonfermat l-ebda effett avvers fuq il-ġenerazzjonijiet F₀ u F₁ b' esponimenti fil-plażma (AUC) ta' hames darbiet aktar milli fil-bniedem bid-doża terapewtika massima rakkomandata ta' fenfluramine. Fl-ewwel ġenerazzjoni ta' frieh, ma kien hemm ebda effett fuq il-funzjoni riproduttiva globali.

Fenfluramine ma kellu l-ebda effett fuq il-kapaċità riproduttiva ta' firien maskili. Fil-firien nisa, ġie osservat tnaqqis fl-indiċi tal-fertilità (definit mill-proporzjon ta' tghammir li rriżulta fi tqala) f' dożi tossiċi għall-omm li kienu jikkorrelaw ma' inqas corpora lutea, hafna inqas siti ta' impjantazzjoni u perċentwal oġġla ta' telf ta' qabel u wara l-impjantazzjoni. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-indiċi

tal-fertilità f'esponimenti fil-plażma (AUC) bejn wiehded u ieħor ekwivalenti għal dawg fil-bniedem bid-doża terapewtika massima rakkomandata ta' fenfluramine.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215)
Sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219)
Sucralose (E 955)
Hydroxyethylcellulose (E 1525)
Monosodium phosphate (E 339)
Disodium phosphate (E 339)
Trab b'toġhma taċ-ċirasa:
Akaċja (E 414)
Glucose (maize)
Ethyl benzoate
Preparazzjonijiet aromatizzanti naturali
Sustanzi aromatizzanti naturali
Sustanzi aromatizzanti
Maltodextrin (maize)
Sulfur dioxide (E 220)
Potassium citrate (E 332)
Citric acid monohydrate (E 330)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ewwel ftuħ

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 3 xhur minn meta l-flixxun jinfetaħ għall-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali. Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fintepla huwa pprezentat fi flixxun tal-Polietilen ta' Densità Għolja (HDPE) abjad b'tapp rezistenti għat-tfal, li juri jekk ġie imbagħbas ippakkjat f'kartuna, adapter tal-flixxun li jingħafas tal-Polietilen ta' Densità Baxxa (LDPE) u siringi orali ta' LDPE/polistiren u LDPE/HDPE. Is-siringa orali inkluża fil-pakkett għandha tintuża biex tingħata d-doża preskritta.

Preżentazzjonijiet:

Flixxun li fih 60 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
Flixxun li fih 120 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.

Flixxun li fih 250 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
Flixxun li fih 360 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Kif iddahhal l-adapter tal-flixxun:

Meta l-flixxun jinfetaħ l-ewwel darba, l-adapter tal-flixxun għandu jinghafas fil-flixxun.

Aħsel u nixxef idejk.

Nehhi l-imballaġġ tal-adapter tal-flixxun.

Qiegħed il-flixxun fuq wiċċ èatt u sod.

Iftaħ il-flixxun.

Żomm il-flixxun b'mod sod.

Allinja l-adapter tal-flixxun mal-parti ta' fuq tal-flixxun.

Aghfas l-adapter tal-flixxun fil-flixxun billi tuża l-pala tal-id.

L-adapter tal-flixxun għandu jkun flaxx man-naħa ta' fuq tal-flixxun.

L-adapter tal-flixxun m'għandux jitneħħa wara kull użu.

It-tapp tal-flixxun jista' jiġi ssikkat fuq il-flixxun bl-adapter tal-flixxun f'postu.

Kif tnaddaf is-siringa:

Issepara l-plaġer mis-siringa biex tlahlaħ kull parti. Tużax detergent biex tnaddaf is-siringa u l-plaġer.

Lahlaħ is-siringa orali b'ilma kiesaħ u halliha tinxef wara kull użu.

Lahlaħ gewwa s-siringa u l-plaġer.

Tnaddafx is-siringa u l-plaġer f'dishwasher.

Jista' jingibed ilma kiesaħ fis-siringa bil-plaġer u jiġi mbuttat 'il barra diversi drabi biex titnaddaf is-siringa.

Is-siringa u l-plaġer għandhom jinxfu għalkollox qabel l-użu li jmiss.

