▼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 2,5 mg fenfluramínium-chloridu).

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 viskózny 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 prídavná 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

Deti vo veku 2 rokov a staršie a dospelí

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pri Dravetovej syndróme (DS) a Lennoxovom-Gastautovom syndróme (LGS)

	Bez súbežného stiripentolu*		**So súbežným** stiripentolom (len pacienti s DS)	
	Dávkovanie založené na hmotnosti++	**Maximálna odporúčaná denná dávka**	**Dávkovanie založené na hmotnosti**++	**Maximálna odporúčaná denná dávka**
0. deň (začiatočná dávka)+	0,1 mg/kg užívaná dvakrát denne	26 mg (13 mg dvakrát denne, t. j. 6,0 ml dvakrát denne)	0,1 mg/kg užívaná dvakrát denne	17 mg (8,6 mg dvakrát denne, t. j. 4,0 ml dvakrát denne)
7. deň	0,2 mg/kg dvakrát denne		Udržiavacia dávka 0,2 mg/kg dvakrát denne	
14. deň**	0,35 mg/kg dvakrát denne		Neaplikovateľné	

*U pacientov, ktorí neužívajú súbežný stiripentol a ktorých stav vyžaduje rýchlejšiu titráciu, sa môže dávka zvyšovať každé 4 dni.
+U pacientov s Dravetovej syndrómom sa dávka môže podľa potreby zvýšiť na základe klinickej odpovede na maximálnu odporúčanú dávku.
**U pacientov s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom sa dávka môže zvýšiť podľa znášanlivosti na odporúčanú udržiavaciu dávku (t. j. na 14. deň).
++Na výpočet objemu dávky až do maximálnej odporúčanej dávky sa musí použiť vzorec:

Hmotnosť (kg) x dávkovanie založené na hmotnosti (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = dávka v ml užívaná **dvakrát denne**

Vypočítanú dávku vždy zaokrúhlite nahor alebo nadol na najbližší dielik na stupnici podľa štandardných pravidiel zaokrúhľovania. Napríklad pre pacienta, ktorý potrebuje dávku 2,15 ml, je potrebné podaný objem zaokrúhliť nahor na 2,2 ml, pretože 3 ml striekačka môže podať len 2,1 ml alebo 2,2 ml. Podobne objem 1,13 ml by bolo potrebné zaokrúhliť nadol na podaný objem 1,1 ml. Pre pacienta, ktorý potrebuje dávku 3,15 ml, je potrebné podaný objem zaokrúhliť nahor na 3,2 ml, pretože 6 ml striekačka môže podať len 3,0 ml alebo 3,2 ml. Podobne objem 4,25 ml by bolo potrebné zaokrúhliť nadol na podaný objem 4,2 ml.

Ak je vypočítaná dávka 3 ml alebo nižšia, použije sa 3 ml striekačka so zelenou potlačou (s 0,1 ml dielikmi stupnice).
Ak je vypočítaná dávka väčšia ako 3 ml, použije sa 6 ml striekačka s fialovou potlačou (s 0,2 ml dielikmi stupnice).

Tabuľka nižšie sa smie použiť jedine na kontrolu vypočítaného objemu dávky. Tabuľka 2 **nenahrádza** nutnosť vypočítať objem konkrétnej dávky.

