

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 parahydroksybenzoesu etylu (E215): 0,23 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesu 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 i zespołem Lennox-Gastaut 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 w przypadku zespołu Dravet

	<u>bez przyjmowania</u> styrypentolu	<u>przyjmowanie</u> 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.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zespołu Lennox-Gastauta

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)
Dzień 14. – dawka podtrzymująca**	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)
Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)

** W zależności od tolerancji leku dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki podtrzymującej (tj. dawki w Dniu 14).

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. Końcowe badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić 3-6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fenfluraminy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zasadniczo nie zaleca się zmiany dawki w przypadku stosowania produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Produktu Fintepla nie badano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy fenfluramina lub jej aktywny metabolit, norfenfluramina, są usuwane podczas dializy.

Brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Fintepla u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych styrypentolem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na ogół, nie zaleca się dostosowania dawki produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B według klasyfikacji Childa-Pugha), którzy nie otrzymują jednocześnie styrypentolu.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według klasyfikacji Childa-Pugha), którzy nie otrzymują jednocześnie styrypentolu, maksymalna dawka produktu Fintepla wynosi 0,2 mg/kg mc., dwa razy na dobę, a maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 17 mg.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

W przypadku zgłoszenia działań niepożądanych może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Fintepla ze styrypentolem u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Fintepla u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych styrypentolem.

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. Pacjenci z zastawkową chorobą serca lub tętnicznym nadciśnieniem płucnym zostali wyłączeni z udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastaut. Podczas tych badań 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.

Po przerwaniu leczenia z dowolnego powodu końcowe badanie echokardiograficzne należy przeprowadzić 3-6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fenfluraminy.

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 dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że może ono wystąpić również w przypadku dawek stosowanych w leczeniu padaczki (patrz punkt 4.8).

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 jądłowstrętem 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 neuroprzebieżników 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, nieźborność) 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.

Wpływ induktorów CYP1A2 i CYP2B6

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 zmniejsza stężenie fenfluraminy w osoczu, co może zmniejszyć skuteczność fenfluraminy (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne podawanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 z fenfluraminą zostanie uznane za konieczne, należy monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności i można wówczas rozważyć zwiększenie dawki fenfluraminy, pod warunkiem, że nie przekroczy ona dwukrotności maksymalnej dawki dobowej

(52 mg/dobę) (patrz punkt 4.2). Jeżeli stosowanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 zostanie przerwane podczas leczenia podtrzymującego fenfluraminą, należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki fenfluraminy do dawki podawanej przed rozpoczęciem stosowania induktora (patrz punkt 4.2).

Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6

Rozpoczęcie jednoczesnego leczenia silnym inhibitorem CYP1A2 lub CYP2D6 może powodować zwiększenie ekspozycji i dlatego też należy monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych, a u niektórych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP1A2) w stanie stacjonarnym (50 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 2,1 raza oraz C_{max} o 1,2 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,3 raza oraz C_{max} o 1,4 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) w stanie stacjonarnym (30 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 1,8 raza oraz C_{max} o 1,1 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,2 raza oraz C_{max} o 1,3 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sól sodową parahydroksybenzoesu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesu 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 serotoninerгіczne (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leki wpływające na metabolizm serotoniny (jak IMAO) lub leki przeciwpshychotyczne, które mogą wpływać na układy neuroprzekaźników serotoninerгіcznych (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 AUC_{0-INF} fenfluraminy o 59% i C_{max} o 10%, oraz zmniejszenie AUC_{0-INF} norfenfluraminy o 22% i C_{max} 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.

Wpływ ryfampicyny (silny induktor CYP3A i 2C19 oraz umiarkowany induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 i 2C9), lub silnych induktorów CYP1A2 lub CYP2B6

Ryfampicyna indukuje wiele enzymów CYP, które metabolizują fenfluraminę i norfenfluraminę. Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z ryfampicyną w stanie stacjonarnym (600 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zmniejszenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 58% oraz C_{max} o 40%, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 50% oraz zwiększenie C_{max} norfenfluraminy o 13%, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii. Zwiększenie dawki fenfluraminy może być konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z ryfampicyną bądź z silnym induktorem CYP1A2 lub CYP2B6 (patrz punkt 4.4).

Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6:

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z fluwoksaminą (silnym inhibitorem CYP1A2) w stanie stacjonarnym (50 mg raz na dobę) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 2,1 raza oraz C_{max} o 1,2 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,3 raza oraz C_{max} o 1,4 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) w stanie stacjonarnym (30 mg raz na dobę) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie AUC_{0-t} fenfluraminy o 1,8 raza oraz C_{max} o 1,1 raza, a także zmniejszenie AUC_{0-t} norfenfluraminy o 1,2 raza oraz C_{max} o 1,3 raza, w porównaniu z fenfluraminą podawaną w monoterapii.

Badania in vitro

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 obsługiwanie maszyn

Produkt Fintepla wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 dla zespołu Dravet

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (34,7%), biegunka (19,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,1%), nieprawidłowości w wynikach badania echokardiograficznego* (18,1%), zmęczenie (18,1%), gorączka (17,6%), zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (14,4%) oraz senność (13,0%)

* *Obejmowały śladową i łagodną niedomykalność zastawki mitralnej oraz śladową niedomykalność zastawki aortalnej, które są uznawane za fizjologiczne.*

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla zespołu Lennox-Gastauta

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (27,8%), zmęczenie (18,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,9%), senność (13,6%), biegunka (11,9%) i wymioty (10,8%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane fenfluraminy zgłaszane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu fenfluraminy do obrotu są wymienione w poniższych tabelach według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) albo często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane w przypadku zespołu Dravet

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie oskrzeli	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe zachowania Agresja Pobudzenie Bezsennałość Zmiany nastroju	
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Ataksja Niedociśnienie tętnicze Letarg Napad drgawkowy	

		Stan padaczkowy Drżenie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Tętnicze nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Zaparcie Nadmierne wydzielanie śliny	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zmęczenie		
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Nieprawidłowości w wynikach badania echokardiograficznego *	Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi	

* Obejmuje śladową i łagodną niedomykalność zastawki mitralnej oraz śladową niedomykalność zastawki aortalnej, które są uznawane za fizjologiczne.

Tabela 4. Działania niepożądane w przypadku zespołu Lennox-Gastauta

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie oskrzeli Grypa Zapalenie płuc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Napad drgawkowy Stan padaczkowy Letarg Drżenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty	Zaparcia Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi Zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadek

Opis wybranych działań niepożądanych

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 34,7% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia (w porównaniu z 7,6% pacjentów otrzymujących placebo), a u około 18,9% pacjentów leczonych fenfluraminą występowało zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ względem wyjściowej masy ciała (w porównaniu z 2,4% pacjentów otrzymujących placebo). W badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem dzieci i osób dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta u 27,8% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia w porównaniu z 11,5% pacjentów otrzymujących placebo, a u około 4% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do masy ciała w punkcie początkowym, w porównaniu do 0% 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 i napady drgawkowe

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Dravet zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 1,5% w grupie placebo oraz 5,1% w połączonej grupie fenfluraminy. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 1,1% w grupie placebo oraz 1,1% w grupie fenfluraminy. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu stanu padaczkowego w badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zespołem Dravet, napady drgawkowe zgłaszano rzadziej u pacjentów leczonych fenfluraminą (5,1%) niż u pacjentów przyjmujących placebo (9,8%). Napady padaczkowe uznane za związane ze stosowaniem badanego leku zgłaszano jednak częściej u pacjentów leczonych fenfluraminą niż u pacjentów przyjmujących placebo – 2,8% pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 1,5% pacjentów przyjmujących placebo. W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta napady drgawkowe u pacjentów leczonych fenfluraminą były zgłaszane z podobną częstością (6,8%) co u pacjentów otrzymujących placebo (6,9%). Jednak napady drgawkowe uznane za związane z badanym lekiem były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących fenfluraminę niż u pacjentów przyjmujących placebo; 6,3% pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta średnia liczba dni do wystąpienia napadów drgawkowych po rozpoczęciu leczenia wynosiła 26,3 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę, 31,3 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę i 31,3 dnia w grupie przyjmującej placebo.