Tubi tat-tmiġħ

Fintepla soluzzjoni orali hija kompatibbli mal-biċċa l-kbira tat-tub tat-tmiġħ enterali.

Biex tlahlaħ it-tubu tat-tmiġħ, imla s-siringa użata għad-dożaġġ bl-ilma u lahlaħ it-tubu. Aghmel dan 3 darbiet.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta'Dicembru 2020

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Jew

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Finteppla f'kull Stat Membru (SM), id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi (EM) u l-programm ta' aċċess ikkontrollat (CAP), inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li, f'kull SM fejn Finteppla jitqiegħed fis-suq, ikun implimentat **CAP** biex jiġi evitat użu mhux skont it-tikketta għall-ġestjoni tal-piż f'pazjenti obeżi, minhabba li l-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju f'din il-popolazzjoni huwa magħruf li huwa negattiv.

Barra minn hekk, il-CAP għandu jiġi implimentat biex jikkonferma li t-tobba li jippreskrivu l-medicina ġew infurmati dwar il-htieġa għal monitoraġġ kardijaku perijodiku f'pazjenti li jiehdu Finteppla minhabba r-riskji identifikati importanti ta' mard tal-qalb valvulari u ipertensjoni arterjali pulmonari.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull SM fejn Finteppla jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija jippreskrivu l-prodott huma konxji tal-CAP u huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li jikkonsisti minn:

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC)
- Gwida għall-HCP

Il-materjal edukattiv għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (**gwida għall-HCP**) għandu jindirizza r-riskji li ġejjin:

- Mard tal-qalb valvulari (VHD)
- Ipertensjoni arterjali pulmonari (PAH)
- Użu mhux skont it-tikketta għall-ġestjoni tal-piż

Il-Gwida għall-HCP għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni fil-qosor dwar l-isfond storiku fuq fenfluramine u l-irtirar mis-suq tiegħu minhabba r-riskji ta' VHD u PAH.
- Każijiet ta' VHD u PAH ġew identifikati minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'dożi użati għat-trattament tas-sindrome ta' Dravet u s-sindrome ta' Lennox-Gastaut.
- Enfasi li l-indikazzjoni approvata bħalissa għandha tiġi segwita b'mod strett u għalhekk l-aċċess huwa kkontrollat biex tiġi żgurata informazzjoni xierqa tat-tobba qabel ma jagħtu riċetta.
- Tinforma lit-tobba dwar il-kundizzjonijiet tal-Programm ta' Aċċess Ikkontrollat ta' Finteppla (li jintlaħaq qbil dwarhom fuq livell nazzjonali).
- Istruzzjoni dwar id-detezzjoni, il-monitoraġġ, u/jew il-ġestjoni xierqa tal-VHD u PAH assoċjati ma' fenfluramine.
- Parir biex il-pazjenti/il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjent jirreġistraw lill-pazjenti fir-reġistru ta' fenfluramine biex tingabar *data* dwar is-sigurtà fit-tul.

Il-materjal edukattiv għall-pazjenti u/jew għal il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjent għandu jindirizza r-riskji identifikati li ġejjin:

- Mard tal-qalb valvulari (VHD)
- Ipertensjoni arterjali pulmonari (PAH)

Il-gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsieb il-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar l-importanza tal-monitoraġġ kardijaku perijodiku (ECHOs)
- Edukazzjoni dwar l-identifikazzjoni u l-ġestjoni xierqa ta' VHD u PAH assoċjati ma' fenfluramine.
- Inkoraġġiment biex jipparteċipa fir-reġistru ta' fenfluramine biex tingabar *data* dwar is-sigurtà fit-tul.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Fintepla Reġistru dwar is-sigurtà fit-tul L-MAH għandu jwettaq reġistru ta' osservazzjoni sabiex jipprovdi <i>data</i> dwar is-sigurtà fit-tul ta' fenfluramine fil-prattika ta' rutina, b'enfasi fuq il-karatterizzazzjoni u l-kwantifikazzjoni tar-riskji identifikati importanti ta' VHD u PAH (objettiv primarju), u dewmien fit-tkabbir (objettiv sekondarju). Barra minn hekk, id- <i>data</i> dwar il-frekwenza tal-monitoraġġ ekokardjografiku se tikkontribwixxi għall-valutazzjoni tal-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju.	Rapport finali: Q1 2034

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fintepla 2.2 mg/ml soluzzjoni orali
fenfluramine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml fih 2.2 mg fenfluramine (bhala 2.5 mg fenfluramine hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti oħra: E 215, E 219, Aromatizzant taċ-ċirasa (glucose, E 220).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni orali

Flixxun ta' 60 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 120 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 250 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 360 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża fi żmien 3 xhur minn meta l-flixxun jinfetaħ l-ewwel darba.