Tabuľka 2: Rozsah objemov dávky v ml na kontrolu výpočtu

	Dávkovanie bez súbežného STP*			**Dávkovanie so súbežným STP****	
Hmotnostná kategória	**Začiatočná dávka**	**7. – 13. deň**	**14. deň a ďalej**	**Začiatočná dávka**	**7. deň a ďalej**
	0,1 mg/kg dvakrát denne	0,2 mg/kg dvakrát denne	0,35 mg/kg dvakrát denne	0,1 mg/kg dvakrát denne	0,2 mg/kg dvakrát denne
3 – 5 kg	0,1 – 0,2 ml	0,3 – 0,5 ml	0,5 – 0,8 ml	0,1 – 0,2 ml	0,3 – 0,5 ml
5 – 7 kg	0,2 – 0,3 ml	0,5 – 0,6 ml	0,8 – 1,1 ml	0,2 – 0,3 ml	0,5 – 0,6 ml
7 – 10 kg	0,3 – 0,5 ml	0,6 – 0,9 ml	1,1 – 1,6 ml	0,3 – 0,5 ml	0,6 – 0,9 ml
10 – 15 kg	0,5 – 0,7 ml	0,9 – 1,4 ml	1,6 – 2,4 ml	0,5 – 0,7 ml	0,9 – 1,4 ml
15 – 20 kg	0,7 – 0,9 ml	1,4 – 1,8 ml	2,4 – 3,2 ml	0,7 – 0,9 ml	1,4 – 1,8 ml
20 – 30 kg	0,9 – 1,4 ml	1,8 – 2,7 ml	3,2 – 4,8 ml	0,9 – 1,4 ml	1,8 – 2,7 ml
30 – 38 kg	1,4 – 1,7 ml	2,7 – 3,4 ml	4,8 – 6 ml (maximálna	1,4 – 1,7 ml	2,7 – 3,4 ml

	Dávkovanie bez súbežného STP*			Dávkovanie so súbežným STP**	
Hmotnostná kategória	**Začiatočná dávka**	**7. – 13. deň**	**14. deň a ďalej**	**Začiatočná dávka**	**7. deň a ďalej**
			dávka)		
38 – 43 kg	1,7 – 2 ml	3,4 – 4 ml	6 ml (maximálna dávka)	1,7 – 2 ml	3,4 – 4 ml (maximálna dávka)
43 – 55 kg	2 – 2,5 ml	4 – 5 ml	6 ml (maximálna dávka)	2 – 2,5 ml	4 ml (maximálna dávka)
55 – 65 kg	2,5 – 3 ml	5 – 6 ml (maximálna dávka)	6 ml (maximálna dávka)	2,5 – 3 ml	4 ml (maximálna dávka)
65 – 86 kg	3 – 4 ml	6 ml (maximálna dávka)	6 ml (maximálna dávka)	3 – 4 ml (maximálna dávka)	4 ml (maximálna dávka)
86 – 130 kg	4 – 6 ml (maximálna dávka)	6 ml (maximálna dávka)	6 ml (maximálna dávka)	4 ml (maximálna dávka)	4 ml (maximálna dávka)

*Bez súbežného STP: maximálna dávka 13 mg dvakrát denne zodpovedá 6 ml dvakrát denne.
**So súbežným STP: maximálna dávka 8,6 mg dvakrát denne zodpovedá 4 ml dvakrát denne.

Ukončenie liečby
V prípade ukončenia liečby sa má dávka postupne znižovať. 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

Porucha 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).
Liek Fintepla nebol skúmaný 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.

Porucha 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. Liek 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 nazogastrickými výživovými sondami (pozri časť 6.6).
Liek Fintepla obsahuje veľmi obmedzené množstvo stráviteľných sacharidov a je kompatibilný s ketogénnou stravou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne.
Pľúcna arteriálna hypertenzia.
Do 14 dní od podania inhibítorov monoaminooxidázy v dôsledku zvýšeného rizika sérotonínového syndrómu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ochorenie aortálnej alebo mitrálnej srdcovej chlopne a pľúcna arteriálna hypertenzia

Fenfluramín môže spôsobiť ochorenie srdcových chlopní a pľúcnu arteriálnu hypertenziu u pacientov liečených na Dravetovej syndróm alebo Lennoxov-Gastautov syndróm (pozri časť 4.8). Preto je nutné vykonávať echokardiografické monitorovanie.

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

Monitorovanie pomocou echokardiogramu treba vykonávať každých 6 mesiacov prvé dva roky a potom raz za rok. Po ukončení liečby z akýchkoľvek dôvodov sa má posledné echokardiografické vyšetrenie vykonať 3 – 6 mesiacov po poslednej dávke liečby fenfluramínom.

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.

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.

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 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, odporúča sa ukončenie liečby fenfluramínom.

