

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem

Glukóza (kukuřice): 0,627 mg/ml

Sodná sůl ethylparabenu (E 215): 0,23 mg/ml

Sodná sůl methylparabenu (E 219): 2,3 mg/ml

Oxid siřičitý (E 220): 0,000009 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá, bezbarvá, lehce viskózní tekutina s pH 5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Dávkování

Pediatrická populace (děti od 2 let) a dospělá populace

Tabulka 1. Doporučené dávkování pro syndrom Dravetové

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

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

Jestliže je vypočítaná dávka 3,0 ml nebo nižší, použije se 3ml stříkačka se zeleným potiskem.

Jestliže je vypočítaná dávka vyšší než 3,0 ml, použije se 6ml stříkačka s fialovým potiskem.

Vypočítaná dávka se má zaokrouhlit na nejbližší dílek na stupnici.

Tabulka 2. Doporučené dávkování pro Lennoxův-Gastautův syndrom

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

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

Jestliže je vypočítaná dávka 3,0 ml nebo nižší, použije se 3ml stříkačka se zeleným potiskem.

Jestliže je vypočítaná dávka vyšší než 3,0 ml, použije se 6ml stříkačka s fialovým potiskem.

Vypočítaná dávka se má zaokrouhlit na nejbližší dílek na stupnici.

Ukončení léčby

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

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

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

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Fintepla se podává perorálně.

Přípravek Fintepla lze užívat s jídlem nebo bez něj.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně.

Plicní arteriální hypertenze.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Onemocnění aortální nebo mitrální srdeční chlopně a plicní arteriální hypertenze

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

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

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

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

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

Při podávání vyšších dávek fenfluraminu k léčbě obezity u dospělých v minulosti byla hlášena plicní arteriální hypertenze spojená s fenfluraminem. Plicní arteriální hypertenze nebyla pozorována v klinickém programu, avšak vzhledem k nízké incidenci tohoto onemocnění nejsou zkušenosti s fenfluraminem z klinických hodnocení dostačující pro stanovení, zda fenfluramin zvyšuje riziko plicní arteriální hypertenze u pacientů se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem.

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

Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti

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

Program kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla

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

Somnolence

Fenfluramin může způsobit somnolenci.

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

Sebevražedné chování a myšlenky

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

Serotoninový syndrom

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

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

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

Zvýšená frekvence záchvatů

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

Cyproheptadin

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

Glaukom

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

Účinek induktorů CYP1A2 a CYP2B6

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

Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6

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

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

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

Pomocné látky

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

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

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

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

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

Farmakokinetické interakce

Klinické studie

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

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

Účinek kanabidiolu v ustáleném stavu na fenfluramin

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

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

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

Účinek inhibitorů CYP1A2 nebo CYP2D6

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

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

Studie in vitro

Účinky fenfluraminu na jiné léčivé přípravky

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

Účinek fenfluraminu na substráty CYP2D6

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

Účinek fenfluraminu na substráty CYP2B6 a CYP3A4

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

Účinek fenfluraminu na substráty MATE1

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

Podávání přípravku Fintepla v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

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

Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu pro syndrom Dravetové

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

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

Shrnutí bezpečnostního profilu pro Lennoxův-Gastautův syndrom

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Tabulka 3. Nežádoucí účinky pro syndrom Dravetové

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

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

Tabulka 4. Nežádoucí účinky pro Lennoxův-Gastautův syndrom

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Bronchitida Chřipka Pneumonie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Somnolence	Epileptický záchvat Status epilepticus Letargie Tremor
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení	Zácpa Zvýšená tvorba slin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	
Vyšetření		Zvýšená hladina prolaktinu v krvi Pokles tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pád

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti

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

Status epilepticus a epileptické záchvaty

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

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

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

Echokardiografická bezpečnostní vyšetření chlopní regurgitace

Onemocnění srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze se posuzovaly pomocí echokardiografie v placebem kontrolovaných a otevřených prodloužených studiích u 341 pacientů se syndromem Dravetové a 263 pacientů s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. U žádného z pacientů se v placebem kontrolovaných studiích nebo otevřených prodloužených studiích s expozicí až po dobu až 3 let nevyvinulo onemocnění srdečních chlopní ani plicní arteriální hypertenze. Ve dvojité zaslepených studiích zaměřených na syndrom Dravetové byla hlášena stopová regurgitace mitrální chlopně u 17,9 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den, (n = 7/39), 23,3 % ve