Data tal-ewwel ftuħ tal-flixxun __ / __ / ____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1491/001 60 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/002 120 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/003 250 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/004 360 ml soluzzjoni orali

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fintepla

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fintepla 2.2 mg/ml soluzzjoni orali
fenfluramine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml fih 2.2 mg fenfluramine (bhala 2.5 mg fenfluramine hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti ohra: E 215, E 219, Aromatizzant taċ-ċirasa (glucose, E 220).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni orali

Flixxun ta' 60 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 120 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 250 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml
Flixxun ta' 360 ml, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml, u żewġ siringi orali ta' 6 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża fi żmien 3 xhur minn meta l-flixxun jinfetaħ l-ewwel darba.

Data tal-ewwel ftuħ tal-flixxun __ / __ / __

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1491/001 60 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/002 120 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/003 250 ml soluzzjoni orali
EU/1/20/1491/004 360 ml soluzzjoni orali

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fintepla

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

Mhux applikabbli

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Fintepla 2.2 mg/ml soluzzjoni orali fenfluramine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li inti jew il-wild tiegħek jista' jkollkom. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel inti jew il-wild tiegħek tibdew tiehdu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek jew lill-wild tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek jew tal-wild tiegħek.
- Jekk inti jew il-wild tiegħek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Fintepla u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Fintepla
3. Kif għandek tiehdu Fintepla
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Fintepla
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Fintepla u għalxiex jintuża

Fintepla fih is-sustanza attiva fenfluramine.

Fintepla jintuża bħala terapija aġġuntiva fit-trattament ta' aċċessjonijiet (fits) f'pazjenti minn sentejn 'il fuq li jkollhom jew tip ta' epilessija msejha sindrome ta' Dravet jew waħda msejha sindrome ta' Lennox-Gastaut. Dan jista' jgħin biex inaqqas in-numru u s-severità tal-aċċessjonijiet.

Mhuwiex kompletament magħruf kif jaħdem Fintepla. Madankollu, huwa maħsub li jaħdem billi jżid l-attività fil-moħħ ta' sustanza naturali msejha serotonin u r-riċettur ta' sigma 1, u dan jista' jnaqqas l-aċċessjonijiet.

2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew il-wild tiegħek tiehdu Fintepla

Tihux Fintepla jekk:

- jekk inti jew il-wild tiegħek intom allergiċi għal fenfluramine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imminża fis-sezzjoni 6).
- inti jew il-wild tiegħek għandkom problema tal-qalb bħal "marda tal-valv" jew "ipertensjoni arterjali pulmonari" (pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun)
- inti jew il-wild tiegħek ħadtu mediċini li jintużaw għat-trattament tad-depressjoni msejhin inibituri ta' monoamine oxidase fl-aħħar ġimagħtejn.

Tihux Fintepla jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tiehdu Fintepla.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Fintepla jekk:

- inti jew il-wild tiegħek għandkom glawkoma
- inti jew il-wild tiegħek kellkom ħsibijiet dwar li twegġġhu jew toqtlu lilkom infuskom
- inti jew il-wild tiegħek qed tieħdu mediċina msejja cyproheptadine, li tintuża għat-trattament tal-allergiji jew biex ittejjeb l-aptit.
- inti jew il-wild tiegħek esperjenzajt żieda fil-frekwenza tal-aċċessjonijiet.
- inti jew il-wild tiegħek esperjenzajt iktar nġhas.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik jew għall-wild tiegħek (jew jekk ikollok xi dubju), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħdu Fintepla.

