**ANEKS I**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glukoza (z kukurydzy): 0,627 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E215): 0,23 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E219): 2,3 mg/ml

Siarki dwutlenek (E220): 0,000009 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór doustny.

Przejrzysta, bezbarwna, nieznacznie lepka ciecz o pH wynoszącym 5.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

**4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Fintepla powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Produkt Fintepla jest przepisywany i wydawany zgodnie z programem kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

*Dzieci i młodzież (dzieci w wieku od 2 lat) oraz osoby dorosłe*

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **bez przyjmowania** styrypentolu | **przyjmowanie** styrypentolu |
| Dawka początkowa – pierwszy tydzień | 0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę) | |
| Dzień 7. – drugi tydzień\* | 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę) | Dawka podtrzymująca  0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę) |
| Dzień 14. – dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem\* | 0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę) | Nie dotyczy |
| Maksymalna zalecana dawka | 26 mg  (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę) | 17 mg  (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę) |

\* U pacjentów tolerujących fenfluraminę i wymagających dalszego ograniczenia napadów. U pacjentów wymagających szybszego dostosowywania dawki można ją zwiększać co 4 dni.

Jeśli wyliczona dawka wynosi 3,0 ml albo mniej, należy używać strzykawki z zielonym nadrukiem 3 ml.

Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3,0 ml, należy używać strzykawki z fioletowym nadrukiem 6 ml.

Wyliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości na podziałce.

*Przerwanie leczenia*

W przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, w miarę możliwości należy unikać nagłego odstawienia produktu w celu zmniejszenia ryzyka wzrostu częstości napadów i stanów padaczkowych.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się podawania produktu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie są dostępne dane na temat stosowania produktu Fintepla u osób w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fintepla u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Fintepla jest podawany doustnie.

Produkt Fintepla można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt Fintepla jest zgodny z dostępnymi na rynku zgłębnikami żołądkowymi i nosowo-żołądkowymi (patrz punkt 6.6).

Produkt Fintepla zawiera bardzo ograniczoną ilość przyswajalnych węglowodanów i jest zgodny z dietą ketogeniczną.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Tętnicze nadciśnienie płucne.

Stosowanie w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca i tętnicze nadciśnienie płucne

Ze względu na zgłoszone przypadki choroby zastawkowej serca, która mogła być spowodowana przez fenfluraminę stosowaną w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych, należy wykonywać badania kontrolne serca z wykorzystaniem echokardiografii. W kontrolowanych badaniach klinicznych fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet nie obserwowano przypadków choroby zastawkowej serca.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie echokardiograficzne w celu oceny stanu wyjściowego (patrz punkt 4.3) i wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego.

Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok. W przypadku stwierdzenia patologicznych zmian zastawki należy rozważyć wcześniejsze wykonanie badania kontrolnego, aby sprawdzić, czy nieprawidłowości się utrzymują. Jeśli w badaniu echokardiograficznym zostaną stwierdzone zmiany patologiczne, zaleca się ocenę we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunku korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia fenfluraminą.

Jeśli leczenie zostanie przerwane z powodu choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca, należy zapewnić odpowiednie monitorowanie i obserwację kontrolną zgodnie z miejscowymi wytycznymi w zakresie leczenia choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Zgłaszano wcześniej, że stosowanie fenfluraminy w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych wiązało się z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie było ono obserwowane w programie klinicznym, ale ze względu na niską zapadalność na tę chorobę doświadczenia z fenfluraminą stosowaną w badaniach klinicznych są niewystarczające do określenia, czy zwiększa ona ryzyko występowania tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z zespołem Dravet.

Jeśli w badaniu echokardiograficznym pojawiają się przesłanki wskazujące na tętnicze nadciśnienie płucne, należy możliwie jak najszybciej — w okresie do 3 miesięcy — powtórzyć badanie, aby potwierdzić wyniki. Jeśli potwierdzono wynik badania echokardiograficznego sugerujący zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, definiowane jako „prawdopodobieństwo pośrednie” w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) z 2015 r., należy ocenić we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia produktem Fintepla. Jeśli potwierdzony wynik badania echokardiograficznego sugeruje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, zgodnie z wytycznymi ESC i ERS z 2015 r., zaleca się przerwanie leczenia fenfluraminą.

Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 4.8). W przypadku skojarzenia fenfluraminy z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, np. styrypentolem, może wystąpić addytywny wpływ na zmniejszenie łaknienia.Wydaje się, że zmniejszenie masy ciała jest zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia. Należy kontrolować masę ciała pacjenta. U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym bądź żarłocznością psychiczną w wywiadzie należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia fenfluraminą.

Program kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla

Program kontrolowanego dostępu powstał, aby: 1) zapobiegać stosowaniu produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych oraz 2) zapewnić, że przepisujący lek lekarze zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla.

Senność

Fenfluramina może powodować senność.

Inne substancje działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkohol, mogą nasilać wywoływanie senności przez fenfluraminę (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Zachowania i myśli samobójcze

Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe, zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwpadaczkowych, które nie obejmowały fenfluraminy, wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań i myśli samobójczych. Nie jest znany mechanizm jego powstawania, ale dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także podczas stosowania fenfluraminy. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, że w razie wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych powinni niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną.

Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych leków serotoninergicznych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić zespół serotoninowy (potencjalnie zagrażający życiu), zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków wpływających na metabolizm serotoniny (takich jak IMAO) lub leków przeciwpsychotycznych, które mogą wpływać na układy neuroprzekaźników serotoninergicznych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, niezborność) lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie fenfluraminy i innych leków serotoninergicznych, które mogą wpływać na układy serotoninergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i w czasie zwiększania dawki.

Zwiększona częstość napadów

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić istotne klinicznie zwiększenie częstości napadów, co może wymagać dostosowania dawki fenfluraminy i (lub) jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych bądź przerwania leczenia fenfluraminą, jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Cyproheptadyna

Cyproheptadyna jest silnym antagonistą receptora serotoninowego, może zatem zmniejszać skuteczność fenfluraminy. Jeśli cyproheptadyna jest stosowana w skojarzeniu z fenfluraminą, należy monitorować pacjentów pod kątem nasilenia napadów. Jeśli fenfluraminę włącza się do leczenia pacjentów przyjmujących cyproheptadynę, to skuteczność fenfluraminy może być zmniejszona.

Jaskra

Fenfluramina może powodować mydriazę i wywołać jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. U pacjentów z nagłym pogorszeniem ostrości wzroku należy przerwać leczenie. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku bólu oka o nieustalonej innej przyczynie.

Silne induktory CYP1A2 lub CYP2B6

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 może zmniejszać stężenie fenfluraminy w osoczu (patrz punkt 4.5).

W przypadku jednoczesnego podawania z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 należy rozważyć zwiększenie dawki fenfluraminy, nie należy jednak przekraczać maksymalnej dawki dobowej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sól sodową parahydroksybenzoesanu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesanu metylu (E 219), które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zawiera on też siarki dwutlenek (E 220), który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Pacjenci z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 12 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera glukozę, która może wpływać szkodliwie na zęby.

**4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje farmakodynamiczne z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy zwiększają ryzyko nasilonego działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy. Przykładami takich leków są: inne leki serotoninergiczne (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leki wpływające na metabolizm serotoniny (jak IMAO) lub leki przeciwpsychotyczne, które mogą wpływać na układy neuroprzekaźników serotoninergicznych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

*Badania kliniczne*

*Wpływ styrypentolu w stanie stacjonarnym oraz klobazamu i (lub) walproinianu na fenfluraminę*

W ramach badań fazy III podawanie w stanie stacjonarnym fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 17 mg na dobę, jednocześnie ze standardowym schematem leczenia przeciwpadaczkowego, zawierającym styrypentol oraz klobazam i (lub) walproinian, powodowało zwiększenie AUC0‑24 fenfluraminy o 130% i zmniejszenie AUC0‑24 norfenfluraminy o 60% w porównaniu z dawkami fenfluraminy wynoszącymi 0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 26 mg na dobę, stosowanymi bez podawania styrypentolu (patrz punkt 4.2).