skupině s fenfluraminem v dávce 0,4 mg/kg/den (n = 10/43), 22,5 % ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 9/40) a 9,5 % ve skupině s placebem (n = 8/84). Lehká mitrální regurgitace byla hlášena u 2,3 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,4 mg/kg/den (n = 1/43). Stopová aortální regurgitace byla hlášena u 7,9 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 3/40). Ve dvojitě zaslepených studiích zaměřených na Lennoxův-Gastautův syndrom byla hlášena stopová mitrální regurgitace u 14,8 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den (n = 13/89), u 17,6 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 15/87) a u 22,1 % pacientů ve skupině s placebem (n = 19/87). Lehká mitrální regurgitace byla hlášena u 1,1 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,7 mg/kg/den (n = 1/87). Stopová aortální regurgitace byla hlášena u 5,6 % pacientů ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den (n = 5/89) a u 2,3 % pacientů ve skupině s placebem (n = 2/87). U jednoho 11letého pacienta ve skupině s fenfluraminem v dávce 0,2 mg/kg/den se projevila lehká aortální regurgitace. Nebyly pozorovány žádné anomálie v chlopenní morfologii a po diagnostickém posouzení pomocí jícnové echokardiografie byl tento nálezn překlasifikován jako nepřítomný. Stopová a lehká mitrální regurgitace a stopová aortální regurgitace jsou všechny nepatologické nálezy dle definice v Pokynech ESC a ERS z roku 2015. Pozorované případy mitrální nebo aortální regurgitace byly často přechodné.

Letargie, somnolence a únava

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

V kontrolovaných klinických hodnoceních zaměřených na syndrom Dravetové byla v kombinovaných skupinách léčby fenfluraminem ukončena léčba v důsledku letargie u 0,8 % subjektů a v důsledku somnolence u 1,6 % subjektů. Ve studii zaměřené na LGS byla u 1,7 % subjektů ve skupině léčby fenfluraminem ukončena léčba v důsledku somnolence.

Gastrointestinální poruchy

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

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

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

Infekce a infestace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Fenfluramin je látka uvolňující serotonin, a tak stimuluje řadu podtypů 5-HT receptorů prostřednictvím uvolnění serotoninu. Fenfluramin může snížit záchvaty působením jakožto agonista na specifických serotoninových receptorech v mozku, včetně 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů, a rovněž působením na receptor sigma-1. Přesný model působení fenfluraminu u syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu není znám.

Klinická účinnost

Syndromu Dravetové

Děti a mladí dospělí se syndromem Dravetové

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

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

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

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

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/de n	Fenfluramin 0,7 mg/kg/de n
% snížení konvulzivních záchvatů	Počet (%) pacientů s $\geq 50\%$ snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu Velikost efektu ¹ Relativní riziko	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) ES = 37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) ES = 60,4 % RR: 8,25
	Počet (%) pacientů s $\geq 75\%$ snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu Velikost efektu ¹ Relativní riziko	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) ES = 15,4 % RR: 4,70	23 (47,9 %) ES = 43,7 % RR: 11,50
	Počet (%) pacientů s $\geq 100\%$ snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna oproti výchozímu stavu Velikost efektu ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Nejdelší interval bez záchvatů (medián)		9,5 dne	15,0 dnů p = 0,035	25,0 dnů p < 0,001	10,0 dnů	18,5 dne p = 0,0002	30 dnů p < 0,0001
Titrace + udržovací období							

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

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

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

		Studie 2	
		Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/den + stiripentol
Frekvence konvulzivních záchvatů	n	44	43
	Výchozí hodnota. Medián (min., max.)	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
Období udržovací léčby	n	44	42
	Na konci období udržovací léčby. Medián (min., max.)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
	Snížení průměrné měsíční frekvence konvulzivních záchvatů korigované vzhledem k výchozí hodnotě v porovnání s placebem	-	54,9 % p < 0,001
% snížení konvulzivních záchvatů	Počet (%) pacientů s ≥ 50% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty	4 (9,1 %)	23 (54,8 %)
	Velikost účinku ¹		ES = 45,7
Období udržovací léčby	Relativní riziko		RR: 6,02
	Počet (%) pacientů s ≥ 75% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty	2 (4,5 %)	17 (40,5 %)
	Velikost účinku ¹		ES = 36,0 %
	Relativní riziko		RR: 8,90
	Počet (%) pacientů s ≥ 100% snížením počtu konvulzivních záchvatů za měsíc - změna od výchozí hodnoty	0 (0 %)	2 (4,8 %)
	Velikost účinku ¹		ES = 4,8 %
Nejdelší interval bez záchvatů (medián)		13,0 dnů	22,0 dnů
Období titrace + udržovací léčby			p = 0,004