Testijiet u kontrolli

Qabel ma inti jew il-wild tiegħek tibdew tieħdu Fintepla, it-tabib tiegħek għandu jiċċekkja l-qalb b'ekokardjogramma (ECHO). It-tabib se jiċċekkja li l-valvi fil-qalb jaħdmu kif suppost u l-pressjoni fl-arterja bejn il-qalb u l-pulmun mhijiex għolja wisq. Ladarba inti jew il-wild tiegħek tkunu bdejt tieħdu Fintepla, se jsirlikom kontroll bl-ekokardjogramma kull 6 xhur għall-ewwel sentejn u mbagħad darba f'sena. Jekk it-trattament b'Fintepla jitwaqqaf, inti jew il-wild tiegħek se jkollkom bżonn issirlikom ekokardjogramma 3-6 xhur wara l-aħħar doża.

It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja wkoll il-piż tiegħek qabel u waqt it-trattament tiegħek peress li Fintepla jista' jikkawża li titlef il-piż jew li jonqoslok l-aptit.

“Sindrome tas-serotoninina”

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Fintepla jekk inti jew il-wild tiegħek qed tieħdu mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tas-serotoninina fil-moħħ tagħkom. Dan għaliex it-tehid ta' dawn il-mediċini u Fintepla jista' jikkawża s-sindrome tas-serotoninina, li hija kundizzjoni ta' periklu għall-ħajja. Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli tas-serotoninina jinkludu:

- “triptani” (bħal sumatriptan) – użati għall-emigranja
- mediċini MAOI – użati għad-dipressjoni
- mediċini SSRI jew SNRI – użati għad-dipressjoni u għall-ansjetà.

Oqgħod attent għas-sinjali tas-sindrome tas-serotoninina li jinkludu:

- tkun aġitat, tara affarijiet li mhumiex preżenti (allucinazzjonijiet) jew itik ħass ħazin
- problemi fil-qalb u fiċ-ċirkolazzjoni bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel, il-pressjoni tad-demm titla' u tinzel, temperatura għolja tal-gisem, għaraq
- għid tal-muskoli u ma tkunx ikkoordinat
- thossok ma tiflaħx jew tkun ma tiflaħx u dijarea.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Mediċini oħra u Fintepla

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew il-wild tiegħek qed tieħdu, haġtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra. Dan minħabba li Fintepla jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Fintepla.

Fintepla jista' jqabba in-nġhas lilek jew lill-wild tiegħek. Inti jew il-wild tiegħek tistgħu thossukom saħansitra aktar bi nġhas jekk tieħdu mediċini oħra bħal antidepressanti jew alkohol fl-istess ħin ma' Fintepla.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew il-wild tiegħek qed tieħdu, haġtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu:

- stiripentol, mediċina għall-epilessija, peress li d-doża tiegħek ta' Fintepla jista' jkollha bżonn titnaqqas
- “triptani”, mediċini MAOI, SNRI jew SSRI – ara hawn fuq taħt “Sindrome tas-serotoninina”

- carbamazepine, primidone, rifampicin, phenobarbital u barbiturati oħrajn, phenytoin, u efavirenz, billi d-doża tiegħek ta' Fintepla jista' jkollha bżonn tiżdied.
- clobazam, valproate u cannabidiol, li huma mediċini li jintużaw biex jitrattaw l-aċċessjonijiet.

Tqala u treddigh

Jekk inti jew bintek tqila, taħseb li inti jew bintek tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija jew qed tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehdu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sewqan, it-thaddim ta' magni, jew jekk inti jew il-wild tiegħek tagħmlu attivitajiet bħal ċiklizmu jew sport ieħor, minhabba li inti jew il-wild tiegħek tistgħu tħossukom bi nġhas jew għajjenin wara li tiehdu din il-mediċina.

Fintepla fih sodium ethyl p-hydroxybenzoate (E 215) u sodium methyl p-hydroxybenzoate (E 219)

Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Fintepla fih sulfur dioxide (E 220)

Dan f'każijiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet ta' ipersensittività u bronkospażmu.

Fintepla fih glucose

Dan jista' jagħmel ħsara lis-snien.

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Fintepla fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 12 mL, jiġifieri hija essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Fintepla

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja magħhom jekk ikollok xi dubju.