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 nevylučujú 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 sérotonínergických liekoch sa môže pri liečbe fenfluramínom vyskytnúť sérotonínový syndróm, čo je potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri súbežnom podávaní iných sérotonínergických liekov (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), liekov, ktoré upravujú metabolizmus sérotonínu, ako sú IMAO, alebo antipsychotík, ktoré majú vplyv na sérotonínergický 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. nevoľnosť, vracanie, hnačku).

Ak je súbežné podávanie fenfluramínu a iných sérotonínergických liekov, ktoré môžu ovplyvniť sérotonínergické systémy, klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok. Pri podozrení na sérotonínový syndróm sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Fintepla a/alebo inými sérotonínergickými liekmi.

Zvýšená frekvencia záchvatov

Pri liečbe fenfluramínom sa môže vyskytnúť klinicky relevantné zvýšenie frekvencie záchvatov, čo môže vyžadovať úpravu dávky fenfluramínu a/alebo súbežne užívaných antiepileptík alebo ukončenie podávania fenfluramínu, ak je pomer prínosu a rizika negatívny.

Cyproheptadín

Cyproheptadín je účinný antagonista receptora 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 ukončite liečbu. Zvážte ukončenie, 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 zvážiť 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 ukončí 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 rovnovážnom 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 rovnovážnom 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 etyl-parahydroxybenzoátu (E 215) a sodnú soľ metyl-parahydroxybenzoátu (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 sérotonínergické lieky (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), lieky, ktoré ovplyvňujú metabolizmus sérotonínu, ako sú IMAO, alebo antipsychotiká, ktoré majú vplyv na sérotonínergický neurotransmiterový systém (pozri časti 4.3 a 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Klinické štúdie

Účinok 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 AUC_{0-24} fenfluramínu a 60 % zníženiu AUC_{0-24} 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).

Účinok 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.

Účinok 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 rovnovážnom 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).

Účinok inhibítorov CYP1A2 alebo CYP2D6
Pri podaní fenfluramínu v jednorazovej dávke 0,35 mg/kg súbežne s fluvoxamínom (silný inhibítor CYP1A2) sa v rovnovážnom 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 rovnovážnom 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.

Účinok fenfluramínu na substráty CYP2B6, CYP3A4 a MATE1
Klinické výsledky naznačujú, že pri súbežnom používaní s fenfluramínom nie je potrebná žiadna úprava dávky substrátov CYP2B6, CYP3A4 alebo MATE1. V klinickej štúdii liekových interakcií (*Drug-Drug Interaction*, DDI) sa expozícia (AUC) midazolamu (indexový substrát CYP3A4) znížila o približne 24 %, keď sa podával súbežne s fenfluramínom v rovnovážnom stave. Súbežné podávanie s fenfluramínom preto môže viesť k zníženej expozícii substrátov CYP3A4.

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.

Účinok 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.

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 fenfluramín 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 neviedli 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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú znížená chuť do jedla (31,9 %), únava (17,6 %), hnačka (16,7 %) a somnolencia (15 %).

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie s fenfluramínom v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach 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 (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Veľmi časté**	**Časté**	**Neznáme**
Infekcie a nákazy		Bronchitída	
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla		
Psychické poruchy		Nezvyčajné správanie Agresivita Agitovanosť Nespavosť Kolísanie nálady	Iritabilita
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Ataxia Hypotónia Letargia Záchvat Status epilepticus Tremor	Sérotonínový syndróm
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Ochorenie srdcových chlopní
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Pľúcna arteriálna hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Zápcha Slivárna hypersekrécia Vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pokles telesnej hmotnosti Znížená hladina glukózy v krvi Zvýšená hladina prolaktínu v krvi	