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

Dospělí

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

Údaje z otevřeného prodloužení

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

Lennoxův-Gastautův syndrom

Děti a dospělí s Lennoxovým-Gastautovým syndromem

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Medián procentuálního snížení frekvence atonických záchvatů za 28 dnů oproti výchozí hodnotě pro nižší dávku fenfluraminu (0,2 mg/kg/den) během udržovacího období nedosáhl statistické významnosti v porovnání s placebem (medián změny mezi skupinou pacientů s dávkou 0,2 a placebem, co se týče procentuální změny oproti výchozí hodnotě během udržovacího období - 11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

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

Absorpce

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

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

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Transportéry

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

Eliminace

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

Zvláštní skupiny pacientů

Genetický polymorfismus

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

Porucha funkce ledvin

Eliminace ledvinami je převládající cesta eliminace fenfluraminu, přičemž více než 90 % podané dávky je vyloučeno v moči jako mateřská sloučenina nebo její metabolity. Ve studii porovnávající farmakokinetiku jednorázové dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu u osob s těžkou poruchou funkce ledvin (stanovenou úpravou diety při onemocnění ledvin odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²) a odpovídajících zdravých dobrovolníků se C_{\max} a AUC_{0-t} fenfluraminu zvýšily o 20 % resp. 87 % u těžké poruchy funkce ledvin. Tato zvýšení expozice fenfluraminu nejsou klinicky významná. U subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány malé a nevýznamné změny AUC_{0-t} a C_{\max} norfenfluraminu. Při podávání přípravku Fintepla pacientům s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky, avšak je možné zvážit pomalejší titraci. Pokud jsou hlášeny nežádoucí účinky, může být zapotřebí snížení dávky.

Porucha funkce jater

Ve studii porovnávající farmakokinetiku jednotlivé dávky 0,35 mg/kg fenfluraminu u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (třída A, B nebo C dle Childa a Pugh) se AUC_{0-t} fenfluraminu zvýšilo o 95 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, o 113 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a o 185 % u pacientů s těžkou poruchou funkce jater oproti

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

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

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

Tělesná hmotnost

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

Pohlaví

Farmakokinetika fenfluraminu a norfenfluraminu byla mezi muži a ženami shodná.

Rasa

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ve studii laktace byl potkanům podán perorálně radioaktivně značený dexfenfluramin v dávce 1,2 mg/kg a po dobu 24 hodin po dávce se odebíraly vzorky plazmy a mléka. 2 hodiny po podání dávky byly v mléce nalezeny jak dexfenfluramin, tak nordexfenfluramin, a jejich hladiny během 24 hodin klesaly. Po 24 hodinách nebyl v mléce nalezen žádný dexfenfluramin. Nordexfenfluramin byl po 24 hodinách přítomen v malém množství. Poměr radioaktivity mléko:plazma činil 9 ± 2 po 2 hodinách a 5 ± 1 po 24 hodinách. Na základě porovnání tělesné hmotnosti je ekvivalentní dávka u člověka (0,2 mg/kg dexfenfluraminu) menší než maximální doporučená dávka přípravku Fintepla.

Reprodukce a vývoj

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

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů se vyskytlo snížení fetální tělesné hmotnosti a zvýšení incidence externích malformací a skeletálních malformací při vysoké dávce a pouze ve spojení s toxicitou pro matku. Dávka, při níž se u plodu nevyskytly žádné abnormality, byla spojena

s plazmatickými expozičními (AUC) pětinásobně většími, než k jakým dochází u člověka při maximální doporučené dávce přípravku Fintepla.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl ethylparabenu (E 215)
Sodná sůl methylparabenu (E 219)
Sukralóza (E 955)
Hyetelóza (E 1525)
Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
Třešňové aroma v prášku:
 Arabská klovatina (E 414)
 Glukóza (kukuřice)
 Ethyl-benzoát
 Aromatická esence
 Přírodní aroma
 Aroma
 Maltodextrin (kukuřice)
 Oxid siřičitý (E 220)
Monohydrát kalium-citrátu (E 332)
Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Balení:

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

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

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Zavádění adaptéru na lahvičky:

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

Umyjte a usušte si ruce.

Vyjměte adaptér na lahvičku z obalu.

Postavte lahvičku na rovný, pevný povrch.

Otevřete lahvičku.

Pevně lahvičku držte.

Přiložte adaptér na lahvičku k otevřenému hrdlu lahvičky.

Dlaní zatlačte adaptér na lahvičku do lahvičky.

Adaptér na lahvičku má být v jedné rovině s hrdlem lahvičky.

Adaptér na lahvičku se po použití neodstraňuje.

Víčko lahvičky lze našroubovat na lahvičku se zavedeným adaptérem.

Čištění stříkačky:

Oddělte píst od stříkačky a opláchněte každou část.

Po každém použití opláchněte stříkačku pro perorální podání čistou vodou a ponechte ji uschnout na vzduchu.