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek se jikkalkula l-volum tad-doża sad-doża massima rakkomandata, bl-użu tal-formula:

$\text{Piż (kg)} \times \text{Dożaġġ ibbażat fuq il-piż (mg/kg)} \div 2.2 \text{ mg/mL} = \text{doża ta' mL li għandha tittiehed darbtejn kuljum}$

Id-doża kkalkulata għandha tiġi aġġustata għall-eqreb żieda gradwata.

It-tabella t'hawn taht trid tintuża biss bħala verifika tal-volum tad-doża kkalkulat. Tabella 1 **ma tissostitwixxi** il-htieġa li tikkalkula l-volum tad-doża speċifiku.

Tabella 1: Firxa tal-volumi tad-doża f' mL għall-verifika tal-kalkolu

Kategorija tal-piż	Dożaġġ minghajr STP konkomitanti*			Dożaġġ b' STP konkomitanti**	
	Doża tal-bidu	Jum 7-13	Jum 14 u 'l quddiem	Doża tal-bidu	Jum 7 u 'l quddiem
	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum	0.35 mg/kg darbtejn kuljum	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum
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

Kategorija tal-piż	Dożaġġ minghajr STP konkomitanti*			Dożaġġ b'STP konkomitanti**	
	Doża tal-bidu	Jum 7-13	Jum 14 u 'l quddiem	Doża tal-bidu	Jum 7 u 'l quddiem
	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum	0.35 mg/kg darbtejn kuljum	0.1 mg/kg darbtejn kuljum	0.2 mg/kg darbtejn kuljum
30-38 kg	1.4-1.8 mL	2.8-3.5 mL	4.8-6 mL (doża massima)	1.4-1.8 mL	2.8-3.5 mL
38-43 kg	1.8-2 mL	3.5-4 mL	6 mL (doża massima)	1.8-2 mL	3.5-4 mL (doża massima)
43-55 kg	2-2.5 mL	4-5 mL	6 mL (doża massima)	2-2.5 mL	4 mL (doża massima)
55-65 kg	2.5-3 mL	5-6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	2.5-3 mL	4 mL (doża massima)
65-86 kg	3-4 mL	6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	3-4 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)
86-130 kg	4-6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	6 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)	4 mL (doża massima)

*Minghajr STP konkomitanti: Id-doża massima hija 13 mg darbtejn kuljum li tikkorrispondi għal 6 mL darbtejn kuljum.

**B'STP konkomitanti: Id-doża massima ta' 8.6 mg darbtejn kuljum li tikkorrispondi għal 4 mL darbtejn kuljum.

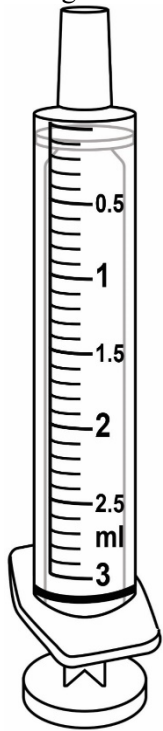
Kemm għandek tiehu

- Se jingħadlek kemm ml għandek tiehu għal kull doża.
- Hu l-medicina darbtejn kuljum.
- It-tabib tiegħek se jibda lilek jew lill-wild tiegħek b'doża baxxa. Din tista' tiżdied gradwalment skont kemm taħdem tajjeb il-medicina u kif taffettwa lilek jew lill-wild tiegħek.
- L-ammont massimu li tista' tiehu huwa ta' 6 ml darbtejn kuljum.
- Jekk qed tiehu stiripentol, l-ammont massimu li tista' tiehu huwa ta' 4 ml darbtejn kuljum.
- Tihux aktar mid-doża preskritta billi din tista' tikkawża effetti sekondarji serji.

