

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

1. NÁZOV LIEKU

Fintepla 2.2 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocné látky so známym účinkom

Glukóza (kukuričná): 0,627 mg/ml

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

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

Oxid siričitý (E 220): 0,000009 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry, bezfarebný, mierne viskózný roztok s pH 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

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

Tabuľka 1. Odporúčané dávkovanie pri Dravetovej syndróme

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

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

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

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

Vypočítaná dávka sa zaokrúhli na najbližšie vyššie celé číslo.

Tabuľka 2. Odporúčané dávkovanie pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme

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

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

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

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

Vypočítaná dávka sa zaokrúhli na najbližšie vyššie celé číslo.

Ukončenie liečby

V prípade ukončenia liečby sa má dávka postupne znižovať. Ako pri všetkých antiepileptikách, aj tu je nutné vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby, ak je to možné, aby sa minimalizovalo riziko zvýšenej frekvencie záchvatov a stavov status epilepticus. Posledné echokardiografické vyšetrenie sa má vykonať 3 – 6 mesiacov po poslednej dávke liečby fenfluramínom.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické klinické údaje o použití lieku Fintepla so stiripentolom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Fintepla sa preto neodporúča používať u pacientov s poruchou funkcie obličiek liečených stiripentolom.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vo všeobecnosti sa neodporúča žiadna úprava dávky, keď sa Fintepla podáva bez súbežného podávania stiripentolu pacientom s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), ktorí súbežne nedostávajú stiripentol, je maximálna dávka 0,2 mg/kg dvakrát denne a maximálna celková denná dávka je 17 mg.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o používaní lieku Fintepla so stiripentolom u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže zvážiť pomalšia titrácia. V prípade hlásenia nežiaducich reakcií môže byť potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití lieku Fintepla so stiripentolom u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Fintepla sa preto neodporúča používať u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene liečených stiripentolom.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

Liek Fintepla sa podáva perorálne.

Liek Fintepla sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne.

Plúcna arteriálna hypertenzia.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne a pľúcna arteriálna hypertenzia

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

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

Monitorovanie pomocou echokardiogramu treba vykonávať každých 6 mesiacov prvé dva roky a potom raz za rok. Ak echokardiogram ukáže patologické zmeny chlopne, je nutné zvážiť následný echokardiogram v skoršom časovom rámci s cieľom zhodnotiť, či abnormalita pretrváva. Ak sú na echokardiograme zistené patologické abnormality, odporúča sa zhodnotiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby fenfluramínom s predpisujúcou osobou, opatrovateľom alebo kardiológom.

Po ukončení liečby z akýchkoľvek dôvodov sa má posledné echokardiografické vyšetrenie vykonať 3 – 6 mesiacov po poslednej dávke liečby fenfluramínom.

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

V minulosti bola v dôsledku použitia vyšších dávok fenfluramínu na liečbu obezity u dospelých hlásená jeho súvislosť s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Pľúcna arteriálna hypertenzia nebola pozorovaná v klinickom programe, ale z údajov po uvedení lieku na trhu vyplýva, že sa môže vyskytnúť aj pri dávkach používaných na liečbu epilepsie (pozri časť 4.8). /*

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

/* Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Znížená chuť do jedla a úbytok hmotnosti

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

Program kontrolovaného prístupu k lieku Fintepla

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

Somnolencia

Fenfluramín môže spôsobiť somnolenciu.

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

Samovražedné myšlienky a správanie

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

Sérotonínový syndróm

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

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

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

Zvýšená frekvencia záchvatov

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

Cyproheptadín

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

Glaukóm

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

Účinok induktorov CYP1A2 a CYP2B6

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

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

Účinok inhibítorov CYP1A2 alebo CYP2D6

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

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

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

Pomocné látky

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

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

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

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

Tento liek obsahuje glukózu, ktorá môže škodiť zubom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

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

Farmakokinetické interakcie

Klinické štúdie

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

Súbežné podávanie 0,2 mg/kg dvakrát denne (0,4 mg/kg/deň), maximálne 17 mg/deň, fenfluramínu so štandardným režimom antiepileptických liekov s klobazámom a/alebo valproátom v rovnovážnom stave v štúdiách 3. fázy viedlo k 130 % zvýšeniu AUC₀₋₂₄ fenfluramínu a 60 % zníženiu AUC₀₋₂₄ norfenfluramínu v porovnaní s podávaním 0,35 mg/kg dvakrát denne (0,7 mg/kg/deň), maximálne 26 mg/deň, fenfluramínu bez stiripentolu (pozri časť 4.2).