*Wpływ kannabidiolu w stanie stacjonarnym na fenfluraminę*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu powodowało zwiększenie AUC0‑INF fenfluraminy o 59% i Cmax o 10%, oraz zmniejszenie AUC0‑INF norfenfluraminy o 22% i Cmax o 33% w porównaniu z fenfluraminą stosowaną w monoterapii. Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu nie wpływało na farmakokinetykę kannabidiolu w porównaniu ze stosowaniem samego kannabidiolu. W przypadku jednoczesnego podawania fenfluraminy i kannabidiolu nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

*Badania in vitro*

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 może zmniejszać stężenie fenfluraminy w osoczu.

*Wpływ fenfluraminy na inne produkty lecznicze*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy i pojedynczej dawki skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego nie wpływało na farmakokinetykę styrypentolu, klobazamu, jego N-demetylowanego metabolitu (norklobazamu) ani na farmakokinetykę kwasu walproinowego w porównaniu ze stosowaniem samego skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego.

*Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2D6*

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może hamować CYP2D6. Stwierdzono, że stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego podawania fenfluraminy.Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2D6 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

*Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2B6 i CYP3A4*

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może indukować CYP2B6 oraz może indukować CYP3A4 w jelitach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2B6 lub CYP3A4 może zmniejszać ich stężenie w osoczu.

*Wpływ fenfluraminy na substraty MATE1*

W badaniach *in vitro* wykazano, że norfenfluramina (główny i farmakologicznie czynny metabolit) może hamować MATE1 w znaczących klinicznie stężeniach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów MATE1 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania fenfluraminy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku braku toksyczności dla ojca lub matki (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Fintepla w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fenfluramina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenfluraminy/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Fintepla, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie zaobserwowano wpływu fenfluraminy w dawkach klinicznych do 104 mg na dobę na płodność ludzi. Badania na zwierzętach sugerują jednak, że produkt Fintepla może wpływać na płodność kobiet (patrz punkt 5.3).

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn**

Produkt Fintepla wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ może wywoływać senność i zmęczenie. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą w stanie stwierdzić, czy produkt ma negatywny wpływ na ich zdolność wykonywania tych czynności (patrz punkt 4.8).

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (44,2%), biegunka (30,8%), gorączka (25,6%), zmęczenie (25,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,5%), letarg (17,5%), senność (15,4%) oraz zapalenie oskrzeli (11,6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane fenfluraminy zgłaszane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo są wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10) albo często (≥1/100 do <1/10).

**Tabela 2. Działania niepożądane**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasyfikacja układów i narządów MedDRA** | **Bardzo często** | **Często** |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie oskrzeli  Zakażenie górnych dróg oddechowych | Zakażenie ucha |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszone łaknienie |  |
| Zaburzenia psychiczne |  | Nietypowe zachowanie  Drażliwość |
| Zaburzenia układu nerwowego | Letarg  Senność  Stan padaczkowy  Drżenie |  |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaparcia  Biegunka  Wymioty |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka  Zmęczenie |  |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi  Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna)  Zmniejszenie masy ciała |  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Upadek |  |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania*

Fenfluraminę przyjmowało 330 pacjentów przez okres do 3 lat w ramach badania prowadzonego metodą otwartej próby. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zmniejszone łaknienie (18,8%), nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna; 8,2%), zmniejszenie masy ciała (6,1%) oraz nietypowe zachowanie (5,2%).

*Zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała*

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet u 34,4% pacjentów leczonych fenfluraminą występowało zmniejszone łaknienie (w porównaniu z 8,3% pacjentów otrzymujących placebo), a u około 18,9% pacjentów leczonych fenfluraminą występowało zmniejszenie masy ciała o ≥7% względem wyjściowej masy ciała (w porównaniu z 2,4% pacjentów otrzymujących placebo). Wydaje się, że zmniejszone łaknienie oraz zmniejszenie masy ciała są zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia fenfluraminą.