Vypláchněte vnitřek stříkačky a opláchněte píst.

Stříkačku a píst lze mýt v myčce na nádobí.

Aby se stříkačka vyčistila, je možné několikrát natáhnout do stříkačky s pístem čistou vodu a vytlačit ji ven.

Před dalším použitím musí být stříkačka a píst zcela suché.

Sondy pro enterální výživu

Perorální roztok přípravku Fintepla je kompatibilní s většinou enterálních výživových sond.

K propláchnutí sondy naplňte stříkačku, kterou jste použili k podání dávky, vodou a sondu propláchněte. Proveďte to 3krát.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Fintepla na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů

a programu kontrolovaného přístupu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Fintepla dodáván na trh, byl zaveden **program kontrolovaného přístupu** za účelem zamezení použití mimo schválenou indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti u obézních pacientů, neboť je známo, že poměr přínosů a rizik je u této populace nepříznivý.

Kromě toho má být program kontrolovaného přístupu zaveden za účelem potvrzení, že byli lékaři informováni o potřebě pravidelného monitorování srdce u pacientů užívajících přípravek Fintepla kvůli potenciálnímu riziku onemocnění srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Fintepla dodáván na trh, všichni zdravotníci, u nichž se očekává, že budou tento přípravek předepisovat, byli informováni o programu kontrolovaného přístupu a obdrželi následující vzdělávací balíček obsahující:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Příručku pro zdravotnického pracovníka

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky (**příručka pro zdravotnického pracovníka**) se bude zabývat těmito riziky:

- onemocnění srdečních chlopní,
- plicní arteriální hypertenze (PAH),
- použití mimo schválenou indikaci ke kontrole tělesné hmotnosti.

Příručka zdravotnického pracovníka bude obsahovat tato klíčová sdělení:

- stručné informace o historickém pozadí fenfluraminu a jeho stažení z trhu kvůli rizikům onemocnění srdečních chlopní a PAH,
- zdůraznění, že stávající schválenou indikaci je nutné přísně dodržovat, a proto je přístup k léku kontrolovaný, zajišťující náležitě informování lékařů před jeho předepsáním,
- informování lékařů o podmínkách programu kontrolovaného přístupu k přípravku Fintepla (které jsou odsouhlaseny na vnitrostátní úrovni),
- pokyny ohledně detekce, monitorování a/nebo správné léčby onemocnění srdečních chlopní a PAH spojených s fenfluraminem,
- doporučení vyzvat pacienty/pečovatele, aby pacienty zařadili do registru fenfluraminu sloužícího ke sběru údajů o dlouhodobé bezpečnosti.

Edukační materiál pro pacienty a/nebo pečovatele se má zabývat těmito riziky:

- onemocnění srdečních chlopní,
- plicní arteriální hypertenze (PAH).

Příručka pro pacienty/pečovatele má obsahovat tato klíčová sdělení:

- informace o důležitosti pravidelného monitorování srdce (ECHO),
- poučení ohledně detekce a správné léčby onemocnění srdečních chlopní a PAH spojených s fenfluraminem,
- doporučení zapojit se do registru fenfluraminu sloužícího ke sběru údajů o dlouhodobé bezpečnosti.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Registr přípravku Fintepla týkající se dlouhodobé bezpečnosti Držitel rozhodnutí o registraci provede observační registr s cílem poskytnout údaje o dlouhodobé bezpečnosti fenfluraminu v běžné praxi, se zaměřením na charakterizaci a kvantifikaci důležitých potenciálních rizik onemocnění srdečních chlopní a PAH (primární cíl) a růstové retardace (sekundární cíl). Kromě toho přispějí údaje o frekvenci echokardiografického monitorování k posouzení účinnosti opatření na minimalizaci rizik.</p>	<p>Závěrečná zpráva: 1. čtvrtletí 2034</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok
fenfluraminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: E 215, E 219, třešňové aroma (glukóza, E 220).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

perorální roztok

Lahvička s 60 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička se 120 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička s 250 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička s 360 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 3 měsíců od prvního otevření lahvičky.

Datum prvního otevření lahvičky __ / __ / ____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1491/001 60 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/002 120 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/003 250 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/004 360 ml perorální roztok

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fintepla

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok
fenfluraminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: E 215, E 219, třešňové aroma (glukóza, E 220).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

perorální roztok

Lahvička s 60 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička se 120 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička s 250 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

Lahvička s 360 ml, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání a dvě 6ml stříkačky pro perorální podání

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Spotřebujte během 3 měsíců od prvního otevření lahvičky.