Účinnok rovnovážneho stavu kanabidiolu na fenfluramín

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

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

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

Účinnok inhibítorov CYP1A2 alebo CYP2D6

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

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

In vitro štúdie

Účinky fenfluramínu na iné lieky

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

Účinnok fenfluramínu na substráty CYP2D6

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

Účinok fenfluramínu na substráty CYP2B6 a CYP3A4

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

Účinok fenfluramínu na substráty MATE1

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

Nie je známe, či sa fenfluramín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie fenfluramínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčených detí nemôže byť vylúčené.

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu pri Dravetovej syndróme /**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú znížená chuť do jedla (34,7 %), hnačka (19,9 %), infekcia horných dýchacích ciest (18,1 %), abnormálny echokardiogram* (18,1 %), únava (18,1 %), pyrexia (17,6 %), zníženie hladiny glukózy v krvi (14,4 %) a somnolencia (13,0 %).

* Pozostávali zo stopovej a miernej mitrálnej regurgitácie a stopovej aortálnej regurgitácie, ktoré sa považujú za fyziologické.

Súhrn bezpečnostného profilu pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme /**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú znížená chuť do jedla (27,8 %), únava (18,8 %), infekcia horných dýchacích ciest (15,9 %), somnolencia (13,6 %), hnačka (11,9 %) a vracanie (10,8 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie s fenfluramínom v placebom kontrolovaných klinických skúšaní a z dohľadu po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľkách nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pri Dravetovej syndróme /**

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté	Časté	Neznáme
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest	Bronchitída	
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy		Nezvyčajné správanie Agresivita Agitovanosť Nespavosť Kolísanie nálady	
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Ataxia Hypotónia Letargia Záchvat Status epilepticus Tremor	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Pľúcna arteriálna hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Zápcha Salivárna hypersekrécia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížená hladina glukózy v krvi Abnormálny echokardiogram*	Pokles telesnej hmotnosti Zvýšená hladina prolaktínu v krvi	

* Pozostáva zo stopovej a miernej mitrálnej regurgitácie a stopovej aortálnej regurgitácie, ktoré sa považujú za fyziologické.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme /**

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Bronchitída Chríпка Zápal pľúc

Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Agresivita
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Záchvat Status epilepticus Letargia Tremor
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Vracanie	Zápcha Hypersekrécia slín
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina prolaktínu v krvi Zníženie hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Pád

/** Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená chuť do jedla a úbytok hmotnosti

Fenfluramín môže spôsobiť zníženú chuť do jedla a úbytok hmotnosti. V kontrolovaných skúšaniach detí a dospievajúcich s Dravetovej syndrómom malo 34,7 % pacientov liečených fenfluramínom nežiaducu reakciu prejavenu ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 7,6 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 18,9 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti \geq 7 % zo základnej hmotnosti v porovnaní s 2,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

V kontrolovaných skúšaniach u detí a dospelých s Lennoxov-Gastautovým syndrómom malo 27,8 % pacientov liečených fenfluramínom nežiaducu reakciu prejavenu ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 11,5 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 4 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti \geq 7 % zo základnej hmotnosti v porovnaní s 0 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Zníženie chuti do jedla a hmotnosti zrejme súviselo s dávkou.

U väčšiny pacientov sa hmotnosť pri pokračujúcej liečbe fenfluramínom časom opäť zvýšila.

Status epilepticus a záchvaty

V klinických skúšaniach 3. fázy zameraných na Dravetovej syndróm bola pozorovaná frekvencia výskytu status epilepticus 1,5 % v skupine, ktorej bolo podávané placebo, a 5,1 % v skupine liečenej kombináciou s fenfluramínom. V klinickom skúšaní v 3. fáze zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm (LGS) bola pozorovaná frekvencia výskytu status epilepticus 1,1 % v skupine užívajúcej placebo a 1,1 % v skupine užívajúcej fenfluramín. V klinických skúšaniach v 3. fáze zameraných na Dravetovej syndróm a na LGS nedošlo k žiadnym prerušeniam liečby v dôsledku status epilepticus.