*Stan padaczkowy*

W badaniach klinicznych fazy III zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 2,4% w grupie placebo oraz 6,6% w grupie fenfluraminy. Nie dochodziło do przerwania udziału w badaniu z powodu stanu padaczkowego.

*Echokardiograficzna ocena bezpieczeństwa związana z niedomykalnością zastawki*

Możliwość wystąpienia choroby zastawkowej serca oceniano w badaniach kontrolowanych placebo i otwartych przedłużeniach badania trwających do 3 lat.

Ani w badaniach z podwójnie ślepą próbą, ani w otwartym przedłużeniu badania, przy stosowaniu leczenia przez okres do 3 lat, u żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zastawkowa serca. Śladową falę zwrotną przez zastawkę mitralną odnotowano u 17,9% uczestników w grupie stosującej lek w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=7/39), 22,5% w grupie stosującej lek w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=9/40), 20,9% w grupie stosującej lek w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=9/43) oraz 9,5% w grupie placebo (n=8/84). Łagodną falę zwrotną przez zastawkę mitralną odnotowano u 2,3% uczestników w grupie stosującej lek w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=1/43). Śladową falę zwrotną przez zastawkę aortalną zgłoszono u 7,9% uczestników w grupie stosującej lek w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=3/40). Jednak zgodnie z wytycznymi ESC i ERS z 2015 r. śladowa i łagodna fala zwrotna przez zastawkę mitralną oraz śladowa fala zwrotna przez zastawkę aortalną nie są wynikami nieprawidłowymi. Wszystkie zgłoszone przypadki były przemijające.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: [https://smz.ezdrowie.gov.pl](https://smz.ezdrowie.gov.pl/)

**4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skutków klinicznych przedawkowania fenfluraminy i sposobu postępowania w takim przypadku. Po zastosowaniu fenfluraminy w dawkach znacznie większych niż dawki uwzględnione w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie: pobudzenia, senności, splątania, uderzeń gorąca, drżenia (lub dreszcze), gorączki, potliwości, bólu brzucha, hiperwentylacji i rozszerzonych, niereagujących źrenic.

Według niektórych opinii leczenie zatrucia fenfluraminą powinno obejmować płukania żołądka. Należy ściśle monitorować parametry życiowe, a w przypadku drgawek, arytmii lub trudności w oddychaniu — zastosować leczenie wspomagające.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe. Kod ATC: N03AX26.

Mechanizm działania

Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5‑HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5‑HT1D, 5‑HT2A i 5‑HT2C, a także oddziałując na receptor sigma‑1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet jest nieznany.

Skuteczność kliniczna

*Dzieci i młodzi dorośli*

Skuteczność fenfluraminy u dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Badanie 1 (N=119) było 3-grupowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 6-tygodniowy okres początkowy, następnie 2-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 14-tygodniowy okres leczenia. Kwalifikujący się pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania jednej z dwóch dawek fenfluraminy (0,7 mg/kg mc. na dobę albo 0,2 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę) bądź placebo. Średnia (odchylenie standardowe) wieku pacjentów włączonych do badania 1 wynosiła 9,0 (4,7) lat, zakres wynosił 2–18 lat. Większość pacjentów miała ≥6 lat (73,9%), a mniejszość stanowili pacjenci w wieku <6 lat (26,1%), płci męskiej (53,8%), rasy białej (82,4%). U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była właściwie kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego, w tym także zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej. W momencie przystąpienia do badania pacjenci przyjmowali od jednego do pięciu leków przeciwpadaczkowych. Najczęściej przyjmowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi (≥25% wszystkich) były: walproinian (59,6%), klobazam (58,8%) oraz topiramat (25,2%). W badaniu 1 mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 34,0, 17,5 oraz 21,2 odpowiednio w grupie placebo, fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę oraz fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę.

Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504; N=87) było 2-grupowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 6-tygodniowy okres początkowy, po którym następował 3-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 15-tygodniowy okres leczenia. Kwalifikujący się pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 17 mg na dobę) albo placebo w dodatku do stałego, zgodnego ze standardem postępowania schematu leczenia styrypentolem (oraz klobazamem i (lub) walproinianem), a także ewentualnie dodatkowo innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Średnia (odchylenie standardowe) wieku pacjentów włączonych do badania 2 wynosiła 9,1 (4,80) roku, zakres wynosił 2–19 lat. Większość pacjentów miała ≥6 lat (72,4%), a mniejszość stanowili pacjenci w wieku <6 lat (27,6%), płci męskiej (57,5%), rasy białej (59,8%), jeśli podano. U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była właściwie kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego, w tym styrypentolu, z zastosowaniem lub bez zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej. Mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 10,7 oraz 14,3 odpowiednio w grupie placebo i grupie fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę.

**Tabela 3. Badanie 1 oraz badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504): wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności**

|  |  | **Badanie 1** | | | **Badanie 2** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **Placebo** | **Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę** | **Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę** | **Placebo + styrypentol** | **Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol** |
| **Częstość napadów padaczkowych**  **Okres leczenia podtrzymującego** | N w punkcie początkowym Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) | 39  34,0  (3,3, 147,3) | 39  17,5  (4,8, 623,5) | 40  21,2  (4,9, 127,0) | 44  10,7  (2,7, 162,7) | 43  14,3  (2,7, 213,3) |
| N na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego  Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) | 39  25,7  (3,6, 204,7) | 39  17,1  (0,0, 194,3) | 40  4,9  (0, 105,5) | 44  11,4  (0,7, 169,3) | 42  3,9  (0,0, 518,0) |
| Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych, w porównaniu z placebo | - | 36,7%  p=0,016 | 67,3%  p<0,001 | - | 54,9%  p<0,001 |
| **% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych**  **Okres leczenia podtrzymującego** | Liczba (%) pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej  Wielkość efektu1  Ryzyko względne | 4 (10,3%) | 17 (43,6%)  ES=33,3%  RR: 4,25 | 29 (72,5%)  ES=62,2%  RR: 7,07 | 4 (9,1%) | 23 (54,8%)  ES=45,7  RR: 6,02 |
|  | Liczba (%) pacjentów z ≥75% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej  Wielkość efektu1  Ryzyko względne | 2 (5,1%) | 10 (25,6%)  ES=20,5%  RR: 5,00 | 21 (52,5%)  ES=47,4%  RR: 10,24 | 2 (4,5%) | 17 (40,5%)  ES=36,0%  RR: 8,90 |
|  | Liczba (%) pacjentów z ≥100% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej  Wielkość efektu1 | 0 (0%) | 6 (15,4%)  ES=15,4% | 6 (15,0%)  ES=15,0% | 0 (0%) | 2 (4,8%)  ES=4,8% |
| **Najdłuższy okres bez napadów (mediana)**  **Okres zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego** | | 9,5 dnia | 15,0 dni  p=0,035 | 25,0 dni  p<0,001 | 13,0 dni | 22,0 dni  p=0,004 |

1 Wielkość efektu (ES; różnica ryzyka) wyliczono jako odsetek między grupą leczenia aktywnego a placebo; RR — ryzyko względne.

*Dorośli*

Populację uczestników z zespołem Dravet w badaniu 1 i badaniu 2 stanowiły przede wszystkim dzieci i młodzież, w badaniach uczestniczyło jedynie 7 dorosłych pacjentów w wieku 18–19 lat (3,4%), w związku z czym uzyskano ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w populacji dorosłych z zespołem Dravet.

Dane z fazy prowadzonej metodą otwartej próby

Pacjenci uczestniczący w badaniu 1 i badaniu 2 mogli wziąć udział w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby. Głównym jego celem było określenie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy w dawkach 0,2–0,7 mg/kg mc. na dobę, przy czym dawka fenfluraminy mogła być zmieniana w celu optymalizacji leczenia. Przedstawiono dane dla 330 pacjentów uczestniczących w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, otrzymujących fenfluraminę przez okres do 3 lat (mediana okresu leczenia: 631 dni, zakres: 7–1086). Łącznie 23% pacjentów przerwało udział w badaniu w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby, w tym 15% z powodu braku skuteczności i 1% z powodu działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fintepla w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zespołem Dravet (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka

Farmakokinetykę fenfluraminy i norfenfluraminy badano u zdrowych uczestników oraz u dzieci i młodzieży z zespołem Dravet.

