

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje fenfluraminum 2,2 mg (ve formě fenfluramini hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem

Glukóza (kukuřice): 0,627 mg/ml
Sodná sůl ethylparabenu (E 215): 0,23 mg/ml
Sodná sůl methylparabenu (E 219): 2,3 mg/ml
Oxid siřičitý (E 220): 0,000009 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá, bezbarvá, lehce viskózní tekutina s pH 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fintepla je indikován k léčbě epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přídatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku Fintepla má zahájit a dohlížet na něj lékař se zkušenostmi v léčbě epilepsie.

Přípravek Fintepla je předepisován a vydáván v souladu s programem kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla (viz bod 4.4).

Dávkování

Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace

Tabulka 1. Doporučené dávkování pro syndrom Dravetové

	<u>bez</u> stiripentolu	<u>se</u> stiripentolem
Počáteční dávka - první týden	0,1 mg/kg podávaná dvakrát denně (0,2 mg/kg/den)	
7. den - druhý týden*	0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den)	Udržovací dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den)
14. den - další titrace, dle potřeby*	0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den)	Neuplatňuje se
Maximální doporučená dávka	26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně)	17 mg (8,6 mg dvakrát denně, tj. 4,0 ml dvakrát denně)

* U pacientů, kteří tolerují fenfluramin, a u kterých je potřebné další snížení výskytu záchvatů. U pacientů, jejichž stav vyžaduje rychlejší titraci, lze dávku zvyšovat každé 4 dny.

Jestliže je vypočítaná dávka 3,0 ml nebo nižší, použije se 3ml stříkačka se zeleným potiskem. Jestliže je vypočítaná dávka vyšší než 3,0 ml, použije se 6ml stříkačka s fialovým potiskem. Vypočítaná dávka se má zaokrouhlit na nejbližší dílek na stupnici.

Tabulka 2. Doporučené dávkování pro Lennoxův-Gastautův syndrom

Počáteční dávka - první týden	0,1 mg/kg podávaná dvakrát denně (0,2 mg/kg/den)
7. den - druhý týden**	0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den)
14. den - udržovací dávka**	0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den)
Maximální doporučená dávka	26 mg (13 mg dvakrát denně, tj. 6,0 ml dvakrát denně)

**Dávkování se má zvyšovat podle tolerance až na doporučenou udržovací dávku (tj. 14. den).

Jestliže je vypočítaná dávka 3,0 ml nebo nižší, použije se 3ml stříkačka se zeleným potiskem. Jestliže je vypočítaná dávka vyšší než 3,0 ml, použije se 6ml stříkačka s fialovým potiskem. Vypočítaná dávka se má zaokrouhlit na nejbližší dílek na stupnici.

Ukončení léčby

Při ukončování léčby se má dávka snižovat postupně. Stejně jako je tomu u všech antiepileptik, je třeba vyvarovat se náhlého ukončení léčby, je-li to možné, aby se minimalizovalo riziko zvýšené frekvence záchvatů a status epilepticus. Poslední echokardiogram má být proveden 3–6 měsíců po poslední dávce fenfluraminu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při podávání přípravku Fintepla pacientům s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin se obecně nedoporučuje žádná úprava dávky, avšak je možné zvážit pomalejší titraci. Pokud jsou hlášeny nežádoucí účinky, může být zapotřebí snížení dávky (viz bod 5.2).

Přípravek Fintepla nebyl hodnocen u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin. Není známo, zda je fenfluramin nebo jeho aktivní metabolit, norfenfluramin, dialyzovatelný.

Nejsou k dispozici žádné specifické klinické údaje o použití přípravku Fintepla se stiripentolem u pacientů s poruchou funkce ledvin. Přípravek Fintepla se proto nedoporučuje používat u pacientů s poruchou funkce ledvin léčených stiripentolem.

Pacienti s poruchou funkce jater

Obecně se nedoporučuje žádná úprava dávky, pokud je přípravek Fintepla podáván bez souběžného podávání stiripentolu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B podle Childa a Pugh).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh), kterým není souběžně podáván stiripentol, je maximální dávka 0,2 mg/kg dvakrát denně a maximální denní dávka je 17 mg.

Jsou k dispozici omezené klinické údaje o použití přípravku Fintepla se stiripentolem u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater je možné zvážit pomalejší titraci. Jsou-li hlášeny nežádoucí účinky, může být potřebné snížení dávky (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití přípravku Fintepla se stiripentolem u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Přípravek Fintepla se proto nedoporučuje používat u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater léčených stiripentolem.

Starší pacienti

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku Fintepla starším pacientům.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Fintepla u dětí mladších 2 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Fintepla se podává perorálně.

Přípravek Fintepla lze užívat s jídlem nebo bez něj.

Přípravek Fintepla je kompatibilní s komerčně dostupnými žaludečními a nazogastriickými sondami (viz bod 6.6).

Přípravek Fintepla obsahuje velmi omezené množství stravitelných sacharidů a je kompatibilní s ketogenní dietou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně.

Plicní arteriální hypertenze.

Období 14 dnů od podání inhibitorů monoaminoxidázy kvůli zvýšenému riziku serotoninového syndromu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze

Vzhledem k hlášeným případům onemocnění srdečních chlopní, které mohly být způsobeny fenfluraminem ve vyšších dávkách podávaným k léčbě obezity u dospělých, se musí provádět monitorování srdce pomocí echokardiografie. Z kontrolovaných klinických studií fenfluraminu k léčbě syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu byli pacienti s onemocněním srdeční chlopně nebo plicní arteriální hypertenzí vyřazeni. V průběhu těchto studií nebylo pozorováno žádné onemocnění srdečních chlopní.

Před zahájením léčby musí pacienti absolvovat echokardiografické vyšetření, aby se stanovil výchozí stav před zahájením léčby (viz bod 4.3) a vyloučilo jakékoli preexistující onemocnění srdečních chlopní nebo plicní hypertenze.

Echokardiografické monitorování se má provádět každých 6 měsíců během prvních 2 let léčby a poté jednou za rok. Jestliže echokardiogram ukáže patologické změny na chlopních, má se zvážit kontrolní echokardiogram v časnějším časovém rámci za účelem vyhodnocení, zda tato abnormalita přetrvává. Pokud jsou na echokardiogramu pozorovány patologické abnormality, doporučuje se vyhodnotit poměr přínosů a rizik pokračování v léčbě fenfluraminem s předepisujícím lékařem, pečovatelem a kardiologem.

Po ukončení léčby z jakýchkoli důvodů má být provedeno poslední echokardiografické vyšetření 3–6 měsíců po poslední dávce fenfluraminu.

Jestliže se léčba z důvodu onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně ukončí, má se zajistit náležité monitorování a následné sledování v souladu s místními pokyny pro léčbu onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně.

Při podávání vyšších dávek fenfluraminu k léčbě obezity u dospělých v minulosti byla hlášena plicní arteriální hypertenze spojená s fenfluraminem. Plicní arteriální hypertenze nebyla pozorována v klinickém programu, avšak údaje z postmarketingového sledování ukazují, že k ní může rovněž dojít i při dávkách používaných k léčbě epilepsie (viz bod 4.8).

Jestliže nález na echokardiogramu naznačuje plicní arteriální hypertenzi, má se provést opětovný echokardiogram co možná nejdříve a do 3 měsíců k potvrzení tohoto nálezu. Jestliže je nález na echokardiogramu potvrzen jako naznačující zvýšenou pravděpodobnost plicní arteriální hypertenze definovanou jako „střední pravděpodobnost“ dle Pokynů Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology, ECS) a Evropské respirační společnosti (European Respiratory Society, ERS) z roku 2015, má tato skutečnost vést k vyhodnocení poměru přínosů a rizik pokračování v léčbě přípravkem Fintepla předepisujícím lékařem, pečovatelem a kardiologem. Jestliže nález na echokardiogramu po potvrzení naznačuje vysokou pravděpodobnost plicní arteriální hypertenze, jak je definována pokyny ESC a ERS z roku 2015, doporučuje se ukončit léčbu fenfluraminem.

Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti

Fenfluramin může způsobit sníženou chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Jestliže je fenfluramin kombinován s dalšími antiepileptiky, například stiripentolem, může dojít k aditivnímu účinku na sníženou chuť k jídlu. Zdá se, že snížení tělesné hmotnosti závisí na dávce. U většiny jedinců v průběhu času při pokračování léčby došlo opět ke zvýšení tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost pacienta je třeba sledovat. Před zahájením léčby fenfluraminem u pacientů s mentální anorexií nebo mentální bulimií v anamnéze je nutné provést vyhodnocení poměru přínosů a rizik.

Program kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla

Byl vytvořen program kontrolovaného přístupu za účelem 1) zabránění použití mimo indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů a 2) potvrzení, že předepisující lékaři byli informováni o nutnosti pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravky Fintepla.

Somnolence

Fenfluramin může způsobit somnolenci.

Další látky tlumící centrální nervový systém, včetně alkoholu, mohou možnou somnolenci způsobenou fenfluraminem ještě zvýraznit (viz body 4.5 a 4.7).

Sebevražedné chování a myšlenky

U některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických hodnocení antiepileptik, která nezahrnovala fenfluramin, ukázala malé zvýšení rizika sebevražedného chování a představ. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika při podávání fenfluraminu. Pacienty a jejich pečovatele je nutné poučit o tom, že v případě jakýchkoliv známek sebevražedného chování či myšlení je třeba vyhledat lékařskou pomoc.

Serotoninový syndrom

Stejně jako u jiných serotonergních látek se může při léčbě fenfluraminem objevit serotoninový syndrom, potenciálně život ohrožující stav, zejména při souběžném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látek, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou MAOI; nebo antipsychotik, která mohou ovlivnit serotonergní neurotransmiterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu zahrnují změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), autonomní nestabilitu (např. tachykardie, labilní krevní tlak, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem).

Pokud je souběžná léčba fenfluraminem a dalšími serotonergními přípravky, které mohou ovlivnit serotonergní systémy, klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvyšování dávky.

Zvýšená frekvence záchvatů

Stejně jako u jiných antiepileptik může při léčbě fenfluraminem dojít ke klinicky významnému zvýšení frekvence záchvatů, které může vyžadovat úpravu dávky fenfluraminu a/nebo souběžně podávaných antiepileptik nebo ukončení léčby fenfluraminem, pokud je poměr přínosů a rizik nepříznivý.

Cyproheptadin

Cyproheptadin je silný antagonist serotoninových receptorů, a proto může snížit účinnost fenfluraminu. Jestliže se k léčbě fenfluraminem přidá cyproheptadin, je nutné pacienty sledovat z hlediska možného zhoršení záchvatů. Jestliže je léčba fenfluraminem zahájena u pacienta užívajícího cyproheptadin, může být účinnost fenfluraminu snížena.

Glaukom

Fenfluramin může způsobit mydriázu a může urychlit rozvoj glaukomu s uzavřeným úhlem. U pacientů s akutním snížením zrakové ostrosti ukončete léčbu. Zvažte ukončení léčby, jestliže se objeví bolest oka a není možné zjistit jiný důvod.

Účinek induktorů CYP1A2 a CYP2B6

Souběžné podávání se silnými induktory CYP1A2 nebo CYP2B6 snižuje plazmatické koncentrace fenfluraminu, což může snížit účinnost fenfluraminu (viz bod 4.5). Pokud je nutné souběžné podávání silného induktoru CYP1A2 nebo CYP2B6 s fenfluraminem, je třeba sledovat pacienta, zda není snížena účinnost, a je možné zvážit zvýšení dávky fenfluraminu za předpokladu, že nepřekročí dvojnásobek maximální denní dávky (52 mg/den) (viz bod 4.2). Pokud je během udržovací léčby fenfluraminem vysazen silný induktor CYP1A2 nebo CYP2B6, zvažte postupné snižování dávky fenfluraminu na dávku podávanou před nasazením induktoru (viz bod 4.2).

Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6

Zahájení souběžné léčby silným inhibitorem CYP1A2 nebo CYP2D6 může mít za následek zvýšenou expozici, a je proto nutno sledovat výskyt nežádoucích účinků; u některých pacientů může být zapotřebí snížit dávku.

Souběžné podání jedné dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s fluvoxaminem (silným inhibitorem CYP1A2) v ustáleném stavu (50 mg jednou denně) zdravým dobrovolníkům zvýšilo AUC_{0-t} fenfluraminu 2,1násobně a C_{max} 1,2násobně a snížilo AUC_{0-t} norfenfluraminu 1,3násobně a C_{max} 1,4násobně ve srovnání s fenfluraminem podávaným samostatně.

Souběžné podání jedné dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s paroxetinem (silným inhibitorem CYP2D6) v ustáleném stavu (30 mg jednou denně) zdravým dobrovolníkům zvýšilo AUC_{0-t} fenfluraminu 1,8násobně a C_{max} 1,1násobně a snížilo AUC_{0-t} norfenfluraminu 1,2násobně a C_{max} 1,3násobně, ve srovnání s fenfluraminem podávaným samostatně.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sodnou sůl ethylparabenu (E 215) a sodnou sůl methylparabenu (E 219), které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Rovněž obsahuje oxid siřičitý (E 220), který může vzácně způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální denní dávce 12 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje glukózu, která může být škodlivá pro zuby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém zvyšují riziko zhoršeného útlumu centrálního nervového systému. Příklady takových tlumících látek jsou jiné serotonergní látky (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů); látky, které narušují metabolismus serotoninu, jako jsou IMAO; nebo antipsychotika, která mohou ovlivnit serotonergní neurotransmitterové systémy (viz body 4.3 a 4.4).

Farmakokinetické interakce

Klinické studie

Účinek stiripentolu plus klobazamu a/nebo valproátu v ustáleném stavu na fenfluramin

V ustáleném stavu ve studiích fáze 3 vedlo souběžné podávání 0,2 mg/kg dvakrát denně (0,4 mg/kg/den), maximálně 17 mg/den, fenfluraminu spolu se standardním režimem antiepileptik stiripentolu plus klobazamu a/nebo valproátu ke 130% zvýšení AUC_{0-24} fenfluraminu a 60% snížení AUC_{0-24} norfenfluraminu v porovnání s dávkou 0,35 mg/kg dvakrát denně (0,7 mg/kg/den), maximálně 26 mg/den, fenfluraminu bez stiripentolu (viz bod 4.2).

Účinek kanabidiolu v ustáleném stavu na fenfluramin

Souběžné podání jednorázové dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s opakovanými dávkami kanabidiolu zvýšilo AUC_{0-INF} fenfluraminu o 59 % a C_{max} o 10 % a snížilo AUC_{0-INF} norfenfluraminu o 22 % a C_{max} o 33 % v porovnání s fenfluraminem podávaným samotným. Souběžné podání jednorázové dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s opakovanými dávkami kanabidiolu neovlivnilo farmakokinetiku kanabidiolu v porovnání s kanabidiolem samotným. Když se fenfluramin podává souběžně s kanabidiolem, není nutná žádná úprava dávky.

Účinek rifampicinu (silného induktoru CYP3A a 2C19 a středně silného induktoru CYP1A2, 2B6, 2C8 a 2C9) nebo silného induktoru CYP1A2 nebo CYP2B6

Rifampicin indukuje řadu enzymů CYP, které metabolizují fenfluramin a norfenfluramin. Souběžné podání jedné dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s rifampicinem v ustáleném stavu (600 mg jednou denně) u zdravých dobrovolníků snížilo AUC_{0-t} fenfluraminu o 58 % a C_{max} o 40 %, a snížilo AUC_{0-t} norfenfluraminu o 50 % a zvýšilo C_{max} norfenfluraminu o 13 % ve srovnání s fenfluraminem podávaným samostatně. Při souběžném podávání s rifampicinem nebo silným induktorem CYP1A2 nebo CYP2B6 může být nutné zvýšit dávku fenfluraminu (viz bod 4.4).

Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6

Souběžné podání jedné dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu s fluvoxaminem (silným inhibitorem CYP1A2) v ustáleném stavu (50 mg jednou denně) u zdravých dobrovolníků zvýšilo AUC_{0-t} fenfluraminu 2,1násobně a C_{max} 1,2násobně a snížilo AUC_{0-t} norfenfluraminu 1,3násobně a C_{max} 1,4násobně ve srovnání s fenfluraminem podávaným samostatně.

Souběžné podání jedné dávky fenfluraminu 0,35 mg/kg s paroxetinem (silným inhibitorem CYP2D6) v ustáleném stavu (30 mg jednou denně) u zdravých dobrovolníků zvýšilo AUC_{0-t} fenfluraminu 1,8násobně a C_{max} 1,1násobně a snížilo AUC_{0-t} norfenfluraminu 1,2násobně a C_{max} 1,3násobně ve srovnání s fenfluraminem podávaným samostatně.

Studie in vitro

Účinky fenfluraminu na jiné léčivé přípravky

Souběžné podání jednorázové dávky 0,7 mg/kg fenfluraminu s jednorázovou dávkou kombinace stiripentolu, klobazamu a kyseliny valproové neovlivnilo farmakokinetiku stiripentolu ani farmakokinetiku klobazamu či jeho N-desmethyl-metabolitu norklobazamu, ani farmakokinetiku kyseliny valproové v porovnání s podáním samotné kombinace stiripentolu, klobazamu a kyseliny valproové.

Účinek fenfluraminu na substráty CYP2D6

Studie *in vitro* naznačují, že fenfluramin může inhibovat CYP2D6. Bylo hlášeno, že koncentrace desipraminu v ustáleném stavu narůstají přibližně 2násobně při souběžném podávání fenfluraminu. Souběžné podávání fenfluraminu se substráty CYP2D6 může zvýšit jejich plazmatické koncentrace.

Účinek fenfluraminu na substráty CYP2B6 a CYP3A4

Studie *in vitro* naznačují, že fenfluramin může indukovat CYP2B6 a může indukovat střevní CYP3A4. Souběžné podávání fenfluraminu se substráty CYP2B6 nebo CYP3A4 může snížit jejich plazmatické koncentrace.

Účinek fenfluraminu na substráty MATE1

Studie *in vitro* naznačují, že norfenfluramin (hlavní a farmakologicky aktivní metabolit) může inhibovat MATE1 v klinicky relevantních koncentracích. Souběžné podávání fenfluraminu se substráty MATE1 může zvýšit jejich plazmatické koncentrace.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání fenfluraminu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství).

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3) v nepřítomnosti toxicity pro samce či samice.

Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se fenfluramin/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování fenfluraminu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Fintepla.

Fertilita

Nebyly zaznamenány žádné účinky fenfluraminu na lidskou fertilitu při klinických dávkách až 104 mg/den. Nicméně studie na zvířatech naznačují, že přípravek Fintepla může potenciálně ovlivnit fertilitu samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fintepla má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může způsobit somnolenci a únavu. Pacienti mají být poučeni, že nemají řídit a obsluhovat stroje, dokud nezískají dostatek zkušeností k odhadnutí, zda přípravek nepříznivě ovlivňuje jejich schopnosti (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu pro syndrom Dravetové

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou snížená chuť k jídlu (34,7 %), průjem (19,9 %), infekce horních cest dýchacích (18,1 %), abnormální echokardiogram* (18,1 %), únava (18,1 %), horečka (17,6 %), snížená hladina glukózy v krvi (14,4 %) a somnolence (13,0 %).

* Skládá se ze stopové a lehké mitrální regurgitace a stopové aortální regurgitace, které jsou považovány za fyziologické.

Shrnutí bezpečnostního profilu pro Lennoxův-Gastautův syndrom

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou snížená chuť k jídlu (27,8 %), únava (18,8 %), infekce horních cest dýchacích (15,9 %), somnolence (13,6 %), průjem (11,9 %) a zvracení (10,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulkách níže jsou podle tříd orgánových systémů a frekvence uvedeny nežádoucí účinky hlášené u fenfluraminu v placebem kontrolovaných klinických studiích a z postmarketingového sledování. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$) nebo časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky pro syndrom Dravetové

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Bronchitida	
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy		Abnormální chování Agresivita Agitace Insomnie Výkyvy nálady	
Poruchy nervového systému	Somnolence	Ataxie Hypotonie Letargie Epileptický záchvat Status epilepticus Tremor	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní arteriální hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Zácpa Zvýšená tvorba slin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka Únava		
Vyšetření	Snížená hladina glukózy v krvi Abnormální echokardiogram*	Pokles tělesné hmotnosti Zvýšená hladina prolaktinu v krvi	

* Skládá se ze stopové a lehké mitrální regurgitace a stopové aortální regurgitace, které jsou považovány za fyziologické.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky pro Lennoxův-Gastautův syndrom

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Bronchitida Chřipka Pneumonie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		Agresivita
Poruchy nervového systému	Somnolence	Epileptický záchvat

		Status epilepticus Letargie Tremor
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení	Zácpa Zvýšená tvorba slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	
Vyšetření		Zvýšená hladina prolaktinu v krvi Pokles tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti

Fenfluramin může způsobit sníženou chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti. V kontrolovaných klinických hodnoceních dětí a mladých dospělých se syndromem Dravetové mělo 34,7 % pacientů léčených fenfluraminem sníženou chuť k jídlu jako nežádoucí účinek, v porovnání s 7,6 % pacientů na placebo, a přibližně 18,9 % pacientů léčených fenfluraminem mělo pokles tělesné hmotnosti ≥ 7 % od výchozí tělesné hmotnosti v porovnání s 2,4 % pacientů na placebo. V kontrolovaných klinických hodnoceních dětí a dospělých s Lennoxovým-Gastautovým syndromem mělo 27,8 % pacientů léčených fenfluraminem sníženou chuť k jídlu jako nežádoucí účinek, v porovnání s 11,5 % pacientů užívajících placebo, a přibližně 4 % pacientů léčených fenfluraminem mělo pokles tělesné hmotnosti ≥ 7 % oproti výchozí tělesné hmotnosti v porovnání s 0 % pacientů užívajících placebo. Snížení chuti k jídlu a tělesné hmotnosti se zdálo být závislé na dávce. U většiny subjektů se v průběhu času při pokračování léčby fenfluraminem tělesná hmotnost znovu zvýšila.

Status epilepticus a epileptické záchvaty

V klinických hodnoceních fáze 3 zaměřených na syndrom Dravetové byla pozorovaná frekvence status epilepticus 1,5 % ve skupině s placebem a 5,1 % v kombinované skupině s fenfluraminem. V klinických hodnoceních fáze 3 zaměřených na LGS byla pozorovaná frekvence status epilepticus 1,1 % ve skupině s placebem a 1,1 % ve skupině s fenfluraminem. V klinických hodnoceních fáze 3 zaměřených na syndrom Dravetové a klinických hodnoceních fáze 3 zaměřených na LGS nedošlo k žádnému ukončení léčby kvůli status epilepticus.

V kontrolovaných klinických hodnoceních pacientů se syndromem Dravetové byly epileptické záchvaty hlášeny méně často u pacientů léčených fenfluraminem (5,1 %) než u pacientů užívajících placebo (9,8 %). Epileptické záchvaty hodnocené jako související s hodnoceným léčivem však byly častěji hlášeny u pacientů léčených fenfluraminem než placebem, a to u 2,8 % pacientů léčených fenfluraminem v porovnání s 1,5 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení zaměřeném na LGS byly epileptické záchvaty hlášeny s obdobnou frekvencí u pacientů léčených fenfluraminem (6,8 %) i u pacientů užívajících placebo (6,9 %). Epileptické záchvaty vyhodnocené jako související s hodnoceným přípravkem však byly častěji hlášeny u pacientů léčených fenfluraminem (6,3 %) než u pacientů užívajících placebo (1,1 %).