V kontrolovaných skúšaniach u pacientov s Dravetovej syndrómom boli záchvaty hlásené menej často u pacientov liečených fenfluramínom (5,1 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (9,8 %). Záchvaty hodnotené ako súvisiace so skúšaným produktom však boli častejšie hlásené u pacientov liečených fenfluramínom ako placebo, 2,8 % pacientov liečených fenfluramínom v porovnaní s 1,5 % pacientov užívajúcich placebo. V skúšaniach zameraných na LGS boli záchvaty hlásené podobne často u pacientov liečených fenfluramínom (6,8 %) a u pacientov liečených placebo (6,9 %). Avšak záchvaty hodnotené ako súvisiace so skúšaným produktom boli častejšie hlásené u pacientov liečených fenfluramínom s výskytom u 6,3 %, než u pacientov liečených placebo s výskytom u 1,1 %.

V klinickom skúšaní v 3. fáze zameranom na LGS stredná hodnota počtu dní od začatia liečby po prepuknutí udalostí súvisiacich so záchvatom bola 26,3 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke

0,2 mg/kg/deň, 31,3 dní v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň a 31,3 dní v skupine užívajúcej placebo.

Hodnotenie na základe echokardiogramu

Valvulárne srdcové ochorenie a hypertenzia pľúcnej tepny sa hodnotili v placebom kontrolovaných a nezaslepených rozšírených klinických skúšaní echokardiograficky u 341 pacientov s Dravetovej syndrómom a u 263 pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. U žiadneho pacienta sa nevyskytlo valvulárne srdcové ochorenie ani hypertenzia pľúcnej tepny v placebom kontrolovaných klinických skúšaní ani počas nezaslepených rozšírených klinických skúšaní pri expozícii maximálne 3 roky. V dvojito zaslepených klinických skúšaní zameraných na Dravetovej syndróm bola stopová mitrálna regurgitácia chlopne hlásená u 17,9 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 7/39), u 23,3 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,4 mg/kg/deň (n = 10/43), u 22,5 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 9/40) a u 9,5 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 8/84). Mierna mitrálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 2,3 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,4 mg/kg/deň (n = 1/43). Stopová aortálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 7,9 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 3/40). V dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm bola stopová mitrálna regurgitácia chlopne hlásená u 14,8 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 13/89), u 17,6 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 15/87) a u 22,1 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 19/87). Mierna mitrálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 1,1 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň (n = 1/87). Stopová aortálna regurgitácia chlopne bola hlásená u 5,6 % pacientov v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň (n = 5/89) a u 2,3 % pacientov v skupine užívajúcej placebo (n = 2/87). U jedného 11-ročného pacienta v skupine užívajúcej fenfluramín v dávke 0,2 mg/kg/deň sa vyskytla aortálna regurgitácia chlopne. Nepozorovali sa žiadne abnormality v morfológii chlopni a po diagnostickom zhodnotení prostredníctvom transezofagového echokardiogramu nález poklesol na neprítomný. Stopová a mierna mitrálna regurgitácia a stopová aortálna regurgitácia však sú všetko nepatologické nálezy, ako je vymedzené v usmerneniach spoločností ESC a ERS z roku 2015. Pri pozorovanej mitrálnej alebo aortálnej regurgitácii boli výsledky často prechodné. Po uvedení lieku na trh bola u detí hlásená pľúcna arteriálna hypertenzia spojená s fenfluramínom (10,12 mg/deň) podávaným pri Dravetovej syndróme. Pacient vysadil fenfluramín a reakcia po vysadení ustúpila (pozri časť 4.4). /*

/* Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Letargia, somnolencia a únava