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 prejavenú ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 7,6 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 7,4 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti v porovnaní s 0,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. V kontrolovaných skúšaniach u detí a dospelých s Lennoxový-Gastautovým syndrómom malo 28,8 % pacientov liečených fenfluramínom

nežiaducu reakciu prejavenú ako zníženú chuť do jedla v porovnaní s 15,3 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo, a približne 8,1 % pacientov liečených fenfluramínom malo úbytok hmotnosti v porovnaní s 3,1 % 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 (epilepsia, séria záchvatov, zmena v záchvatoch)
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 1,0 % v skupine užívajúcej placebo a 1,5 % 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 (6,9 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (10,6 %). Záchvaty hodnotené ako súvisiace so skúšaným liekom však boli častejšie hlásené u pacientov liečených fenfluramínom ako placebom, a to u 3,7 % 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 (9,1 %) a u pacientov liečených placebom (9,2 %). Avšak záchvaty hodnotené ako súvisiace so skúšaným liekom boli častejšie hlásené u pacientov liečených fenfluramínom s výskytom u 6,1 %, než u pacientov liečených placebom s výskytom u 1,0 %.

V klinickom skúšaní v 3. fáze zameranom na LGS bola stredná hodnota počtu dní od začatia liečby po prepuknutie udalostí súvisiacich so záchvatom 44,4 dní v kombinovaných skupinách užívajúcich fenfluramín a 36,6 dní v skupine užívajúcej placebo.

Hodnotenie na základe echokardiogramu
Ochorenie srdcových chlopní a hypertenzia pľúcnej tepny sa hodnotili echokardiograficky v klinických štúdiách zameraných na Dravetovej syndróm a Lennoxov-Gastautov syndróm. U žiadneho pacienta sa nevyskytlo ochorenie srdcových chlopní ani hypertenzia pľúcnej tepny v dokončených klinických skúšaniach pre obe indikácie. Nižšie sú uvedené percentá stopovej a miernej mitrálnej regurgitácie a stopovej aortálnej regurgitácie zo zlúčených dvojito zaslepených klinických štúdií s DS a LGS. Tieto sú definované ako nepatologické nálezy podľa usmernení ESC/EACTS. Pri pozorovanej mitrálnej alebo aortálnej regurgitácii boli výsledky často prechodné.

- Stopová mitrálna regurgitácia:
  - Kombinovaná skupina s fenfluramínom: 18,6 % (77/414)
  - Placebo: 13,9 % (32/230)
- Mierna mitrálna regurgitácia:
  - Kombinovaná skupina s fenfluramínom: 0,7 % (3/414)
  - Placebo: 0 % (0/230)
- Stopová aortálna regurgitácia:
  - Kombinovaná skupina s fenfluramínom: 2,4 % (10/414)
  - Placebo: 0,9 % (2/230)

Bola však hlásená pľúcna arteriálna hypertenzia a ochorenie srdcových chlopní spojené s fenfluramínom podávaným pri Dravetovej syndróme a Lennoxovom-Gastautovom syndróme. V najmenej jednom prípade bolo po vysadení lieku hlásené ustúpenie pľúcnej arteriálnej hypertenzie (pozri časť 4.4).

Letargia, somnolencia a únava (zoskupenie zahŕňajúce únavu/asténiu/malátnosť/zníženú aktivitu)
V kontrolovaných skúšaniach u účastníkov s Dravetovej syndrómom bola často hlásená letargia u 9,7 % a veľmi často hlásená somnolencia a únava u 13,9 % a 19 % v uvedenom poradí v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom. V kontrolovanom klinickom skúšaní zameranom na Lennoxov-Gastautov syndróm bola letargia často hlásená u 4,5 % účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom. Únava a somnolencia boli veľmi často hlásené u 16,2 % a 16,2 % účastníkov v uvedenom poradí. Väčšina nežiaducich reakcií prejavených ako letargia, somnolencia a únava/asténia bola hlásená počas prvých 2 týždňov liečby fenfluramínom a bola mierna alebo stredne závažná.