Wchłanianie

W przypadku fenfluraminy Cmax jest osiągane mniej więcej po 3 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 28,6 ng/ml po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc. oraz 59,3 ng/ml po podaniu dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy. Wartość AUCinf wynosi 673 ng × h/ml oraz 1660 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. W przypadku norfenfluraminy Cmax jest osiągane mniej więcej po 12 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 11,7 ng/ml oraz 16,1 ng/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,354 mg/kg mc. lub 0,78 mg/kg mc. Wartość AUCinf wynosi 798 ng × h/ml oraz około 800 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. Cmax i AUCinf fenfluraminy wydają się proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. Cmax i AUCinf norfenfluraminy są w mniejszym stopniu proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. Zwiększenie wartości AUCinf było 0,5-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc. Zwiększenie wartości Cmax było 0,7-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc.

U dzieci i młodzieży ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC0‑24) po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę wynosi 371 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 222 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy. U dzieci i młodzieży po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę, ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC0‑24) wynosi 1400 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 869 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy. Wartość Cmax,ss wynosiła 68,6 ng/ml w przypadku fenfluraminy i 37,8 ng/ml w przypadku norfenfluraminy. W przypadku jednoczesnego podawania styrypentolu wartość AUC0‑24 w stanie stacjonarnym wynosi 1030 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 139 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,2 mg/kg mc. na dobę; wartość AUC0‑24 w stanie stacjonarnym wynosi 3240 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 364 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,35 mg/kg mc. na dobę.

Biodostępność fenfluraminy wynosi około 75–83%. Nie stwierdzono wpływu pokarmu na farmakokinetykę fenfluraminy ani norfenfluraminy.

Okres półtrwania fenfluraminy i norfenfluraminy w osoczu wskazuje, że około 94% stanu stacjonarnego zostanie osiągnięte mniej więcej po 4 dniach w przypadku fenfluraminy i 5 dniach w przypadku norfenfluraminy (4 okresy półtrwania). U zdrowych uczestników współczynnik kumulacji Cmax wynosi 3,7 razy w przypadku fenfluraminy i 6,4 razy w przypadku norfenfluraminy, a współczynnik kumulacji AUC0-24 wynosi 2,6 razy w przypadku fenfluraminy i 3,7 razy w przypadku norfenfluraminy.

Dystrybucja

Fenfluramina wiąże się w 50% z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro*, a stopień wiązania nie zależy od stężenia fenfluraminy. Średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji (Vz/F) fenfluraminy wynosi 11,9 (16,5%) l/kg mc. po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym uczestnikom.

Metabolizm

Przed eliminacją ponad 75% fenfluraminy jest metabolizowane do norfenfluraminy, głównie przez CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2D6. Norfenfluramina jest następnie deaminowana i utleniana, tworząc nieaktywne metabolity. Stopień, w jakim te nieaktywne metabolity występują w osoczu i moczu, jest nieznany. Udział innych enzymów niż CYP (np. UGT) w metabolizmie norfenfluraminy jest nieznany, ale dane literaturowe wskazują, że norfenfluramina może w znacznym stopniu podlegać glukuronidacji.

Transportery

W warunkach *in vitro* fenfluramina i norfenfluramina nie były substratami glikoproteiny P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ani MATE2-K.

Eliminacja

Większość podanej doustnie dawki fenfluraminy (>90%) jest wydalana z moczem głównie w postaci metabolitu; w kale pozostaje mniej niż 5% dawki. Średnia geometryczna (CV%) klirensu (CL/F) fenfluraminy wynosi 6,9 l/h (29%), a okres półtrwania wynosi 20 godzin po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym osobom. Okres półtrwania norfenfluraminy w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 30 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

*Polimorfizm genetyczny*

Nie zaobserwowano wpływu genotypu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 na PK fenfluraminy i norfenfluraminy.