V kontrolovaných skúšaní u účastníkov s Dravetovej syndrómom bola často hlásená letargia u 9,7 % a veľmi často hlásená somnolencia a únava/asténia u 13,0 % a 18,1 % v uvedenom poradí v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom. V kontrolovanom klinickom skúšaní zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm bola letargia časť hlásená u 4 % účastníkov. Únava/asténia a somnolencia boli veľmi často hlásené u 18,8 % a 13,6 % účastníkov v uvedenom poradí. Väčšina nežiaducich reakcií prejavovaných ako letargia, somnolencia a únava/asténia bola hlásená počas prvých 2 týždňov liečby fenfluramínom a bola mierna alebo stredne závažná. Prerušenie liečby v dôsledku letargie, somnolencie a únavy/asténie bolo zriedkavé a vo väčšine prípadov tieto nežiaduce udalosti ustúpili alebo sa zmiernili pri pokračujúcej liečbe. V kontrolovaných skúšaní zameraných na Dravetovej syndróm 0,8 % a 1,6 % účastníkov v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom prerušilo liečbu v dôsledku letargie a somnolencie v uvedenom poradí. V klinickom skúšaní zameranom na LGS 1,7 % účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom prerušilo liečbu v dôsledku somnolencie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

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

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

Infekcie a nákazy

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Fenfluramín je činidlo uvoľňujúce sérotonín, čím stimuluje viacnásobné podtypy receptora 5-HT prostredníctvom uvoľnenia sérotonínu. Fenfluramín môže znížiť záchvaty tým, že účinkuje ako agonista pri špecifických receptoroch sérotonínu v mozgu vrátane receptorov 5-HT1D, 5-HT2A a 5-HT2C a účinkuje tiež na receptor sigma-1. Presný spôsob účinku fenfluramínu pri Dravetovej syndróme a pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme nie je známy.

Klinická účinnosť

Dravetovej syndróm

Deti a dospievajúci s Dravetovej syndrómom

Účinnosť fenfluramínu u detí a mladých dospelých s Dravetovej syndrómom sa hodnotila v troch randomizovaných, multicentrických, placebom kontrolovaných skúšaní (1501, 1502, 1504).

Skúšanie 1 (n = 119) a skúšanie 3 (n = 143) sú prospektívne, zlúčené analýzy prvých 119 zaradených pacientov (skúšanie 1) a zvyšných následných celkovo 143 zaradených pacientov (skúšanie 3) z 2 identických dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní ZX008-1501 a ZX008-1502. Skúšanie 1501 a skúšanie 1502 prebiehali paralelne a ich dizajn bol identický: multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie s 3 ramenami vykonávané v paralelných skupinách pozostávajúce zo 6-týždňového východiskového obdobia, po ktorom nasledovalo 2-týždňové titračné obdobie a 12-týždňové obdobie udržiavacej liečby s celkovou 14-týždňovou liečbou. Pacienti užívajúci súbežne stiripentol neboli do týchto skúšaní zaradení. Vhodní pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na jednu z dvoch dávok fenfluramínu (0,7 mg/kg/deň alebo 0,2 mg/kg/deň, maximálne 26 mg/deň) alebo placebo. Priemerný vek (smerodajná odchýlka) zaradených pacientov bol 9,0 (4,7) rokov v skúšaní 1 a 9,3 (4,7) rokov v skúšaní 3 s rozpätím od 2 do 18 rokov. Väčšina pacientov bola vo veku ≥ 6 rokov (73,9 % v skúšaní 1 a 74,6 % v skúšaní 3). Všetci zaradení pacienti boli nedostatočne kontrolovaní aspoň jedným antiepileptickým liekom, so stimuláciou blúdivého nervu alebo bez nej a/alebo ketogénnou diétou alebo bez nej, pričom

najčastejšie používanými súběžnými antiepileptickými liekmi (celkovo ≥ 25 %) boli valproát, klobazam, topiramát a levetiracetam.

V skúšaní 1 bol medián východiskovej frekvencie konvulzívnych záchvatov za 28 dní 34,0, 17,5 a 21,2 v skupinách s placebom, fenfluramínom 0,2 mg/kg/deň a fenfluramínom 0,7 mg/kg/deň.

V skúšaní 3 bol medián východiskovej frekvencie konvulzívnych záchvatov za 28 dní 12,7, 18,0 a 13,0 v skupinách s placebom, fenfluramínom 0,2 mg/kg/deň a fenfluramínom 0,7 mg/kg/deň, v uvedenom poradí.