Datum prvního otevření lahvičky __ / __ / ____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1491/001 60 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/002 120 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/003 250 ml perorální roztok
EU/1/20/1491/004 360 ml perorální roztok

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fintepla

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Fintepla 2,2 mg/ml perorální roztok fenfluraminum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo Vaše dítě.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fintepla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fintepla užívat
3. Jak se přípravek Fintepla užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fintepla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Fintepla a k čemu se používá

Přípravek Fintepla obsahuje léčivou látku fenfluraminum.

Přípravek Fintepla se používá k léčbě epileptických záchvatů u pacientů od 2 let, kteří mají buď typ epilepsie zvaný syndrom Dravetové, nebo typ zvaný Lennoxův-Gastautův syndrom. Může pomoci snížit počet a závažnost epileptických záchvatů.

Není úplně známo, jak přípravek Fintepla funguje. Má se však za to, že působí tak, že v mozku zvyšuje aktivitu přirozené látky zvané serotonin a receptoru sigma-1, což může omezit epileptické záchvaty.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Fintepla užívat

Neužívejte přípravek Fintepla

- jestliže jste alergický(á) nebo Vaše dítě je alergické na fenfluramin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte problém se srdcem, jako je „onemocnění chlopní“ nebo „plicní arteriální hypertenze“ (vysoký tlak v tepnách plic),
- jestliže jste užíval(a) nebo Vaše dítě užívalo léky zvané inhibitory monoaminoxidázy v posledních 2 týdnech.

Neužívejte přípravek Fintepla, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před užitím přípravku Fintepla se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Fintepla se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte glaukom,
- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu,
- jestliže Vy nebo Vaše dítě užíváte lék zvaný cyproheptadin, který se používá k léčbě alergií nebo zlepšení chuti k jídlu.

Pokud se Vás nebo Vašeho dítěte týká cokoli z výše uvedeného (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Fintepla se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Testy a kontroly

Než začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Fintepla, musí Váš lékař zkontrolovat srdce pomocí echokardiografu (ECHO). Lékař zkontroluje, zda srdeční chlopně fungují správně a zda není tlak v tepně mezi srdcem a plícemi příliš vysoký. Jakmile začnete Vy nebo Vaše dítě užívat přípravek Fintepla, budete mít echokardiografickou kontrolu každých 6 měsíců během prvních 2 let a poté jednou za rok. Jestliže bude léčba přípravkem Fintepla ukončena, budete muset Vy nebo Vaše dítě absolvovat echokardiografické vyšetření 6 měsíců po poslední dávce.

Váš lékař má rovněž kontrolovat Vaši tělesnou hmotnost před léčbou a během léčby, neboť přípravek Fintepla může způsobit pokles tělesné hmotnosti.

„Serotoninový syndrom“

Před užitím přípravku Fintepla informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže Vy nebo Vaše dítě užíváte léky, které mohou zvýšit hladinu serotoninu v mozku. Je tomu tak proto, že užívání těchto léků a přípravku Fintepla může vyvolat serotoninový syndrom, což je život ohrožující stav. Léky, které zvyšují hladinu serotoninu, zahrnují:

- „triptany“ (například sumatriptan) – užívané k léčbě migrény,
- MAOI léky – užívané k léčbě deprese,
- SSRI nebo SNRI léky – užívané k léčbě deprese a úzkosti.

Dávejte pozor na známky serotoninového syndromu, které zahrnují:

- stav rozrušenosti, vidění věcí, které tam ve skutečnosti nejsou (halucinace) nebo mdloby,
- problémy se srdcem a krevním oběhem, jako je rychlý srdeční tep, stoupající a klesající krevní tlak, vysoká tělesná teplota, pocení,
- záškuby svalů a nekoordinovanost,
- pocit na zvracení nebo zvracení a průjem.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků.

Další léčivé přípravky a přípravek Fintepla

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to zapotřebí proto, že přípravek Fintepla může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léky. Některé jiné léky také mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Fintepla působí.

Přípravek u Vás nebo Vašeho dítěte může způsobit pocit ospalosti. Vy nebo Vaše dítě můžete být ještě více ospalý(á), jestliže užíjete další léky, jako jsou antidepresiva, nebo alkohol ve stejnou dobu jako přípravek Fintepla.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

- stiripentol, přípravek k léčbě epilepsie, neboť může být nutné snížit dávku přípravku Fintepla,
- „triptany“, léky ze skupin IMAO, SNRI nebo SSRI – viz výše pod nadpisem „Serotoninový syndrom“,

- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital a jiné barbituráty, fenytoin a efavirenz, neboť může být nutné zvýšit dávku přípravku Fintepla.

Rovněž se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže Vy nebo Vaše dítě kouříte, neboť může být nutné zvýšit dávku přípravku Fintepla.