*Zaburzenia czynności nerek*

Eliminacja przez nerki jest główną drogą eliminacji produktów pochodnych fenfluraminy — ponad 90% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci związku macierzystego lub metabolitów. Brak danych z badań klinicznych z udziałem ludzi dotyczących wpływu zaburzeń czynności nerek na PK fenfluraminy i norfenfluraminy.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na PK fenfluraminy u osób dorosłych i dzieci. Ze względu na metabolizm wątrobowy fenfluraminy u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby mogą one wpływać na stężenie leku w osoczu. Osoby z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykluczano z udziału w badaniach klinicznych fazy III.

*Masa ciała*

Klirens leku i ekspozycja PK w przypadku fenfluraminy i norfenfluraminy pozostają spójne w szerokim zakresie wartości BMI (12,3–35 kg/m2).

*Płeć*

Farmakokinetyka fenfluraminy i norfenfluraminy była spójna u osób płci męskiej i żeńskiej.

*Rasa*

Ocena była ograniczona z powodu małej wielkości próby uczestników rasy innej niż biała, więc nie można wyciągnąć wniosków o wpływie rasy na farmakokinetykę. Polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących fenfluraminę jest podobny u wszystkich ras — różni się jedynie częstością występowania. W związku z tym, choć średnia ekspozycja może nieznacznie różnić się w zależności od rasy, oczekuje się, że zakres wartości ekspozycji będzie zbliżony.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu wydzielania z mlekiem szczurom podawano doustnie radioznakowaną deksfenfluraminę w dawce 1,2 mg/kg mc. i w ciągu 24 godzin po podaniu pobierano próbki osocza oraz mleka. Po upływie 2 godzin od podania w mleku stwierdzano obecność zarówno deksfenfluraminy, jak i nordeksfenfluraminy, których stężenia zmniejszały się w 24-godzinnym okresie. Po upływie 24 godzin w mleku nie stwierdzano obecności deksfenfluraminy. Po upływie 24 godzin nordeksfenfluramina występowała w niewielkim stężeniu. Stosunek radioaktywności mleko:osocze wynosił 9 ± 2 po 2 godzinach oraz 5 ± 1 po 24 godzinach. Na podstawie porównania masy ciała dawka równoważna u ludzi (0,2 mg/kg mc. deksfenfluraminy) jest mniejsza od maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

Reprodukcja i rozwój

Po podaniu fenfluraminy ciężarnym samicom szczura i królika wykazano toksyczność rozwojową, w przypadku dawek powodujących wystąpienie toksyczności matczynej.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania zewnętrznych wad rozwojowych oraz wad rozwojowych szkieletu w przypadku zastosowania dużych dawek i wyłącznie w związku z toksycznością matczyną. Średnia dawka, w przypadku której nie występowały żadne zaburzenia rozwoju płodu, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC), pięciokrotnie wyższymi u człowieka przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u królików skutki działania fenfluraminy obejmowały zwiększenie resorpcji, powodujące zwiększoną częstość utraty ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, co następowało w przypadku wszystkich dawek wtórnie do pojawienia się toksyczności matczynej na skutek fenfluraminy (zmniejszenie masy ciała i zmniejszone pobieranie pokarmu). Obserwowano dodatkowe objawy kliniczne: rozszerzenie źrenic, zwiększoną częstość oddechu i drżenie. W przypadku żadnej z dawek nie występowały związane z fenfluraminą zewnętrzne, narządowe ani szkieletowe wady rozwojowe czy zaburzenia. Mała dawka, powodująca toksyczność matczyną i utratę ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC) niższymi niż u człowieka po zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów i królików fenfluramina i norfenfluramina przenikały przez łożysko. Wartości stężenia w osoczu płodów szczurów były większe niż stężenie u matek, natomiast wartości stężenia u królików były porównywalne pod względem stężenia u matek i płodów. Nie jest jednak znany wpływ na płód człowieka.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów w przypadku dużych dawek toksyczność matczyna wiązała się ze zwiększoną częstością poronień. Średnia dawka, bez szkodliwego wpływu na pokolenia F0 i F1, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC) pięciokrotnie wyższymi niż u człowieka po zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla. W pierwszym pokoleniu potomstwa nie stwierdzono oddziaływania na ogólne funkcje rozrodcze.