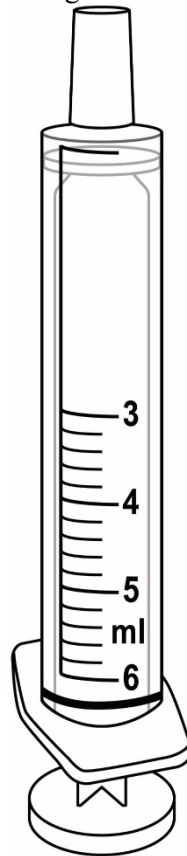
Kif tiehu din il-medicina

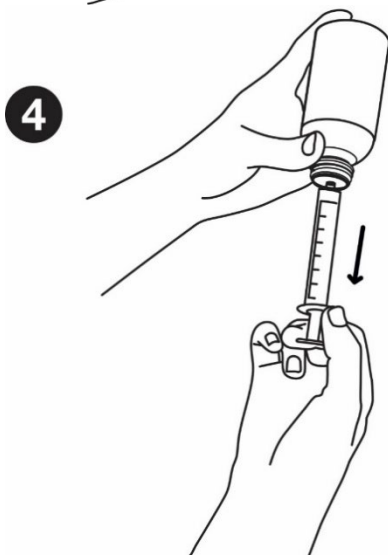
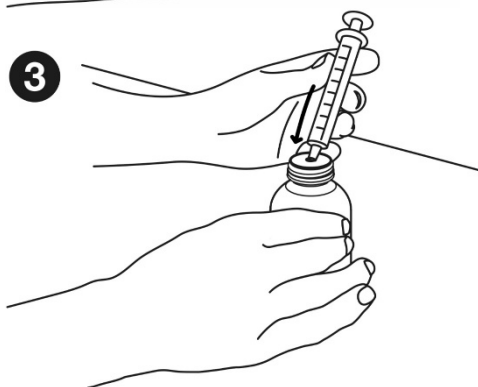
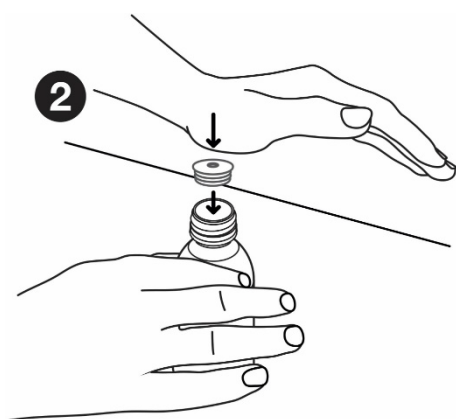
- Hu din il-medicina mill-ħalq.
- Hu l-medicina mal-ikel jew bejn l-iklet.
- Fintepla soluzzjoni orali hija kompatibbli ma' dieta ketojenika.
- Il-medicina hija likwidu. Uża s-siringi orali pprovduti biex tkejjel id-doża tiegħek, kif spjegat hawn taht.
- Uża s-siringa hadra ta' 3 ml għal doži sa 3 ml.
- Uża s-siringa vjola ta' 6 ml għal doži bejn 3.2 ml u 6 ml.
- Fintepla soluzzjoni orali hija kompatibbli mal-bičča l-kbira tat-tubi tat-tmigh enterali.
- Biex tlahlah it-tubu tat-tmigh, imla s-siringa użata għad-dożaġġ bl-ilma u lahlah it-tubu. Aghmel dan 3 darbiet.

Siringa ta' 3 ml - ħadra



Siringa ta' 6 ml - vjola





Ikteb fuq il-kartuna d-data meta ftaħt il-flixxun għall-ewwel darba.

Għandek twaħħal l-adapter tal-flixxun l-ewwel darba li tiftaħ il-flixxun. L-istruzzjonijiet li ġejjin jgħidulek kif għandek twaħħal l-adapter.

Kif iddaħħal l-adapter tal-flixxun:

Meta l-flixxun jinfetaħ l-ewwel darba, l-adapter tal-flixxun għandu jingħafas fil-flixxun.

Aħsel u nixxef idejk.

Nehhi l-adapter tal-flixxun mill-imballaġġ tiegħu.

Qiegħed il-flixxun fuq wiċċ ċatt u sod.

Iftaħ il-flixxun.

Żomm il-flixxun b'mod sod.

Poġġi l-adapter tal-flixxun mal-parti ta' fuq tal-flixxun miftuħa.

Aghfas l-adapter tal-flixxun fil-flixxun bil-pala ta' idek sakemm l-adapter ikun flaxx man-naħa ta' fuq tal-flixxun.