Střední počet dnů do nástupu epileptického záchvatu v klinickém hodnocení fáze 3 zaměřeném na LGS po zahájení léčby byl 26,3 dnů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den, 31,3 dnů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den a 31,3 dnů ve skupině s placebem.

Echokardiografická bezpečnostní vyšetření

Onemocnění srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze se posuzovaly pomocí echokardiografie v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích u 341 pacientů se syndromem Dravetové a 263 pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. U žádného z pacientů se v placebem kontrolovaných studiích nebo otevřených prodloužených studiích s expozicí až po dobu až

3 let nevyvinulo onemocnění srdečních chlopní ani plicní arteriální hypertenze. Ve dvojité zaslepených studiích zaměřených na syndrom Dravetové byla hlášena stopová regurgitace mitrální chlopně u 17,9 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den, (n = 7/39), 23,3 % ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,4 mg/kg/den (n = 10/43), 22,5 % ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 9/40) a 9,5 % ve skupině s placebem (n = 8/84). Lehká mitrální regurgitace byla hlášena u 2,3 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,4 mg/kg/den (n = 1/43). Stopová aortální regurgitace byla hlášena u 7,9 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 3/40). Ve dvojité zaslepených studiích zaměřených na Lennoxův-Gastautův syndrom byla hlášena stopová mitrální regurgitace u 14,8 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den (n = 13/89), u 17,6 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 15/87) a u 22,1 % pacientů ve skupině s placebem (n = 19/87). Lehká mitrální regurgitace byla hlášena u 1,1 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 1/87). Stopová aortální regurgitace byla hlášena u 5,6 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den (n = 5/89) a u 2,3 % pacientů ve skupině s placebem (n = 2/87). U jednoho 11letého pacienta ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den se projevila lehká aortální regurgitace. Nebyly pozorovány žádné anomálie v chlopenní morfologii a po diagnostickém posouzení pomocí jícnové echokardiografie byl tento nálezn překlasiřován jako nepřítomný. Stopová a lehká mitrální regurgitace a stopová aortální regurgitace jsou všechny nepatologické nálezy dle definice v Pokynech ESC a ERS z roku 2015. Pozorované případy mitrální nebo aortální regurgitace byly často přechodné. Během postmarketingového sledování byla hlášena plicní arteriální hypertenze u dítěte spojená s fenfluraminem (v dávce 10,12 mg/den) podávaným k léčbě syndromu Dravetové. Pacient fenfluramin vysadil a nežádoucí účinek po vysazení vymizel (viz bod 4.4).

Letargie, somnolence a únava

V kontrolovaných klinických hodnoceních subjektů se syndromem Dravetové byla letargie hlášena často (9,7 %), a somnolence a únava/astenie velmi často (13,0 %, resp. 18,1 %) v kombinovaných skupinách léčby fenfluraminem. V kontrolované studii zaměřené na Lennoxův-Gastautův syndrom byla často hlášena letargie, a to u 4 % subjektů. Velmi často byla hlášena únava/astenie (u 18,8 % subjektů) a somnolence (u 13,6 % subjektů). Většina případů letargie, somnolence a únavy/astenie jako nežádoucích účinků byla hlášena během prvních 2 týdnů léčby fenfluraminem, a tyto případy byly mírné nebo středně závažné. Jen vzácně byla v důsledku letargie, somnolence a únavy/astenie ukončena léčba; většinou tyto nežádoucí účinky při další léčbě ustoupily nebo se zmírnily. V kontrolovaných klinických hodnoceních zaměřených na syndrom Dravetové byla v kombinovaných skupinách léčby fenfluraminem ukončena léčba v důsledku letargie u 0,8 % subjektů a v důsledku somnolence u 1,6 % subjektů. Ve studii zaměřené na LGS byla u 1,7 % subjektů ve skupině léčby fenfluraminem ukončena léčba v důsledku somnolence.

Gastrointestinální poruchy

Během 14týdenního období titrace a období udržovací léčby klinického hodnocení fáze 3 dětí a mladých dospělých s LGS byly průjem (11,9 %) a zvracení (10,8 %) pozorovány častěji v kombinovaných skupinách léčby fenfluraminem než ve skupině s placebem (průjem u 4,6 % a zvracení u 5,7 % subjektů). Střední doba do nástupu průjmu ve skupinách s fenfluraminem byla ve skupině s dávkou 0,2 mg/kg/den 25,0 dnů a ve skupině s dávkou 0,8 mg/kg/den 26,1 dnů oproti 46,0 dnů ve skupině s placebem. Střední doba do nástupu zvracení ve skupinách s fenfluraminem byla ve skupině s dávkou 0,2 mg/kg/den 29,8 dnů a ve skupině s dávkou 0,8 mg/kg/den 29,1 dnů oproti 42,8 dnům ve skupině s placebem.

V období otevřeného hodnocení v kontrolovaném klinickém hodnocení zaměřeném na LSG byly průjem a zácpa pozorovány častěji ve skupinách s vyšší dávkou. Střední doba do nástupu průjmu byla ve skupině se střední denní dávkou $> 0 - < 0,4$ mg/kg/den 215,7 dnů, ve skupině se střední denní dávkou $0,4 - < 0,6$ mg/kg/den byla 95,2 dnů a ve skupině se střední denní dávkou $\geq 0,6$ mg/kg/den byla 79,6 dnů. Střední doba do nástupu zácpy byla ve skupině se střední denní dávkou $> 0 - < 0,4$ mg/kg/den 113,0 dnů, ve skupině se střední denní dávkou $0,4 - < 0,6$ mg/kg/den byla 173,7 dnů a ve skupině se střední denní dávkou $\geq 0,6$ mg/kg/den byla 140,1 dnů.

Všechny hlášené případy průjmu a zácpy byly mírné nebo středně závažné.

Infekce a infestace

Během 14týdenního období titrace a období udržovací léčby klinického hodnocení fáze 3 dětí a mladých dospělých s LGS byla infekce horních cest dýchacích (7,4 %) pozorována častěji v kombinovaných skupinách léčby fenfluraminem než ve skupině s placebem (3,4 %). Střední doba do nástupu infekce horních cest dýchacích ve skupinách s fenfluraminem byla ve skupině s dávkou 0,2 mg/kg/den 42,9 dnů a ve skupině s dávkou 0,8 mg/kg/den 40,8 dnů oproti 46,7 dnům ve skupině s placebem.

V kontrolované studii LGS byla vyšší frekvence výskytu infekcí hlášena v rameni aktivní léčby ve věkové skupině 2–6 let. Kombinovaný výskyt infekcí horních cest dýchacích (včetně streptokokové faryngitidy, faryngotonsilitidy, rinitidy, sinusitidy a virové infekce horních cest dýchacích) byl nejčastěji hlášen u 14,2 % subjektů ve skupině léčené fenfluraminem. Často byly hlášeny bronchitida (2,3 %), chřipka (2,3 %), otitis media (1,1 %) a pneumonie (2,3 %). Většina těchto infekcí byla hlášena u 2 nebo více subjektů ve skupině léčené fenfluraminem a žádné nebyly hlášeny ve skupině s placebem. V období otevřeného hodnocení v kontrolovaném klinickém hodnocení pacientů s LGS byly nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, virová gastroenteritida a pneumonie častěji pozorovány ve skupinách s vyššími dávkami. Střední doba do nástupu těchto infekcí byla ve skupině se střední denní dávkou $>0 - <0,4$ mg/kg/den 6,0–155,1 dnů, ve skupině se střední denní dávkou $0,4 - <0,6$ mg/kg/den byla 107,1–212,5 dnů a ve skupině se střední denní dávkou $\geq 0,6$ mg/kg/den byla 155,7–320,7 dnů.