Tabuľka 5. Dravetovej syndróm: Výsledky skúšania 1 a skúšania 3 týkajúce sa primárnych a vybraných sekundárnych ukazovateľov účinnosti

		Skúšanie 1			Skúšanie 3		
		Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň	Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň
Frekvencia konvulzívnych záchvatov	N	40	39	40	48	46	48
	Východiskový stav	34,0	17,5	21,2	12,7	18,0	13,0
	Medián (min., max.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(4,0; 229,3)	(4,0; 1 464,0)	(2,7; 2 700,7)
Obdobie udržiavacej liečby	N	39	39	40	48	46	48
	Na konci obdobia udržiavacej liečby.	25,7	17,1	4,9	10,6	7,6	3,2
	Medián (min., max.)	(3,6; 204,7)	(0,0; 194,3)	(0; 105,5)	(1,0; 139,0)	(0,0; 2 006,8)	(0,0; 3 651,7)
	Zníženie priemernej mesačnej frekvencie konvulzívnych záchvatov upravenej na východiskovú hodnotu v porovnaní s Placebom	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
% zníženie počtu konvulzívnych záchvatov	Počet (%) pacientov s ≥ 50 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote	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

		Skúšanie 1			Skúšanie 3		
		Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň	Placebo	Fenfluramín 0,2 mg/kg/deň	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň
	Veľkosť účinku ¹ relatívne riziko						
	Počet (%) pacientov s ≥ 75 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote Veľkosť účinku ¹ relatívne 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 (%) pacientov s ≥ 100 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote Veľkosť účinku ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
	Najdlhší interval bez záchvatov (medián)	9,5 dňa	15,0 dní p = 0,035	25,0 dní p < 0,001	10,0 dní	18,5 dňa p = 0,0002	30 dní p < 0,0001
	Titrácia + obdobie udržiavacej liečby						

¹ Veľkosť účinku (ES) (rozdiel v riziku) vypočítaná ako podiel účinnej látky k placebo; RR: relatívne riziko

2. štúdia (predtým známa ako 1504) (N = 87) bola 2-ramenová, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placeboom kontrolovaná štúdia s paralelnou skupinou pozostávajúca z 6-týždňového základného obdobia po ktorom nasledovalo 3-týždňové obdobie titrácie a 12-týždňové obdobie udržiavacej liečby počas celkových 15 týždňov liečby. Vhodní pacienti boli randomizovaní 1 : 1 pre dávku 0,4 mg/kg/deň (maximálne 17 mg/deň) fenfluramínu alebo pre placebo ako doplnok k ich stabilnému štandardnému režimu starostlivosti so stiripentolom (spolu s klobazamom a/alebo valproátom) a prípadnými inými antiepileptickými liekmi. Priemerný vek (štandardná odchýlka) pacientov zahrnutých do 2. štúdie bol 9,1 (4,80) rokov v rozmedzí od 2 do 19 rokov. Väčšina

pacientov bola vo veku ≥ 6 rokov (72,4 %) a najmenej vo veku < 6 rokov (27,6 %), pričom (57,5 %) bolo mužského pohlavia a podľa hlásenia (59,8 %) belochov. Všetky zahrnuté subjekty boli nedostatočne kontrolovaní v rámci najmenej jedného antiepileptického lieku, ktorý zahŕňal stiripentol s vagálnou nervovou stimuláciou alebo bez nej a/alebo ketogénnou stravou. Východiskový medián frekvencie krčovitých záchvatov za 28 dní bol 10,7 v skupine s placebom a 14,3 v skupine s dávkou 0,4 mg/kg/deň fenfluramínu.

Tabuľka 6. Dravetovej syndróm: Výsledky skúšania 2 (predtým známe ako skúšanie ZX008-1504) týkajúce sa primárnych a vybraných sekundárnych ukazovateľov účinnosti