Ukončenie liečby v dôsledku letargie, somnolencie a únavy/asténie bolo zriedkavé a vo väčšine prípadov tieto nežiaduce reakcie ustúpili alebo sa zmiernili pri pokračujúcej liečbe. V kontrolovaných skúšaniach zameraných na Dravetovej syndróm 0,5 % a 1,4 % účastníkov v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom ukončilo liečbu v dôsledku letargie a somnolencie v uvedenom poradí. V klinickom skúšaní 4 zameranom na LGS 1,5 % účastníkov v skupine liečenej fenfluramínom ukončilo 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 (13,1 %) a vracanie (10,6 %) pozorované častejšie v skupinách liečených kombináciou s fenfluramínom než v skupine užívajúcej placebo (4,1 % a 6,1 % v uvedenom poradí) počas 14-týždňového obdobia titrácie a obdobia udržiavacej liečby. V klinickom skúšaní 4 bola stredná hodnota dĺžky času po prepuknutie hnačky 25,4 dní v kombinovanej skupine užívajúcej fenfluramín oproti 46,0 dňom v skupine užívajúcej placebo. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutie vracania bola 36,7 dní v kombinovanej skupine užívajúcej fenfluramín oproti 38,2 dňom v skupine užívajúcej placebo.

V kontrolovanom skúšaní zameranom na LGS počas otvoreného skúšania sa pozorovala hnačka a zápcha častejšie v skupinách s vyššími dávkami. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutie 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 ≥ 0,6 mg/kg/deň. Stredná hodnota dĺžky času po prepuknutie 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 ≥ 0,6 mg/kg/deň.

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

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 vigilancie
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 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 receptoru 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 skúšaniach (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 placeba. 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 súbežnými antiepileptickými liekmi (celkovo ≥ 25 %) boli valproát, klobazam, topiramát a levetiracetam.

Tabuľka 4: Dravetovej syndróm: Výsledky skúšania 1 a skúšania 3 týkajúce sa primárnych a vybraných sekundárnych ukazovateľov účinnosti počas obdobia udržiavacej liečby

	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 počas obdobia udržiavacej liečby						
CSF pri východiskovom stave, N, Medián (za 28 dní) (min., max.)	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1 464,0)	48* 13,0 (2,7; 2 700,7)
CSF na konci obdobia udržiavacej liečby. N, Medián (min., max.)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2 006,8)	48 3,2 (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 počas obdobia udržiavacej liečby						

	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**
Počet (%) pacientov s ≥ 50 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES[1] = 33,3 % RR[2]: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) ES = 37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) ES = 60,4 % RR: 8,25
Počet (%) pacientov s ≥ 75 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote	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	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 počas titrácie + obdobia udržiavacej liečby						
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

[1] Veľkosť účinku (ES) (rozdiel v riziku) vypočítaná ako podiel účinnej látky k placebu; [2] RR: relatívne riziko
*Zaradených bolo 49 pacientov a liečba bola podaná len 48 pacientom

Skúšanie 2 (predtým známe ako 1504) (N = 87) bolo 2-ramenné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie s paralelnou skupinou pozostávajúce 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 (smerodajná odchýlka) pacientov zahrnutých do skúšania 2 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 kŕčovitých záchvatov za 28 dní bol 10,7 v skupine s placebom a 14,0 v skupine s dávkou 0,4 mg/kg/deň fenfluramínu.

Tabuľka 5: Dravetovej syndróm: Výsledky skúšania 2 (predtým známe ako skúšanie ZX008-1504) týkajúce sa primárnych a vybraných sekundárnych ukazovateľov účinnosti počas obdobia udržiavacej liečby

	Skúšanie 2	
	Placebo + stiripentol	**Fenfluramín 0,4 mg/kg/deň + stiripentol**
Frekvencia konvulzívnych záchvatov počas obdobia udržiavacej liečby		
N **Východiskový stav** **Medián (min., max.)**	44 10,7 (2,7; 162,7)	43 14,3 (2,7; 213,3)
N **Na konci obdobia udržiavacej liečby.** **Medián (min., max.)**	44 11,4 (0,7; 169,3)	42 3,9 (0,0; 518,0)

	Skúšanie 2	
	Placebo + stiripentol	**Fenfluramín 0,4 mg/kg/deň + stiripentol**
Zníženie priemernej mesačnej frekvencie konvulzívnych záchvatov upravenej na základnú úroveň v porovnaní s placebom	-	54,9 % p < 0,001
% zníženie počtu konvulzívnych záchvatov počas obdobia udržiavacej liečby		
Počet (%) pacientov s ≥ 50 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES[1] = 45,7 RR[2]: 6,02
Počet (%) pacientov s ≥ 75 % znížením počtu mesačných konvulzívnych záchvatov – zmena oproti východiskovej hodnote	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	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Najdlhší interval bez záchvatov počas titrácie + obdobia udržiavacej liečby		
Najdlhší interval bez záchvatov (medián)	13,0 dní	22,0 dní p = 0,004