Badania płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów nie wykazały wpływu na płodność samców w warunkach in vivo. U samic zaobserwowano spadek wskaźnika płodności (definiowanego jako odsetek krycia skutkujący ciążą), związany — jak uznano — ze skutkami występującymi u samic. Obserwowano zmniejszoną liczbę ciałek żółtych, znacznie zmniejszoną liczbę miejsc zagnieżdżenia oraz wyższy odsetek utraty ciąży przed zagnieżdżeniem i po zagnieżdżeniu zarodka. Spadek wskaźnika płodności występował w przypadku dawek powodujących toksyczność matczyną. Mała dawka, przy której nie odnotowano wpływu na wskaźnik płodności, związana była z wartościami stężenia w osoczu (AUC) prawie takimi samymi jak u ludzi przy maksymalnej zalecanej u ludzi dawce produktu Fintepla.

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E 215)

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E 219)

Sukraloza (E 955)

Hydroksyetyloceluloza (E 1525)

Monosodu fosforan (E 339)

Disodu fosforan (E 339)

Aromat wiśniowy w proszku:

Guma arabska (E 414)

Glukoza (z kukurydzy)

Etylu benzoesan

Naturalne preparaty aromatyzujące

Naturalne substancje aromatyzujące

Substancje aromatyzujące

Maltodekstryna (z kukurydzy)

Siarki dwutlenek (E 220)

Potasu cytrynian (E 332)

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)

Woda do wstrzykiwań

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

4 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Fintepla jest dostarczany w białej butelce wykonanej z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), wyposażonej w zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i z elementem plombującym, umieszczonej w pudełku tekturowym wraz z wciskanym adapterem do butelki wykonanym z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) oraz strzykawkami doustnymi wykonanymi z polipropylenu (PP)/HDPE. Dołączoną do opakowania strzykawkę doustną należy używać do podawania przepisanej dawki.

Zawartość opakowania:

Butelka zawierająca 60 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Butelka zawierająca 120 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Butelka zawierająca 250 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Butelka zawierająca 360 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Umieszczanie adaptera do butelki

Po pierwszym otwarciu butelki należy umieścić w niej adapter.

Umyć i wysuszyć ręce.

Wyjąć adapter z opakowania.

Postawić butelkę na płaskiej, twardej powierzchni.

Otworzyć butelkę.

Mocno przytrzymać butelkę.

Umieścić adapter dokładnie nad otworem w górnej części butelki.

Włożyć adapter do butelki, popychając go wewnętrzną częścią dłoni.

Adapter powinien przylegać do górnej części butelki.

Nie należy wyjmować adaptera po każdym zastosowaniu.

Butelkę z założonym adapterem można zamknąć zakrętką.

Czyszczenie strzykawki

Wyjąć tłok ze strzykawki, aby wypłukać każdą część.

Po każdym użyciu przepłukać strzykawkę doustną czystą wodą i pozostawić do wyschnięcia.

Przepłukać wnętrze strzykawki oraz tłok.

Strzykawkę i tłok można myć w zmywarce.

Aby wyczyścić strzykawkę, można kilka razy zassać do niej czystą wodę za pomocą tłoka i ją wypuścić.

Przed kolejnym użyciem strzykawka i tłok powinny być całkowicie suche.

Zgłębniki pokarmowe

Produkt Fintepla roztwór doustny jest zgodny z większością dojelitowych zgłębników pokarmowych.

Aby przepłukać zgłębnik, należy napełnić wodą strzykawkę użytą do podania dawki i wypłukać zgłębnik. Czynność powtórzyć trzykrotnie.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zogenix ROI Limited

Trinity House

Charleston Road

Ranelagh

Dublin 6

D06 C8X4

Irlandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07 lipca 2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.