		Skúšanie 2	
		Placebo + stiripentol	Fenfluramín 0,4 mg/kg/deň + stiripentol
Frekvencia konvulzívnych záchvatov	N	44	43
	Východiskový stav	10,7	14,3
	Medián (min., max.)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
Obdobie udržiavacej liečby	N	44	42
	Na konci obdobia udržiavacej liečby.	11,4	3,9
	Medián (min., max.)	(0,7; 169,3)	(0,0; 518,0)
	Zníženie priemernej mesačnej frekvencie konvulzívnych záchvatov upravenej na základnú úroveň v porovnaní s placebom	-	54,9 % p < 0,001
% zníženie počtu konvulzívnych záchvatov	Počet (%) pacientov s ≥ 50 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote Veľkosť účinku ¹ relatívne riziko	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
	Počet (%) pacientov s ≥ 75 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote Veľkosť účinku ¹ relatívne riziko	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Počet (%) pacientov s ≥ 100 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote Veľkosť účinku ¹	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Najdlhší interval bez záchvatov (medián)		13,0 dní	22,0 dní p = 0,004
Titračia + obdobie udržiavacej liečby			

¹ Veľkosť účinku (ES) (rozdiel v riziku) vypočítaná ako podiel účinnej látky k placebo; RR: relatívne riziko

Dospelí

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

Nezaslepené údaje

Pacienti s Dravetovou syndrómom, ktorí sa zúčastnili 1. štúdie a 2. štúdie, sa mohli zúčastniť na nezaslepenom rozšírenom klinickom skúšaní (5. štúdia). Primárnym cieľom nezaslepeného klinického skúšania bola dlhodobá účinnosť a bezpečnosť fenfluramínu v dávke od 0,2 do 0,7 mg/kg/deň, pričom dávka fenfluramínu sa mohla titrovať, aby sa optimalizovala liečba. Údaje sú nahlásené od 330 pacientov, ktorí sa zúčastnili nezaslepeného klinického skúšania a užívali fenfluramín až 3 roky (medián obdobia liečby: 631 dní; rozmedzie: 7 – 1086). Celkovo 23 % pacientov prerušilo účasť na štúdiu počas rozšíreného obdobia nezaslepenej liečby vrátane 15 % pre nedostatočnú účinnosť a 1 % pre nežiaduce udalosti.

Lennoxov-Gastautov syndróm

Deti a dospelí s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom

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

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

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

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

V 1. časti 4. štúdie medián percentuálnej zmeny oproti východiskovému stavu vo frekvencii atonických záchvatov za 28 dní bol podstatne vyšší u skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (tabuľka č. 6). Pokles atonických záchvatov

sa pozoroval do 2 týždňov od začatia liečby fenfluramínom a účinok zostal konzistentný počas 14-týždňového obdobia liečby.

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

Tabuľka č. 7 Lennoxov-Gastautov syndróm: výsledky vybraných ukazovateľov v 1. časti 4. štúdie (obdobie udržiavacej liečby)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 87)
Primárny ukazovateľ: Percentuálna zmena oproti BL v DSF počas M		
Súhrnné štatistiky DSF ^a		
Medián v BL	53,00	82,00
Medián počas M	47,33	55,73
Medián percentuálnej zmeny v BL počas M	-7,28	-27,16
Neparametrický model ^b		
p-hodnota na porovnanie s placebom	—	0,0018
Odhad podľa HL v prípade mediánu rozdielu (A-P)		
Odhad (Std Err)	—	-20 (5,795)
95 % IS	—	-31,61; -8,89
Kľúčový sekundárny ukazovateľ: Percento pacientov $\geq 50\%$ znížením oproti BL v DSF (50 % miera odpovedajúcich účastníkov) počas M		
$\geq 50\%$ zníženie v DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-hodnota na porovnanie s placebom ^c		0,0044
Kľúčový sekundárny ukazovateľ: Percento pacientov so zlepšením ^d v CGI-I podľa hodnotenia skúšajúcim na konci M		
Účastníci zo skóre 1, 2 alebo 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-hodnota v porovnaní s placebom ^e		0,0567

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

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

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

Druhom záchvatu s najvyšším mediánom percentuálnej zmeny oproti východiskovému stavu u skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo

boli generalizované tonicko-klonické záchvaty (-45,7 % pri fenfluramíne v dávke 0,7 mg/kg/deň [n = 38] oproti 3,7 % pri placebe [n = 38]).

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

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

Údaje sú nahlásené od 247 pacientov, ktorí boli zaradení do 2. časti 4. štúdie a užívali fenfluramín po dobu s mediánom 364 dní (rozmedzie: 19 – 542 dní). Túto štúdiu absolvovalo spolu 143 účastníkov, u 19 účastí prebiehala a 85 účastníkov odstúpilo. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bol nedostatok účinnosti (55 [22,3 %]), nežiaduca udalosť (13 [5,3 %]) a odstúpenie účastníka (13 [5,3 %]).