[1] Veľkosť účinku (ES) (rozdiel v riziku) vypočítaná ako podiel účinnej látky k placebu; [2] RR: relatívne riziko

Dospelí
Populáciu s Dravetovej syndrómom v skúšaní 1, skúšaní 2 a skúšaní 3 tvorili najmä pediatrickí pacienti, len 11 pacientov boli dospelí vo veku od 18 do 19 rokov (3,2 %), a preto sa u dospelých pacientov s Dravetovej syndrómom získali obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Údaje otvoreného klinického skúšania

Pacienti s Dravetovej syndrómom, ktorí sa zúčastnili skúšania 1, skúšania 2 a skúšania 3 sa mohli zúčastniť na otvorenom rozšírenom klinickom skúšaní (skúšane 5). Primárnym cieľom otvoreného rozšíreného klinického skúšania (OLE) bola dlhodobá 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 374 pacientov, ktorí sa zúčastnili otvoreného klinického skúšania a užívali fenfluramín až 3 roky (medián obdobia liečby: 824 dní; rozmedzie: 7 – 1 280). Počas celého obdobia liečby OLE bola zaznamenaná priemerná percentuálna zmena frekvencie konvulzívnych záchvatov (CSF) oproti východiskovej hodnote -66,81 % (p < 0,001). Z 375 účastníkov skúšania, 12,8 % pacientov prerušilo účasť na skúšaní pre nedostatočnú účinnosť, 2,9 % pre nežiaduce udalosti a 5,3 % na žiadosť lekára alebo rodiny.

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 skúšania 4). 1. časť zahŕňa 2 nezávisle analyzované kohorty, kohortu A a kohortu B. kohorta A je kohorta primárnej analýzy a zahŕňa účastníkov skúšania zo Severnej Ameriky, Európy a Austrálie a kohorta B zahŕňa účastníkov skúšania z Japonska.

Skúšanie 4, 1. časť, kohorta A

V 1. časti skúšania 4 kohorty A sa porovnávala dávka 0,7 mg/kg/deň (N = 87) a 0,2 mg/kg/deň (N = 89) (po maximálnu dennú dávku 26 mg) fenfluramínu s placebom (N = 87). Pacienti mali diagnózu Lennoxovho-Gastautovho syndrómu a nedosahovali dostatočnú reguláciou najmenej jedným antiepileptikom, stimuláciou vagových nervov alebo bez nej a/alebo ketogénnou diétou. Toto skúšanie malo 4-týždňové východiskové obdobie, počas ktorého sa od pacientov vyžadovalo, aby mali minimálne 8 záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) pri stabilnej liečbe antiepileptikami. K záchvatom spojeným s pádom (*drop seizures*) patrili: generalizované tonicko-klonické záchvaty, sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty, tonické záchvaty, atonické záchvaty alebo tonicko-atonické záchvaty, u ktorých sa potvrdili pády (ochabnutia). 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 skúšania 4, 99 % pacientov užívalo 1 až 4 súbežne 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 skúšania 4 bola percentuálna zmena oproti východiskovému stavu vo frekvencii záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) 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 patril podiel pacientov, ktorí dosiahli ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému stavu vo frekvencii záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) 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 skúšania 4, bol medián percentuálnej zmeny oproti východiskovému stavu vo frekvencii záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) za 28 dní podstatne vyšší u skupiny užívajúcej fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (tabuľka č. 6). Pokles záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) sa pozoroval do 2 týždňov od začatia liečby fenfluramínom a účinok zostal konzistentný počas 14-týždňového obdobia liečby.