Halli l-adapter tal-flixxun ġo fih wara li tuża l-medicina.

Issikka t-tapp tal-flixxun fuq il-flixxun bl-adapter tal-flixxun miżmum ġo fih.

Kif tieħu l-medicina:

Qabel ma tkejjel id-doża, kun ċert li l-plaġer ikun magħfus kollu fis-siringa orali.

Żomm il-flixxun tal-medicina sew fuq wiċċ iebs u ċatt.

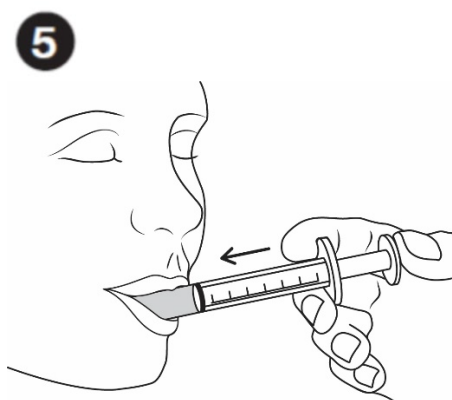
Aghfas il-ponta tas-siringa orali fl-adapter tal-flixxun sakemm ma tkunx tista' tagħfasha aktar.

Żomm is-siringa orali u l-flixxun flimkien u eqlibhom rashom 'l isfel.

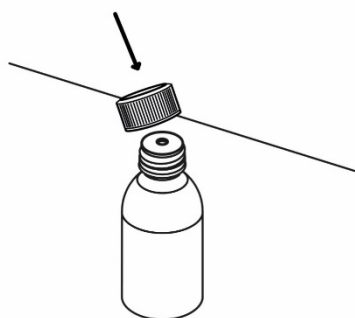
Igħbed il-plaġer bil-mod biex tingħbed id-doża t-tajba.

Żomm is-siringa orali u l-flixxun flimkien u mbagħad eqlibhom.

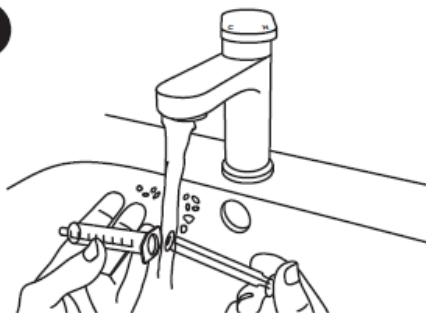
Wagt li żżomm il-flixxun b'mod sod, igħbed bil-mod is-siringa orali 'l barra mill-adapter tal-flixxun.



6



7



Qiegħed il-ponta tas-siringa orali mal-parti ta' ġewwa tal-hadd tal-pazjent. Imbotta l-plaġer bil-mod sakemm jingħafas għalkollox. Se jkun hemm volum żgħir li jibqa' fil-ponta tas-siringa. Dan huwa normali. Titfax il-medicina fuq wara tal-gerżuma peress li dan jista' jgħiegħlek tifga.

Qiegħed l-għatu lura fuq il-flixkun u dawwar sakemm dan jieqaf. Dejjem halli l-adapter f'postu fil-flixkun.

Kif tnaddaf is-siringa:

Lahlah is-siringa orali b'ilma kiesaħ u halliha tinxef wara kull użu.

Lahlah ġewwa s-siringa u l-plaġer.

Jista' jingħibed ilma kiesaħ fis-siringa bil-plaġer u jiġi mbuttat 'il barra diversi drabi biex titnaddaf is-siringa.

Huwa normali li tissepura l-plaġer mis-siringa biex tlahlah kull parti. Tużax detergent biex tnaddaf is-siringa u l-plaġer. Tnaddafx is-siringa u l-plaġer f'dishwasher. Is-siringa u l-plaġer għandhom jinxfu għalkollox qabel l-użu li jmiss.

Jekk inti jew il-wild tiegħek tiehdu Fintepla aktar milli suppost

Kellem tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-flixkun tal-medicina miegħek. Jistgħu jsehħu l-effetti li ġejjin: tkun aġitat, thossok bi nġhas jew konfuż, thoss il-fwawar jew shana, tirtogħod u tegħreq.