Pediatická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

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

Absorpcia

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

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

U pediatických pacientov s Dravetovej syndrómom po dávke fenfluramínu 0,2 mg/kg/deň podanej dvakrát denne je rovnovážny stav (AUC_{0-24}) 371 ng*h/ml pre fenfluramín a 222 ng*h/ml pre norfenfluramín. U pediatických pacientov po dávke fenfluramínu 0,7 mg/kg/deň podanej dvakrát denne s maximálnou dávkou 26 mg/deň je rovnovážny stav AUC_{0-24} 1400 ng*h/ml pre fenfluramín a 869 ng*h/ml pre norfenfluramín po dávke 0,7 mg/kg/deň podanej dvakrát denne. $C_{max,ss}$ bolo 68,6

ng/ml pre fenfluramín a 37,8 ng/ml pre norfenfluramín. Ak sa súčasne podáva stiripentol, rovnovážny stav AUC_{0-24} je 1030 ng*h/ml pre fenfluramín a 139 ng*h/ml pre norfenfluramín po dávke 0,2 mg/kg/deň podanej dvakrát denne; rovnovážny stav AUC_{0-24} je 3240 ng*h/ml pre fenfluramín a 364 ng*h/ml pre norfenfluramín po podanej dávke 0,35 mg/kg/deň podanej dvakrát denne.

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Transportéry

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Genetický polymorfizmus

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

Porucha funkcie obličiek

Eliminácia obličkami je hlavná cesta eliminácie fenfluramínu, pričom sa viac než 90 % podanej dávky eliminuje v moči ako pôvodná zložka alebo metabolity. V klinickej štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (určenou modifikáciou stravy pri ochorení obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 30 ml/min/1,73 m²) a u zodpovedajúcich zdravých dobrovoľníkov sa hodnota

C_{max} fenfluramínu zvýšila o 20 % a hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu zvýšila o 87 % pri závažnej poruche funkcie obličiek. Tieto zvýšenia expozície fenfluramínu nie sú klinicky významné. Malé a nevýznamné zmeny v hodnotách AUC_{0-t} a C_{max} norfenfluramínu boli pozorované u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Pri podávaní lieku Fintepla pacientom s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávok, možno však zvážiť pomalšiu titráciu. V prípade hlásenia nežiaducich reakcií môže byť potrebné znížiť dávku.

Porucha funkcie pečene

V klinickej štúdií porovnávajúcej farmakokinetiku fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg u účastníkov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A, B alebo C podľa Childa-Pugha v uvedenom poradí) sa hodnota AUC_{0-t} fenfluramínu zvýšila o 95 % u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene, o 113 % u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a o 185 % u účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zodpovedajúcimi účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Zvýšenie hodnôt C_{max} fenfluramínu bolo v rozmedzí od 19 % do 29 % pri poruche funkcie pečene. Systémové expozície norfenfluramínu sa u účastníkov s poruchou funkcie pečene buď mierne zvýšili maximálne o 18 % (AUC_{0-t}), alebo sa znížili maximálne o 45 % (C_{max}). U účastníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sa stredná hodnota polčasu plazmatickej eliminácie fenfluramínu zvýšila na 34,5 hodiny, 41,1 hodiny a 54,6 hodiny v uvedenom poradí v porovnaní s 22,8 hodiny u účastníkov s normálnou funkciou pečene. Zodpovedajúca stredná hodnota polčasu plazmatickej eliminácie norfenfluramínu bola 54,0 hodiny, 72,5 hodiny a 69,0 hodiny v porovnaní s 30,2 hodiny u účastníkov s normálnou funkciou pečene. Rozdiely v expozíciách pri miernej a stredne závažnej poruche funkcie pečene sa nepovažujú za klinicky významné. Dávkovanie fenfluramínu sa má znížiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene [pozri časť 4.2, Dávkovanie a spôsob podávania pre osobitné skupiny pacientov].