Všechny hlášené případy nasofaryngitidy, infekce horních cest dýchacích a virové gastroenteritidy byly mírné nebo středně závažné. Během otevřené části klinického hodnocení byly hlášeny dva případy těžké pneumonie ve skupině se střední denní dávkou $0,4 - <0,6$ mg/kg/den.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny pouze omezené údaje ohledně klinických účinků a léčby předávkování fenfluraminem. Agitovanost, ospalost, zmatenost, zrudnutí, tremor (nebo třes), horečka, pocení, bolest břicha, hyperventilace a dilatované nereagující zornice byly hlášeny při mnohem vyšších dávkách fenfluraminu, než jaké byly zařazeny do programu klinických hodnocení.

Mají se pečlivě sledovat vitální funkce a v případě konvulzí, arytmií nebo dechových potíží se má podat podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika; ATC kód: N03AX26.

Mechanismus účinku

Fenfluramin je látka uvolňující serotonin, a tak stimuluje řadu podtypů 5-HT receptorů prostřednictvím uvolnění serotoninu. Fenfluramin může snížit záchvaty působením jakožto agonista na specifických serotoninových receptorech v mozku, včetně 5-HT1D, 5-HT2A a 5-HT2C receptorů, a rovněž působením na receptor sigma-1. Přesný model působení fenfluraminu u syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu není znám.

Klinická účinnost

Syndromu Dravetové

Děti a mladí dospělí se syndromem Dravetové

Účinnost fenfluraminu u dětí a mladých dospělých se syndromem Dravetové byla hodnocena ve třech randomizovaných, multicentrických, placebem kontrolovaných studiích (1501, 1502, 1504).

Studie 1 (n = 119) a studie 3 (n = 143) jsou prospektivní, sloučené analýzy prvních 119 zařazených pacientů (studie 1) a zbývajících následně zařazených pacientů (studie 3) ze 2 identických dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií, ZX008-1501 a ZX008-1502. Studie 1501 a studie 1502 se prováděly paralelně a jejich design byl identický: 3ramenné, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, paralelní skupiny, placebem kontrolované studie sestávající z 6týdenního základního období následovaného 2týdenním obdobím titrace a 12týdenním udržovacím obdobím pro celkem 14týdenní léčbu. Pacienti užívající současně stiripentol nebyli do těchto studií zařazeni. Vhodní pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání jedné ze dvou dávek fenfluraminu (0,7 mg/kg/den nebo 0,2 mg/kg/den, maximálně 26 mg/den) nebo užívání placeba. Průměrný věk (směrodatná odchylka) pacientů zařazených do studie byl 9,0 (4,7) let ve studii 1 a 9,3 (4,7) let ve studii 3, s rozmezím 2 až 18 let. Většina pacientů byla ve věku ≥ 6 let (73,9 % ve studii 1 a 74,6 % ve studii 3). Všichni zařazení pacienti byli nedostatečně kontrolováni alespoň jedním antiepileptikem, s nebo bez stimulace vagového nervu a/nebo ketogenní diety, nejčastěji současně užívanými antiepileptiky (celkově ≥ 25 %) byly valproát, klobazam, topiramát a levetiracetam. Ve studii 1 byla střední výchozí frekvence konvulzivních záchvatů za 28 dní 34,0, 17,5 a 21,2 ve skupinách s placebem, fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den a fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den. Ve studii 3 byla střední výchozí frekvence konvulzivních záchvatů za 28 dní 12,7, 18,0 a 13,0 ve skupinách užívajících placebo, fenfluramin v dávce 0,2 mg/kg/den a fenfluramin v dávce 0,7 mg/kg/den.

Tabulka 5. Syndrom Dravetové: Výsledky studie 1 a studie 3 primárních a vybraných sekundárních cílových parametrů účinnosti

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n
Frekvence konvulzivních záchvatů	n	40	39	40	48	46	48
	Medián	34,0	17,5	21,2	12,7	18,0	13,0
	výchozího stavu (min., max.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(4,0; 229,3)	(4,0; 1464,0)	(2,7; 2700,7)
Období udržovací léčby	n	39	39	40	48	46	48
	Medián na konci udržovací léčby (min., max.)	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	10,6 (1,0; 139,0)	7,6 (0,0; 2006,8)	3,2 (0,0; 3651,7)
	Snížení průměrné měsíční frekvence konvulzivní	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n
	ch záchvatů upravené na výchozí hodnotu ve srovnání s placebem						
% snížení konvulzivních záchvatů	Počet (%) pacientů s ≥ 50% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu Velikost efektu ¹ Relativní riziko	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 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
Období udržovací léčby	Počet (%) pacientů s ≥ 75% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu Velikost efektu ¹ Relativní riziko	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
	Počet (%) pacientů s ≥ 100% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n
	Velikost efektu ¹						
Nejdelší interval bez záchvatů (medián)		9,5 dne	15,0 dnů p = 0,035	25,0 dnů p < 0,001	10,0 dnů	18,5 dne p = 0,0002	30 dnů p < 0,0001
Titrace + udržovací období							

¹ Velikost účinku (*effect size*, ES) (Rozdíl rizik) vypočítaná jako podíl aktivní-placebo; RR: Relativní riziko

Studie 2 (dříve známa jako studie 1504) (n = 87) byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 2 rameny a paralelními skupinami sestávající z 6týdenního výchozího období následovaného 3týdenním titračním obdobím a 12týdenním udržovacím obdobím - celkem 15 týdnů léčby. Způsobilí pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s fenfluraminem v dávce 0,4 mg/kg/den (maximálně 17 mg/den) nebo s placebem přidaným k jejich stabilnímu standardnímu režimu stiripentolu (plus klobazam a/nebo valproát) a případně k dalším antiepileptikům. Průměrný (standardní odchylka) věk pacientů zařazených do studie 2 byl 9,1 (4,80) let s rozpětím od 2 do 19 let. Většina pacientů byla ve věku ≥ 6 let (72,4%) a menšina ve věku < 6 let (27,6 %), chlapani (57,5%) a, kde to bylo hlášeno, běloši (59,8%). Všechny zařazené subjekty měly nedostatečnou kontrolu nemoci při léčbě alespoň jedním antiepileptikem, které zahrnovalo stiripentol, se stimulací nervus vagus a/nebo ketogenní dietou či bez nich. Medián výchozí frekvence konvulzivních záchvatů za 28 dní činil 10,7 ve skupině s placebem a 14,3 ve skupině s fenfluraminem 0,4 mg/kg/den.

Tabulka 6. Syndrom Dravetové: Studie 2 (dříve známá jako Studie ZX008-1504): výsledky primárních a vybraných sekundárních cílových parametrů účinnosti

		Studie 2	
		Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/den + stiripentol
Frekvence konvulzivních záchvatů	n Výchozí hodnota. Medián (min., max.)	44 10,7 (2,7; 162,7)	43 14,3 (2,7; 213,3)
Období udržovací léčby	n Na konci období udržovací léčby. Medián (min., max.)	44 11,4 (0,7; 169,3)	42 3,9 (0,0; 518,0)
	Snížení průměrné měsíční frekvence konvulzivních záchvatů korigované vzhledem k výchozí hodnotě v porovnání s placebem	-	54,9 % p < 0,001
% snížení konvulzivních záchvatů	Počet (%) pacientů s ≥ 50% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty Velikost účinku ¹ Relativní riziko	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
	Počet (%) pacientů s ≥ 75% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty Velikost účinku ¹ Relativní riziko	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Počet (%) pacientů s ≥ 100% snížením počtu konvulzivních	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %

		Studie 2	
		Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/den + stiripentol
	záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty Velikost účinku ¹		
Nejdelší interval bez záchvatů (medián)		13,0 dnů	22,0 dnů p = 0,004
Období titrace + udržovací léčby			

¹ Velikost účinku (*effect size*, ES) (Rozdíl rizik) vypočítaná jako podíl aktivní-placebo; RR: Relativní riziko

Dospělí

Populace se syndromem Dravetové ve studii 1 a studii 2 byla tvořena převážně pediatrickými pacienty, pouze 7 pacientů bylo dospělých ve věku 18–19 let (3,4 %), a proto byly získány omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti v populaci dospělých se syndromem Dravetové.