Těhotenství a kojení

Pokud jste Vy nebo Vaše dcera těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Poraďte se svým lékařem o řízení dopravních prostředků, obsluhu strojů nebo pokud Vaše dítě provádí aktivity, jako je cyklistika nebo jiné sporty, protože se Vy nebo Vaše dítě můžete po užití tohoto přípravku cítit ospalé.

Přípravek Fintepla obsahuje sodnou sůl ethylparabenu (E 215) a sodnou sůl methylparabenu (E 219)

To může způsobovat alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Přípravek Fintepla obsahuje oxid siřičitý (E 220)

Vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus (zúžení průdušek).

Přípravek Fintepla obsahuje glukózu

Může být škodlivý pro zuby.

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Fintepla obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Fintepla užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s nimi.

Jaké množství užívat

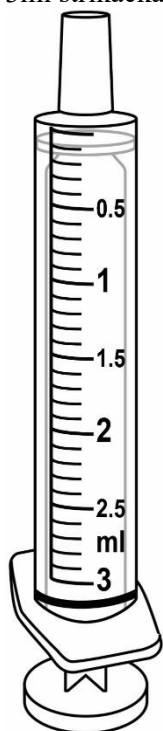
- Bude Vám řečeno, kolik ml užívat v každé dávce.
- Užívejte tento léčivý přípravek dvakrát denně.
- Váš lékař u Vás nebo Vašeho dítěte zahájí léčbu nízkou dávkou. Tato dávka se poté může postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak dobře přípravek působí a jak ovlivňuje Vás nebo Vaše dítě.
- Maximální množství, které můžete užívat, je 6 ml dvakrát denně.
- Pokud užíváte stiripentol, je maximální množství, které můžete užívat, 4 ml dvakrát denně.
- Neužívejte větší než předepsanou dávku, protože to může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Užívání tohoto přípravku

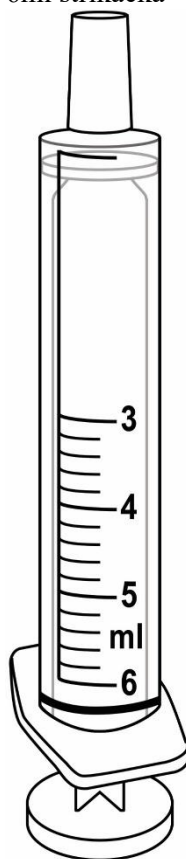
- Užívejte tento přípravek ústy.
- Přípravek užívejte s jídlem nebo v době mezi jídly.
- Perorální roztok přípravku Fintepla je kompatibilní (slučitelný) s ketogenní dietou.
- Tento přípravek je tekutý. K odměření své dávky použijte dodávané stříkačky pro perorální podání, jak je vysvětleno níže.
- Použijte zelenou 3ml stříkačku pro dávky do 3,0 ml.
- Použijte fialovou 6ml stříkačku pro dávky v rozmezí 3,2 ml až 6,0 ml.
- Perorální roztok přípravku Fintepla je kompatibilní s většinou sond určených pro střevní výživu.

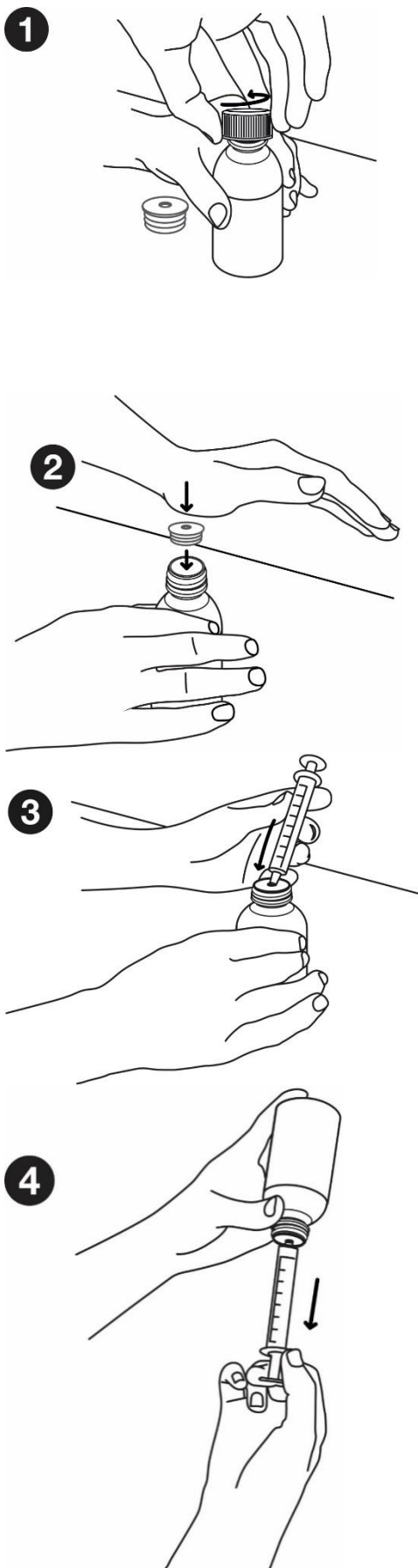
- K propláchnutí výživové sondy naplňte stříkačku, kterou jste použil(a) k podání dávky, vodou a sondu propláchněte. Proved'te to 3krát.