Retrospektívna analýza expozícií fenfluramínu a norfenfluramínu v rovnovážnom stave v 2. štúdií, 2. kohorte (n = 12) neukázala žiadne klinicky významné zmeny v neprítomnosti alebo prítomnosti stabilných dávok stiripentolu u pacientov s Dravetovej syndrómom v skúšaniach fázy 3, ktorí boli kategorizovaní s miernou poruchou funkcie pečene, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (AST/ALT a BILI \leq ULN). Neodporúča sa používať fenfluramín u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene liečených stiripentolom.

Telesná hmotnosť

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

Pohlavie

Farmakokinetika fenfluramínu a norfenfluramínu boli konzistentné u mužov aj žien.

Rasa

Hodnotenie bolo obmedzené malým rozsahom vzorky subjektov, ktoré neboli belosi, takže nie je možné vyvodiť záver o vplyve rasy na farmakokinetiku. Genetický polymorfizmus enzýmov, ktoré metabolizujú fenfluramín, je podobný pre všetky rasy, mení sa len ich frekvencia. Hoci sa stredná expozícia môže mierne líšiť v závislosti od rasy, očakáva sa, že rozsah expozície bude podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V laktačnej štúdií sa potkanom podával perorálne rádioaktívny dexfenfluramín v dávke 1,2 mg/kg a vzorky plazmy a mlieka boli odobraté za 24 hodín po podaní dávky. Dexfenfluramín aj nordexfenfluramín sa v mlieku nachádzali po 2 hodinách po podaní dávky a ich hladina klesla za 24 hodín. Po 24 hodinách sa v mlieku nenachádzal žiadny dexfenfluramín. Po 24 hodinách bol nordexfenfluramín prítomný v malých množstvách. Pomer rádioaktivity mlieka a plazmy bol 9 ± 2 po

2 hodinách a 5 ± 1 po 24 hodinách. Na základe porovnania telesnej hmotnosti je dávka ekvivalentná pre ľudí (0,2 mg/kg dexfenfluramínu) nižšia než maximálna odporúčaná dávka lieku Fintepla pre ľudí.

Reprodukcia a vývin

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ(E 215)
Metyl-parahydroxybenzoát, sodná soľ(E 219)
Sukralóza (E 955)
Hydroxyetylcelulóza (E 1525)
Fosforečnan sodný (E 339)
Hydrogenfosforečnan disodný (E 339)
Prášok s čerešňovou príchuťou:
Arabská guma (E 414)
Glukóza (kukuričná)
Etylbenzoát
Prírodné aromatické prípravky
Prírodné aromatické látky
Aromatické látky
Maltodextrín (kukuričný)

Oxid siričitý (E 220)
Citrát draselný (E 332)
Monohydrát kyseliny citrónovej (E 330)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosti balenia:

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

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

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Vloženie adaptéra do fľašky:

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

Umyte a usušte si ruky.

Odstráňte obal z adaptéra fľašky.

Umiestnite fľašku na rovný, pevný podklad.

Otvorte fľašku.

Fľašku pevne držte.

Adaptér fľašky vyrovnajte s vrchnou časťou fľašky.

Dlaňou zatlačte adaptér do fľašky.
Adaptér fľašky musí byť v jednej rovine s vrchnou časťou fľašky.
Adaptér fľašky sa neodstraňuje po každom použití.
Uzáver fľašky sa môže zaskrutkovať na fľaške s vloženým adaptérom.

Čistenie striekačky:

Vyberte piest zo striekačky, aby sa vypláchla každá časť.
Po každom použití vypláchnite perorálnu striekačku čistou vodou a nechajte ju vysušiť na vzduchu.
Vypláchnite vnútro striekačky a piest.
Striekačka a piest sa môžu umývať v umývačke riadu.
Do striekačky môžete vtiahnuť čistú vodu pomocou piesta, ktorý niekoľkokrát stlačíte, aby sa striekačku vyčistila.
Striekačka a piest musia byť pred ďalším použitím úplne suché.

Výživové sondy

Perorálny roztok Fintepla je kompatibilný s väčšinou enterálnych výživových sond.
Na prepláchnutie výživovej sondy naplňte striekačku používanú na dávkovanie vodou a sondu prepláchnite. Opakujte 3 razy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. december 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

19. 3. 2024

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