Údaje z otevřeného prodloužení

Pacienti se syndromem Dravetové, kteří se účastnili studie 1 a studie 2, se mohli účastnit otevřené rozšířené studie (studie 5). Primárním cílem otevřené studie byla dlouhodobá účinnost a bezpečnost fenfluraminu v dávkách 0,2 až 0,7 mg/kg/den, čímž by bylo možné dávku fenfluraminu titrovat za účelem optimalizace léčby. Jsou hlášeny údaje pro 330 pacientů, kteří se účastnili otevřené studie a dostávali fenfluramin po dobu až 3 let (medián období léčby: 631 dnů; rozmezí: 7–1086). Celkem 23 % pacientů ukončilo během léčebného období v otevřeném rozšíření účast ve studii, přičemž 15 % tak učinilo z důvodu chybějící účinnosti a 1 % kvůli nežádoucím účinkům.

Lennoxův-Gastautův syndrom

Děti a dospělí s Lennoxovým-Gastautovým syndromem

Účinnost fenfluraminu při léčbě epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem u pacientů ve věku 2 až 35 let byla posuzována v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (studie 4, část 1).

Ve studii 4, části 1 se porovnávaly dávky 0,7 mg/kg/den (n = 87) a 0,2 mg/kg/den (n = 89) (až do maximální denní dávky 26 mg/kg) fenfluraminu s placebem. Pacienti měli diagnózu Lennoxova-Gastautova syndromu a nedostatečnou kontrolu nemoci při léčbě alespoň jedním antiepileptikem, se stimulací nervus vagus nebo ketogenní dietou či bez nich. Studie zahrnovala 4týdenní výchozí období, během kterého se u pacientů mělo vyskytnout nejméně 8 atonických záchvatů (*drop seizures*) při stabilní léčbě antiepileptiky. Mezi atonické záchvaty (*drop seizures*) patřily: generalizované tonicko-klonické, sekundárně generalizované tonicko-klonické, tonické, atonické nebo tonicko-atonické záchvaty, u kterých bylo potvrzeno následné ochabnutí (ztráta svalového tonu). Po výchozím období následovala randomizace do 2týdenního období titrace a poté 12týdenní udržovací období, kdy dávka fenfluraminu zůstala stabilní.

Ve studii 4, části 1 užívalo 99 % pacientů 1 až 4 souběžná antiepileptika. Nejčastěji užívanými souběžnými antiepileptiky (u nejméně 25 % pacientů) byly klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) a valproát (55,9 %).

Primárním cílovým parametrem účinnosti v části 1 studie 4, byla procentuální změna oproti výchozí hodnotě ve frekvenci atonických záchvatů za 28 dnů kombinovaného 14týdenního titračního a udržovacího období (tj. období léčby) ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den v porovnání se skupinou s placebem. Hlavní sekundární cílové parametry zahrnovaly poměrnou část pacientů s dosaženým $\geq 50\%$ snížením frekvence atonických záchvatů za 28 dnů oproti výchozí hodnotě ve skupině s dávkou fenfluraminu 0,7 mg/kg/den v porovnání se skupinou s placebem, a poměrnou část pacientů s dosaženým zlepšením (minimálním, značným nebo velmi značným zlepšením) ve skóre na stupnici Celkového klinického dojmu - zlepšení (CGI-I) podle posouzení

hlavního zkoušejícího ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den v porovnání se skupinou s placebem.

V části 1 studie 4, byl medián procentuální změny oproti výchozí hodnotě (snížení) ve frekvenci atonických záchvatů za 28 dnů podstatně vyšší ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den v porovnání se skupinou s placebem (tabulka 6). V období 2 týdnů od zahájení léčby fenfluraminem bylo pozorováno snížení výskytu atonických záchvatů a tento účinek si zachoval konsistenci po 14týdenním období léčby.

U subjektů, u nichž došlo k ≥ 124 atonickým záchvatům za 28 dnů během výchozího období, se jednalo o snížení DSF v hodnotě -19,98 % u subjektů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den, -7,37 % u subjektů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den a -11,21 % u subjektů ve skupině s placebem

Tabulka 7. Lennoxův-Gastautův syndrom: výsledky vybraných cílových parametrů v části 1 studie 4 (udržovací období)

	Placebo (n = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/den (n = 87)
Primární cílový parametr: Procentuální změna v DSF oproti BL během M		
Souhrnná statistika DSF ^a		
Medián v BL	53,00	82,00
Medián během M	47,33	55,73
Medián procentuální změny oproti BL během M	-7,28	-27,16
Neparametrický model ^b		
p-hodnota pro porovnání s placebem	—	0,0018
HL odhad pro rozdíl v mediánu (A-P)		
Odhad (SE)	—	-20 (5,795)
95% CI	—	-31,61, -8,89
Klíčový sekundární cílový parametr: Procento pacientů s $\geq 50\%$ snížením DSF oproti BL (poměr respondérů 50 %) během M		
$\geq 50\%$ snížení DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-hodnota pro porovnání s placebem ^c		0,0044
Klíčový sekundární cílový parametr: Procento pacientů se zlepšením ^d na škále CGI-I podle posouzení zkoušejícího na konci M		
Subjekty se skóre 1, 2 nebo 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
hodnota p v porovnání s placebem ^e		0,0567

ANCOVA = analýza kovariance; A-P = skupina s aktivní léčbou–skupina s placebem; BL = výchozí období (*Baseline Period*); CGI I = Celkový klinický dojem – zlepšení (*Clinical Global Impression – Improvement*); CI = interval spolehlivosti; DSF = frekvence atonických záchvatů (*drop seizure frequency*) za 28 dnů; HL = Hodges-Lehmann; SE = směrodatná chyba; T+M = titrační a udržovací období

- BL, T+M a procentuální změna oproti BL v hodnotách frekvence záchvatů za 28 dnů během M jsou prezentovány v původním měřítku.
- Výsledky jsou založeny na neparametrickém modelu ANCOVA s léčebnou skupinou (3 úrovně) a tělesnou hmotností (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) jako faktory, pořadím frekvence záchvatů v BL jako kovariátou, a pořadím procentuální změny oproti BL ve frekvenci záchvatů během léčby (M) jako odpovědí
- Na základě logistického regresního modelu, který zahrmoval kategoriální proměnnou odpovědi (dosaženo snížení o procentní bod, ano nebo ne), tělesnou hmotnost (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) a DSF ve výchozím období jako kovariátou.
- Minimální, značné nebo velmi značné zlepšení
- Na základě Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu porovnávacího aktivní léčbu s placebem, po úpravě pro úroveň tělesné hmotnosti

Medián procentuálního snížení frekvence atonických záchvatů za 28 dnů oproti výchozí hodnotě pro nižší dávku fenfluraminu (0,2 mg/kg/den) během udržovacího období nedosáhl statistické významnosti v porovnání s placebem (medián změny mezi skupinou pacientů s dávkou

0,2 a placebem, co se týče procentuální změny oproti výchozí hodnotě během udržovacího období - 11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

Typem záchvatu s nejvyšším mediánem procentuální změny oproti výchozí hodnotě ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den v porovnání se skupinou s placebem byly generalizované tonicko-klonické záchvaty (-45,7 % ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den [n = 38] oproti 3,7 % ve skupině s placebem [n = 38]).

Pacienti s Lennoxovým-Gastautovým syndromem, kteří dokončili část 1 studie 4, se mohli zúčastnit části 2, otevřené, 52týdenní, rozšířené studie s flexibilní dávkou pro pacienty. Primárním cílem studie 4, části 2 bylo posoudit dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost fenfluraminu v dávkách 0,2 mg/kg/den až 0,7 mg/kg/den. Všichni pacienti dostávali jeden měsíc fenfluramin v dávce 0,2 mg/kg/den, a pak byla dávka titrována za účelem optimalizace léčby.