3ml stříkačka – zelená



6ml stříkačka – fialová





Napište na krabičku datum, kdy jste poprvé otevřel(a) lahvičku.

Když lahvičku poprvé otevřete, musíte k ní připojit adaptér na lahvičku. Následující pokyny uvádějí, jak připojit adaptér.

Zavádění adaptéru na lahvičku:

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

Umyjte a usušte si ruce.

Vyjměte adaptér na lahvičku z obalu.

Postavte lahvičku na rovný, pevný povrch.

Otevřete lahvičku.

Pevně lahvičku držte.

Přiložte adaptér na lahvičku k otevřenému hrdlu lahvičky.

Dlaní zatlačte adaptér do lahvičky, až bude adaptér v jedné rovině s hrdlem lahvičky.

Adaptér po podání přípravku nechte v lahvičce.

Našroubujte uzávěr na lahvičku se zavedeným adaptérem.

Užívání přípravku:

Než odměříte svou dávku, ujistěte se, že je píst zcela zasunutý do stříkačky pro perorální podání.

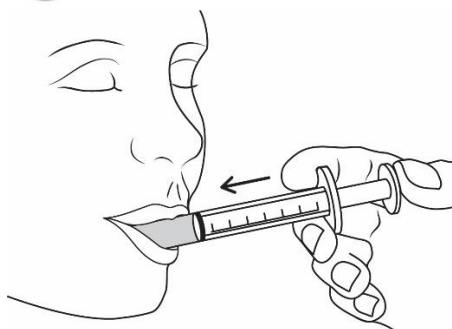
Držte lahvičku s přípravkem pevně na tvrdém, rovném povrchu.

Zatlačte hrot stříkačky pro perorální podání do adaptéru na lahvičku, až už nepůjde zatlačit dál.

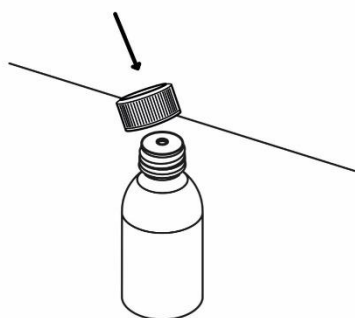
Držte stříkačku pro perorální podání s lahvičkou spojené k sobě a otočte je dnem vzhůru.

Pomalou táhněte za píst, abyste natáhl(a) správnou dávku.

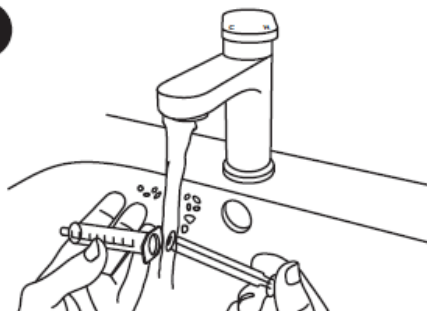
Držte stříkačku pro perorální podání a lahvičku stále spojené k sobě a otočte je zpět. Pevně lahvičku držte a opatrně vytáhněte stříkačku pro perorální podání z adaptéru na lahvičku.

5

Umístěte hrot stříkačky pro perorální podání na vnitřní stranu pacientovy tváře. Jemně tlačte na píst, až bude zcela stlačen. V hrotu stříkačky zůstane malý objem přípravku. To je normální. Nestříkejte přípravek do zadní části hrdla, protože by to mohlo vyvolat dávení/dušení.

6

Vraťte uzávěr na lahvičku a otáčejte jím, dokud se nezastaví. Vždy ponechte adaptér zavedený v lahvičce.

7

Čištění stříkačky:

Po každém použití opláchněte stříkačku pro perorální podání čistou vodou a ponechte ji uschnout na vzduchu. Vypláchněte vnitřek stříkačky a opláchněte píst. Aby se stříkačka vyčistila, je možné několikrát natáhnout do stříkačky s pístem čistou vodu a vytlačit ji ven. Abyste opláchl(a) obě části, je možné píst ze stříkačky vytáhnout. Stříkačku a píst je možné mýt v myčce na nádobí. Před dalším použitím musí být stříkačka a píst zcela suché.