Jekk inti jew il-wild tiegħek tinsew tiehdu Fintepla

- Huduh hekk kif tiftakru. Madankollu, jekk ikun kważi sar il-ħin biex tiehdu d-doża li jmiss, aqbżu d-doża li tkun tlift.
- M'għandkomx tiehdu doża doppja biex tpattu għal kull doża li tkunu insejtu tiehdu.

Jekk inti jew il-wild tiegħek tieqfu tiehdu Fintepla

Tiqfux tiehdu Fintepla mingħajr ma tkellmu lit-tabib tiegħek. Jekk it-tabib tiegħek jiddeciedi li jwaqqaf din il-medicina, it-tabib se jitlob lilek jew lill-wild tiegħek biex bil-mod tbaxxu l-ammont mehud kuljum. It-tnaqis bil-mod fid-doża se jnaqqas ir-riskju ta' aċċessjoni u status epilepticus. Tliet xhur sa sitt xhur wara l-aħħar doża ta' Fintepla, inti jew il-wild tiegħek se jkollkom bżonn li ssirilkom ekokardjogramma.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- tnaqqis fl-aptit
- ngħas
- dijarea
- gheja

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- bronkite
- imġiba anormali
- bidliet rapidi fil-burdata
- aggressjoni
- aġitazzjoni
- insomnja
- roġħda tal-idejn, tad-dirġajn jew tar-riglejn
- problemi bil-koordinazzjoni tal-movimenti, il-mixi u l-bilanċ
- tnaqqis fis-sodizza tal-muskoli
- aċċessjonijiet
- aċċessjonijiet li jdumu (status epilepticus)
- letargija
- telf fil-piż
- stitikezza
- żieda fil-produzzjoni ta' bżieq
- rimettar
- raxx
- livell aktar baxx ta' zokkor fid-demm
- żieda fil-prolactin fid-demm

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

- irritabbiltà
- sindrome tas-serotonina
- pressjoni għolja tad-demm fl-arterji tal-pulmun (ipertensjoni arterjali pulmonari)
- mard tal-qalb valvulari

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Fintepla

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

- Tagħmlux fil-frigġ jew fil-friża.
- Uża fi żmien 3 xhur minn meta l-flixxun jinfetaħ l-ewwel darba.
- Jekk titlef jew tagħmel hsara lil siringa, jew ma tistax taqra l-marki tad-dożi fuq siringa, uża siringa orali oħra pprovduta fil-pakkett tiegħek, jew kellem lill-ispizjar tiegħek.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Fintepla

Is-sustanza attiva tissejjaħ fenfluramine. Kull ml fih 2.2 mg ta' fenfluramine (bħala 2.5 mg ta' fenfluramine hydrochloride).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Sodium ethyl para-hydroxybenzoate (E 215)
- Sodium methyl para-hydroxybenzoate (E 219)
- Sucralose (E 955)
- Hydroxyethylcellulose (E 1525)
- Monosodium phosphate (E 339)
- Disodium phosphate (E 339)
- Trab b'toġhma taċ-ċirasa:
 - Akaċja (E 414)
 - Glucose (qamħirrun)
 - Ethyl benzoate
 - Preparazzjonijiet aromatizzanti naturali
 - Sustanzi aromatizzanti naturali
 - Sustanzi aromatizzanti
 - Maltodextrin (maize)
 - Sulphur dioxide (E 220)
- Potassium citrate (E 332)
- Citric acid monohydrate (E 330)
- Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Fintepla u l-kontenut tal-pakkett

- Fintepla soluzzjoni orali tiġi pprovduta bħala likwidu ċar, bla kulur, b'toġhma taċ-ċirasa kemxejn viskuż.
- Is-soluzzjoni hija disponibbli fi flixxun abjad b'tapp rezistenti għat-tfal u li juri jekk ġiex imbagħbas.
- Kull karuna fiha jew:
 - Flixxun li fih 60 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
 - Flixxun li fih 120 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
 - Flixxun li fih 250 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
 - Flixxun li fih 360 ml soluzzjoni orali, adapter tal-flixxun, żewġ siringi orali ta' 3 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.1 ml, u żewġ siringi ta' 6 ml bi gradwazzjonijiet ta' 0.2 ml.
- Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.