U účastníkov s ≥ 124 záchvatmi spojenými s pádom (*drop seizures*) 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. 6: Lennoxov-Gastautov syndróm: 1. časť skúšania 4 kohorta A primárnych a sekundárnych konečných ukazovateľov účinnosti počas obdobia udržiavacej liečby

	1. časť skúšania 4 kohorta A	
	Placebo (N = 87)	**Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 87)**
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
Percento pacientov ≥ 50 % znížením oproti BL v DSF (50 % miera odpovedajúcich účastníkov) počas M		
≥ 50 % zníženie v DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-hodnota na porovnanie s placebom [c]		0,0044

	1. časť skúšania 4 kohorta A	
	Placebo (N = 87)	**Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 87)**
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 záchvatov spojených s pádom za 28 dní; HL = Hodges-Lehmann; IS = interval spoľahlivosti; Std Err = standard error = štandardná chyba; T+M = Titration and Maintenance Periods = obdobie titrácie a obdobie udržiavacej liečby

a BL, T+M, a percentuálna zmena oproti BL v hodnotách frekvencie záchvatov za 28 dní v M sú uvedené v pôvodnej škále.

b Výsledky vychádzajú z neparametrického modelu ANCOVA, v ktorom sú liečebná skupina (3 úrovne) a hmotnostná kategória (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) faktory, kategórie frekvencie záchvatov v BL kovariáty a kategória percentuálnej zmeny oproti BL vo frekvencii záchvatov počas liečby (M) odpoveď

c 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, ≥ 37,5 kg) a východiskovú DSF ako kovariát.

d Minimálne, veľké alebo veľmi výrazné zlepšenie

e Na základe Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu porovnávajúceho liečbu účinnou látkou s placebom po úprave podľa hmotnostných kategórií

Medián percentuálneho zníženia frekvencie záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) za 28 dní oproti východiskovému stavu pri nižšej dávke fenfluramínu (0,2 mg/kg/deň) počas obdobia udržiavacej liečby nedosiahol štatistiky 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]).

Skúšanie 4, 1. časť, kohorta B

V tomto klinickom skúšaní sa porovnávala dávka 0,7 mg/kg/deň (N = 11) a 0,2 mg/kg/deň (N=11) (do maximálnej dennej dávky 26 mg) fenfluramínu s placebom (N=11).
Primárny koncový ukazovateľ skúšania sa vyhodnocoval len z údajov 1. časti kohorty A z dôvodu malej veľkosti kohorty B.

Výsledky z kohorty B podporujú klinický prínos fenfluramínu hlásený pre kohortu A na doplnkovú liečbu záchvatov spojených s pádom (*drop seizures*) spojených s LGS u japonských účastníkov skúšania.

Tabuľka 7: Lennoxov-Gastautov syndróm: Skúšanie 4, časť 1, kohorta B primárnych a vybraných sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti počas udržiavacieho obdobia

	1. časť skúšania 4 kohorta B	
	Placebo (N = 11)	**Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 11)**
Primárny ukazovateľ: percentuálna zmena oproti BL v DSF počas M		
Súhrnné štatistiky DSF [a]		
Medián v BL	53,00	58,00
Medián počas M	51,90	31,86
Medián percentuálnej zmeny v BL počas M	-18,18	-45,07
Odhad podľa HL v prípade mediánu rozdielu (A-P)		
Odhad (Std Err)		-25,54 (17,000)
95 % IS		(-57,57; 9,07)

	1. časť skúšania 4 kohorta B	
	Placebo (N = 11)	**Fenfluramín 0,7 mg/kg/deň (N = 11)**
Kľúčový sekundárny ukazovateľ: percento pacientov ≥ 50 % znížením oproti BL v DSF (50 % miera odpovedajúcich účastníkov) počas M		
≥ 50 % zníženie v DSF, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

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 záchvatov spojených s pádom za 28 dní; HL = Hodges-Lehmann; IS = interval spoľahlivosti; Std Err = standard error = štandardná chyba; M = Maintenance Period = obdobie udržiavacej liečby

a BL, M, a percentuálna zmena oproti BL v hodnotách frekvencie záchvatov za 28 dní v M sú uvedené v pôvodnej škále.