Ze 172 subjektů s LGS léčených přípravkem Fintepla po dobu ≥ 12 měsíců dostávalo 46,5 % subjektů střední denní dávku 0,4 až $<0,6$ mg/kg/den, 33,7 % subjektů dostávalo střední denní dávku $\geq 0,6$ mg/kg/den a 19,8 % subjektů dostávalo střední denní dávku >0 až $<0,4$ mg/kg/den.

Jsou hlášeny údaje pro 247 pacientů zařazených do studie 4, části 2, kteří dostávali fenfluramin po medián období 364 dnů (rozmezí: 19–542 dnů). Studii dokončilo celkem 143 subjektů, u 19 subjektů účast ještě probíhala a 85 subjektů bylo vyřazeno. Nejčastějším důvodem ukončení účasti byla nedostatečná účinnost (55 [22,3 %]), nežádoucí účinek (13 [5,3 %]) a ukončení účasti ze strany subjektu (13 [5,3 %]).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Fintepla u jedné nebo více podskupin pediatrické populace se syndromem Dravetové (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Farmakokinetika fenfluraminu a norfenfluraminu byla hodnocena u zdravých subjektů, u pediatrických pacientů se syndromem Dravetové a u pediatrických a dospělých pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem.

Absorpce

Fenfluramin má dobu do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) v rozmezí 3 až 5 hodin v ustáleném stavu. Absolutní biologická dostupnost fenfluraminu je přibližně 68–83 %. Strava neměla na farmakokinetiku fenfluraminu nebo norfenfluraminu žádný vliv.

U fenfluraminu se C_{max} objevuje u zdravých dobrovolníků ~ 3 h po jednorázové perorální dávce a činí 28,6 ng/ml po dávce 0,35 mg/kg a 59,3 ng/ml po dávce 0,7 mg/kg fenfluraminu. AUC_{inf} je 673 ng \times h/ml po dávce 0,35 mg/kg a 1660 ng \times h/ml po dávce 0,7 mg/kg. U norfenfluraminu se C_{max} objevuje u zdravých dobrovolníků ~ 12 h po jednorázové perorální dávce a činí 11,7 ng/ml po dávce 0,35 mg/kg nebo 16,1 ng/ml po dávce 0,7 mg/kg fenfluraminu. AUC_{inf} je 798 ng \times h/ml po dávce 0,35 mg/kg a 800 ng \times h/ml po dávce 0,7 mg/kg. C_{max} a AUC_{inf} fenfluraminu se zdají být úměrné dávce v rozmezí dávek 0,35 až 0,7 mg/kg u zdravých dobrovolníků. C_{max} a AUC_{inf} norfenfluraminu jsou méně než úměrné dávce v rozmezí dávek 0,35 až 0,7 mg/kg u zdravých dobrovolníků. Zvýšení AUC_{inf} bylo 0,5násobné u dávky 0,7 mg/kg v porovnání s dávkou 0,35 mg/kg. Zvýšení C_{max} bylo 0,7násobné u dávky 0,7 mg/kg v porovnání s dávkou 0,35 mg/kg.

U pediatrických pacientů se syndromem Dravetové po dávkování fenfluraminu v dávce 0,2 mg/kg/den podávané dvakrát denně expozice v ustáleném stavu (AUC_{0-24}) činí 371 ng × h/ml u fenfluraminu a 222 ng × h/ml u norfenfluraminu. U pediatrických pacientů po dávkování fenfluraminu v dávce 0,7 mg/kg/den podávané dvakrát denně (s maximální dávkou 26 mg/den) expozice v ustáleném stavu (AUC_{0-24}) činí 1400 ng × h/ml u fenfluraminu a 869 ng × h/ml u norfenfluraminu po dávce 0,7 mg/kg/den podávané dvakrát denně. $C_{max,ss}$ činila 68,6 ng/ml u fenfluraminu a 37,8 ng/ml u norfenfluraminu. Když se podává souběžně stiripentol, je AUC_{0-24} v ustáleném stavu 1030 ng × h/ml u fenfluraminu a 139 ng × h/ml u norfenfluraminu po dávce 0,2 mg/kg/den podávané dvakrát denně; po dávce 0,35 mg/kg/den je AUC_{0-24} v ustáleném stavu 3240 ng × h/ml u fenfluraminu a 364 ng × h/ml u norfenfluraminu.

U pediatrických a dospělých pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem, kteří dostávali přípravek Fintepla v dávce 0,7 mg/kg/den, podávané dvakrát denně, až do celkové denní dávky 26 mg fenfluraminu, je ustálená systémová expozice (C_{max} a AUC_{0-24h}) fenfluraminu v průměru poněkud nižší, ale nepokládá se za významně rozdílnou od této hodnoty u pacientů se syndromem Dravetové.

Plazmatický poločas fenfluraminu a norfenfluraminu naznačuje, že přibližně 94 % ustáleného stavu by se dosáhlo za přibližně 4 dny u fenfluraminu a 5 dnů u norfenfluraminu (4 poločasy). U zdravých subjektů je poměr akumulace C_{max} 3,7násobný u fenfluraminu a 6,4násobný u norfenfluraminu a poměr akumulace AUC_{0-24} je 2,6násobný u fenfluraminu a 3,7násobný u norfenfluraminu.

Distribuce

Fenfluramin je *in vitro* z 50 % vázán na lidské plazmatické proteiny a vazba je nezávislá na koncentraci fenfluraminu. Geometrický průměr (CV %) distribučního objemu (V_z/F) fenfluraminu je 11,9 (16,5 %) l/kg po perorálním podání fenfluraminu u zdravých subjektů.

Biotransformace

Více než 75 % fenfluraminu je před eliminací metabolizováno na norfenfluramin, především prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6. Poté je norfenfluramin deaminován a oxidován za vzniku neaktivních metabolitů. Rozsah, ve kterém jsou tyto neaktivní metabolity přítomny v plazmě a moči, není znám. Účast jiných enzymů než CYP (např. UTG) v metabolismu norfenfluraminu není známa, avšak údaje z literatury naznačují, že norfenfluramin může být ve významném rozsahu glukuronidován.

Transportéry

Fenfluramin a norfenfluramin nebyly *in vitro* substráty P-glykoproteinu, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2-K.

Eliminace

Většina perorálně podané dávky fenfluraminu (> 90 %) je vylučována močí převážně ve formě metabolitu; méně než 5 % se nachází ve stolici. Geometrický průměr (CV %) clearance (CL/F) fenfluraminu je 6,9 l/h (29 %) a poločas je 20 hodin po perorálním podání fenfluraminu u zdravých subjektů. Eliminační poločas norfenfluraminu je ~30 h.

Zvláštní skupiny pacientů

Genetický polymorfismus

Nebyl pozorován žádný vliv genotypu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, nebo CYP3A4 na FK fenfluraminu nebo norfenfluraminu.

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami je převládající cesta eliminace fenfluraminu, přičemž více než 90 % podané dávky je vyloučeno v moči jako mateřská sloučenina nebo její metabolity. Ve studii porovnávací farmakokinetiku jednorázové dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu u osob s těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou úpravou diety při onemocnění ledvin odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a odpovídajících zdravých dobrovolníků se C_{\max} a AUC_{0-t} fenfluraminu zvýšily o 20 % resp. 87 % u těžké poruchy funkce ledvin. Tato zvýšení expozice fenfluraminu nejsou klinicky významná. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány malé a nevýznamné změny AUC_{0-t} a C_{\max} norfenfluraminu. Při podávání přípravku Fintepla pacientům s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky, avšak je možné zvážit pomalejší titraci. Pokud jsou hlášeny nežádoucí účinky, může být zapotřebí snížení dávky.