Jestliže jste užila(a) nebo Vaše dítě užilo více přípravku Fintepla, než jste měl(a)

Poradte se s lékařem nebo běžte rovnou do nemocnice. Vezměte si s sebou lahvičku s přípravkem. Může dojít k následujícím účinkům: rozrušení, ospalost nebo zmatenost, zrudnutí nebo pocit horka, třes a pocení.

Jestliže jste zapomněl(a) nebo Vaše dítě zapomnělo užít přípravek Fintepla

- Užijte přípravek, hned jak si vzpomenete. Pokud však je již skoro doba pro užití další dávky, vynechte zapomenutou dávku.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) nebo Vaše dítě přestalo užívat přípravek Fintepla

Nepřestávejte užívat přípravek Fintepla, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Pokud Váš doktor rozhodne o ukončení podávání tohoto přípravku, požádá Vás nebo Vaše dítě, abyste postupně snižoval(a) množství užívané každý den. Pomalé snižování dávky sníží riziko výskytu epileptického záchvatu a status epilepticus.

Šest měsíců po poslední dávce přípravku Fintepla budete muset Vy nebo Vaše dítě absolvovat echokardiografické vyšetření.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Syndrom Dravetové

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- infekce horních cest dýchacích,
- snížená chuť k jídlu,
- spavost,
- průjem,
- vysoká teplota,
- pocit únavy, ospalosti nebo slabosti,
- nižší hladina krevního cukru,
- abnormální echokardiogram.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- zánět průdušek (*bronchitida*),
- abnormální chování,
- rychlé změny nálad,
- agresivita,
- rozrušenost,
- nespavost,
- třes rukou, paží nebo nohou,
- problémy s koordinací pohybů, chůzí a rovnováhou,
- snížené svalové napětí,
- epileptické záchvaty
- dlouhotrvající epileptické záchvaty (*status epilepticus*),
- letargie,
- ztráta tělesné hmotnosti,
- zácpa,
- nadměrná tvorba slin,
- zvýšená hladina prolaktinu v krvi.

Lennoxův-Gastautův syndrom

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- průjem,
- zvracení,
- infekce horních cest dýchacích,
- pocit únavy, ospalosti nebo slabosti,
- spavost,
- ztráta chuti k jídlu.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- zácpa,
- zvýšená tvorba slin,
- zánět průdušek (*bronchitida*),
- chřipka,
- zápal plic,
- pád,

- pokles tělesné hmotnosti,
- epileptické záchvaty,
- dlouhotrvající epileptické záchvaty (*status epilepticus*),
- letargie,
- třes rukou, paží nebo nohou,
- zvýšená hladina prolaktinu v krvi.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fintepla uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Chraňte před chladem nebo mrazem.
- Spotřebujte během 3 měsíců od prvního otevření lahvičky.
- Stříkačku po každém použití propláchněte.
- Pokud stříkačku ztratíte nebo poškodíte, nebo nemůžete přečíst značení na stříkačce, použijte jinou stříkačku pro perorální podání dodanou v balení přípravku nebo se poraďte se svým lékárníkem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fintepla obsahuje

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

Dalšími složkami jsou:

- Sodná sůl ethylparabenu (E 215)
- Sodná sůl methylparabenu (E 219)
- Sukralóza (E 955)
- Hyetelóza (E 1525)
- Dihydrogenfosforečnan sodný (E 339)
- Hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
- Třešňové aroma v prášku:
 - Arabská klovatina (E 414)
 - Glukóza (kukuřice)
 - Ethyl-benzoát
 - Aromatická esence
 - Přírodní aroma
 - Aroma
 - Maltodextrin (kukuřice)
 - Oxid siřičitý (E 220)
- Monohydrát kalium-citrátu (E 332)

- Monohydrát kyseliny citronové (E 330)
- Voda pro injekci

Jak přípravek Fintepla vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek Fintepla perorální roztok je dodáván ve formě čiré, bezbarvé, lehce viskózní tekutiny s příchutí třešně.
- Roztok je k dispozici v bílé lahvičce s dětským bezpečnostním uzávěrem a uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.
- Jedna krabička obsahuje jednu z těchto možností:
 - Lahvička obsahující 60 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.
 - Lahvička obsahující 120 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.
 - Lahvička obsahující 250 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.
 - Lahvička obsahující 360 ml perorálního roztoku, adaptér na lahvičku, dvě 3ml stříkačky pro perorální podání se stupnicí s 0,1ml dílky a dvě 6ml stříkačky se stupnicí s 0,2ml dílky.
- Ve Vaší zemi nemusejí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

UCB Nordic A/S

Malta

Pharmasud Ltd.

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.