Údaje otvoreného klinického skúšania

Pacienti s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, ktorí absolvovali 1. časť skúšania 4 (ZX008-1601), sa mohli zúčastniť 2. časti v otvorenom, 52-týždňovom rozšírenom klinickom skúšaní s flexibilnou dávkou. Primárnym cieľom 2. časti skúšania 4 bolo zhodnotiť dlhodobú bezpečnosť a znášanlivosť fenfluramínu v dávke od 0,2 do 0,7 mg/kg/deň. 279 pacientov, ktorí boli zaradení do otvoreného rozšíreného klinického skúšania, užívalo fenfluramín 0,2 mg/kg/deň po dobu 1 mesiaca, potom sa dávka titrovala, aby sa optimalizovala liečba. Údaje o bezpečnosti z otvorenej fázy skúšania 4 sú konzistentné so známym bezpečnostným profilom fenfluramínu.

Spomedzi 177 účastníkov s LGS liečených fenfluramínom po dobu ≥ 12 mesiacov 24,3 % užívalo dennú dávku fenfluramínu so strednou hodnotou > 0 až < 0,4 mg/kg/deň, 45,2 % užívalo dennú dávku fenfluramínu so strednou hodnotou od 0,4 do < 0,6 mg/kg/deň, a 30,5 % užívalo dennú dávku fenfluramínu so strednou hodnotou ≥ 0,6 mg/kg/deň.

Najčastejším dôvodom prerušenia liečby počas otvoreného rozšíreného klinického skúšania bol nedostatok účinnosti (58 [20,8 %]), nežiaduca udalosť (15 [5,4 %]) a odstúpenie účastníka (17 [6,1 %]).

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

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

Absorpcia

Fenfluramín dosahoval čas po dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme (T_{max}) v rozmedzí od 3 do 5 hodín v rovnovážnom 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 × h/ml a 1660 ng × 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 × h/ml a ~800 ng × 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 pediatrických 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 pediatrických pacientov po dávke fenfluramínu 0,7 mg/kg/deň podanej dvakrát denne s maximálnou dávkou 26 mg/deň je rovnovážny stav AUC_{0-24} 1 400 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 1 030 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 3 240 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 fenfluramín v dávke 0,7 mg/kg/deň podávanej dvakrát denne po maximálnu dennú dávku 26 mg fenfluramínu, systémová expozícia fenfluramínu v rovnovážnom 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 eliminációu 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 klinickom skúšaní porovnávajúcom 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 m^2) a u zodpovedajúcich zdravých dobrovoľníkov sa hodnota C_{max} fenfluramínu zvýšila o 20 % a hodntoa 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 klinickom skúšaní porovnávajúcom 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 skúšaní 2, 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 ≤ 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/m^2).

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 štúdii 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 fenfluramínu 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 expozície plazmy u zajacov boli porovnateľné vzhľadom na koncentráciu u matiek a plodov; účinky na ľudské plody však nie sú známe.

V štúdii 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 expozíciách minimálne päťnásobných oproti expozíciam (AUC) u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke fenfluramínu pre ľudí, neboli pozorované žiadne abnormality plodu.

V štúdii 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 expozíciám u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke fenfluramínu pre ľudí.

V prenatálnej a postnatálnej štúdii u potkanov bola maternálna toxicita spojená so zvýšením narodení mŕtveho plodu pri vysokej dávke. Pri expozíciách plazmy (AUC) päťnásobných oproti expozíciám u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke fenfluramínu pre ľudí neboli potvrdené žiadne vedľajšie účinky na generácie F_0 a F_1. 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 expozíciami plazmy (ACU) približne rovnakými ako pri dávkach u ľudí v maximálnej odporúčanej dávke fenfluramínu 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. Na čistenie striekačky a piestu nepoužívajte čistiace prostriedky.
Po každom použití vypláchnite perorálnu striekačku studenou vodou a nechajte ju vysušiť na vzduchu.
Vypláchnite vnútro striekačky a piest.
Striekačku a piest neumývajte v umývačke riadu.
Do striekačky môžete vtiahnuť studenú vodu pomocou piesta, ktorý niekoľkokrát stlačíte, aby sa striekačka 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
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. november 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

8. 10. 2026

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