Porucha funkce jater

Ve studii porovnávací farmakokinetiku jednotlivé dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída A, B nebo C dle Childa a Pugh) se AUC_{0-t} fenfluraminu zvýšilo o 95 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, o 113 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a o 185 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater oproti pacientům s normální funkcí jater. Zvýšení hodnoty C_{\max} fenfluraminu u poruchy funkce jater se pohybovalo v rozmezí od 19 % do 29 %. Systémové expozice norfenfluraminu se u pacientů s poruchou funkce jater buď mírně zvýšily až o 18 % (AUC_{0-t}), nebo se snížily až o 45 % (C_{\max}). U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se střední hodnota poločasu eliminace fenfluraminu z plazmy zvýšila na 34,5 hodin, 41,1 hodin resp. 54,6 hodin oproti 22,8 hodinám u pacientů s normální funkcí jater. Odpovídající střední hodnota poločasu eliminace norfenfluraminu z plazmy činila 54,0 hodin, 72,5 hodin resp. 69,0 hodin oproti 30,2 hodinám u pacientů s normální funkcí jater. Rozdíly v expozicích u lehké a středně těžké poruchy funkce jater se nepovažují za klinicky významné. Dávkování fenfluraminu je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nutné snížit. [viz bod 4.2, Dávkování a způsob podání pro zvláštní skupiny pacientů].

Retrospektivní analýza expozic fenfluraminu a norfenfluraminu v ustáleném stavu ve studii 2, kohortě 2 (n=12) neukázala v klinických hodnoceních fáze 3 žádné klinicky významné změny při absenci nebo přítomnosti stabilních dávek stiripentolu u pacientů se syndromem Dravetové v kategorii pacientů s lehkou poruchou funkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (AST/ALT a bilirubin \leq ULN).

Fenfluramin se nedoporučuje k použití u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, kteří jsou léčeni stiripentolem.

Tělesná hmotnost

Clearance léčiva a FK expozice fenfluraminu a norfenfluraminu jsou konzistentní v širokém rozmezí hodnot BMI (12,3 až 35 kg/m²).

Pohlaví

Farmakokinetika fenfluraminu a norfenfluraminu byla mezi muži a ženami shodná.

Rasa

Hodnocení bylo omezeno malou velikostí vzorku subjektů jiných než bělošské rasy, tudíž nelze učinit žádný závěr ohledně vlivu rasy na farmakokinetiku. Genetické polymorfy enzymů, které metabolizují fenfluramin, jsou u všech ras podobné, liší se pouze jejich frekvence. Tudíž, třebaže se průměrná expozice může v závislosti na rase mírně lišit, rozmezí expozice se očekává být podobné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii laktace byl potkanům podán perorálně radioaktivně značený dexfenfluramin v dávce 1,2 mg/kg a po dobu 24 hodin po dávce se odebíraly vzorky plazmy a mléka. 2 hodiny po podání dávky byly v mléce nalezeny jak dexfenfluramin, tak nordexfenfluramin, a jejich hladiny během

24 hodin klesaly. Po 24 hodinách nebyl v mléce nalezen žádný dexfenfluramin. Nordexfenfluramin byl po 24 hodinách přítomen v malém množství. Poměr radioaktivity mléko:plazma činil 9 ± 2 po 2 hodinách a 5 ± 1 po 24 hodinách. Na základě porovnání tělesné hmotnosti je ekvivalentní dávka u člověka (0,2 mg/kg dexfenfluraminu) menší než maximální doporučená dávka přípravku Fintepla.

Reprodukce a vývoj

Fenfluramin a norfenfluramin procházely u březích potkanů a králíků placentou. Plazmatické expozice byly vyšší u plodů potkanů než u matek, zatímco plazmatické expozice u králíků byly u matek a plodů srovnatelné; účinky na plod u člověka však nejsou známy.

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů se vyskytlo snížení fetální tělesné hmotnosti a zvýšení incidence externích malformací a skeletálních malformací při vysoké dávce a pouze ve spojení s toxicitou pro matku. Dávka, při níž se u plodu nevyskytly žádné abnormality, byla spojena s plazmatickými expozicemi (AUC) pětinašobně většími, než k jakým dochází u člověka při maximální doporučené dávce přípravku Fintepla.

Účinky fenfluraminu ve studii embryofetálního vývoje u králíků zahrnovaly zvýšené postimplantační ztráty, ke kterým docházelo při všech dávkách sekundárně k toxicitě fenfluraminu pro matku (pokles tělesné hmotnosti a snížená konzumace potravy). Dále byly pozorovány klinické známky jako rozšíření zornic, zvýšená dechová frekvence a třes. Při žádné dávce se nevyskytly externí, viscerální či skeletální malformace či variace související s fenfluraminem. Plazmatické expozice (AUC) u králíků byly nižší než ty, k jakým dochází u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce přípravku Fintepla.

V pre- a postnatální studii u potkanů byla toxicita pro matku spojena se zvýšením počtu mrtvě narozených plodů při vysoké dávce. Dávka, která neměla žádné nežádoucí účinky na generace F₀ a F₁, byla spojena s plazmatickými expozicemi (AUC) pětinašobně většími, než k jakým dochází u člověka při maximální doporučené terapeutické dávce přípravku Fintepla. U první generace potomků nebyly žádné účinky na celkové reprodukční funkce.

Fenfluramin neovlivňuje reprodukční schopnosti u samců potkanů. U samic potkanů bylo pozorováno snížení indexu fertility (definovaného jako podíl páření, který vedl k březosti) při dávkách toxických pro samici. Pozorované účinky korelovaly se snížením počtu žlutých tělísek, významně nižším počtem implantačních míst a vyšším procentem pre- a postimplantačních ztrát. Dávka, při které nebyly pozorovány žádné účinky na index fertility, korelovala s plazmatickými expozicemi (AUC) přibližně odpovídajícími dávkám u člověka při maximální doporučené dávce přípravku Fintepla.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl ethylparabenu (E 215)

Sodná sůl methylparabenu (E 219)

Sukralóza (E 955)

Hyetelóza (E 1525)

Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)

Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)

Třešňové aroma v prášku:

Arabská klovatina (E 414)

Glukóza (kukuřice)

Ethyl-benzoát

Aromatická esence

Přírodní aroma

Aroma

Maltodextrin (kukuřice)
Oxid siřičitý (E 220)
Monohydrát kalium-citrátu (E 332)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření

Tento léčivý přípravek musí být spotřebován do 3 měsíců po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Fintepla se dodává v bílé lahvičce z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a uzávěrem garantujícím neporušenost obalu zabalené do krabičky spolu se zatlačovacím adaptérem na lahvičku z nízkohustotního polyethylenu (LDPE) a stříkačkami pro perorální podání z polypropylenu (PP)/HDPE. K podání předepsané dávky se musí použít stříkačka pro perorální podání obsažená v balení.

Balení:

Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.

Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.

Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.

Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Zavádění adaptéru na lahvičky:

Když se lahvička poprvé otevře, musí se do lahvičky zatlačit adaptér na lahvičku.

Umyjte a usušte si ruce.

Vyjměte adaptér na lahvičku z obalu.

Postavte lahvičku na rovný, pevný povrch.

Otevřete lahvičku.

Pevně lahvičku držte.
Přiložte adaptér na lahvičku k otevřenému hrdlu lahvičky.
Dlaní zatlačte adaptér na lahvičku do lahvičky.
Adaptér na lahvičku má být v jedné rovině s hrdlem lahvičky.
Adaptér na lahvičku se po použití neodstraňuje.
Víčko lahvičky lze našroubovat na lahvičku se zavedeným adaptérem.

Čištění stříkačky:

Oddělte píst od stříkačky a opláchněte každou část.
Po každém použití opláchněte stříkačku pro perorální podání čistou vodou a ponechte ji uschnout na vzduchu.
Vypláchněte vnitřek stříkačky a opláchněte píst.
Stříkačku a píst lze mýt v myčce na nádobí.
Aby se stříkačka vyčistila, je možné několikrát natáhnout do stříkačky s pístem čistou vodu a vytlačit ji ven.
Před dalším použitím musí být stříkačka a píst zcela suché.

Sondy pro enterální výživu

Perorální roztok přípravku Fintepla je kompatibilní s většinou enterálních výživových sond.
K propláchnutí sondy naplňte stříkačku, kterou jste použili k podání dávky, vodou a sondu propláchněte. Proveďte to 3krát.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.