Echokardiograficzna ocena bezpieczeństwa

W ramach badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo i badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby, chorobę zastawek serca i tętnicze nadciśnienie płucne oceniano na podstawie badania echokardiograficznego u 341 pacjentów z zespołem Dravet i 263 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. W trakcie badań prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się choroba zastawek serca ani tętnicze nadciśnienie płucne przy ekspozycji trwającej do 3 lat. W badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dotyczących zespołu Dravet, śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 17,9% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg

mc. na dobę (n=7/39), u 23,3% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=10/43), u 22,5% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=9/40) oraz u 9,5% pacjentów w grupie przyjmującej placebo (n=8/84). Łagodną niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=1/43). Śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 7,9% u pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=3/40). W badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 14,8% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=13/89), u 17,6% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=15/87) (oraz u 22,1% pacjentów w grupie przyjmującej placebo [n=19/87]). Łagodną niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=1/87). Śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 5,6% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=5/89) oraz u 2,3% pacjentów w grupie przyjmującej placebo (n=2/87). Łagodna niedomykalność zastawki mitralnej wystąpiła u 11-letniego pacjenta w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w budowie zastawek, a po ocenie diagnostycznej za pomocą echokardiogramu przezprzełykowego, wynik został zmieniony na nieobecny. Śladowa i łagodna niedomykalność zastawki mitralnej i śladowa niedomykalność zastawki aortalnej są wynikami uznawanymi za niepatologiczne zgodnie z definicją określoną w Wytycznych ESC i ERS z 2015 r. W zaobserwowanych przypadkach śladowej niedomykalności zastawki mitralnej i aortalnej wyniki były często przemijające. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono występowanie tętniczego nadciśnienia płucnego u dziecka w związku z przyjmowaniem fenfluraminy (10,12 mg/dobę) w leczeniu zespołu Dravet. Pacjent zakończył przyjmowanie fenfluraminy, po czym objawy ustąpiły (patrz punkt 4.4).

Letarg, senność i zmęczenie

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną z udziałem uczestników z zespołem Dravet letarg zgłaszano często – u 9,7% uczestników, a senność i zmęczenie/astenię zgłaszano bardzo często, odpowiednio u 13,0% i 18,1% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie. W badaniu z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta letarg był zgłaszany często u 4% uczestników. Zmęczenie/astenia i senność były zgłaszane bardzo często odpowiednio u 18,8% i 13,6% uczestników. Większość działań niepożądanych w postaci letargu, senności i zmęczenia/astenii zgłaszano w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia fenfluraminą, a ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane. Przerwanie leczenia z powodu letargu, senności i (lub) zmęczenia/astenii było rzadkie i, w większości przypadków, te zdarzenia niepożądane ustępowały lub ulegały poprawie w trakcie leczenia. W badaniach z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Dravet odpowiednio 0,8% i 1,6% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie przerwało leczenie z powodu letargu i senności. W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta 1,7% uczestników z grupy leczonej fenfluraminą przerwało leczenie z powodu senności.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu III fazy z grupą kontrolną pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta z udziałem dzieci i młodych osób dorosłych biegunka (11,9%) i wymioty (10,8%) były obserwowane częściej w grupach otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 4,6 i 5,7%) w trwającym 14 tygodni okresie zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego. Średni czas do wystąpienia biegunki w grupach przyjmujących fenfluraminę wynosił 25,0 dni i 26,1 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 0,2 mg/kg mc. na dobę i 0,8 mg/kg mc. na dobę w porównaniu do 46 dni w grupie przyjmującej placebo, podczas gdy średni czas do wystąpienia wymiotów w grupach przyjmujących fenfluraminę wynosił 29,8 dnia i 29,1 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 0,2 mg/kg mc. na dobę i 0,8 mg/kg mc. na dobę w porównaniu do 42,8 dnia w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu z grupą kontrolną i badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta biegunkę i zaparcia obserwowano częściej w grupach leczonych większą dawką. Średni czas do wystąpienia biegunki wynosił 215,7 dnia, 95,2 dnia oraz 79,6 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej średnią dawkę $>0 - <0,4$ mg/kg mc. na dobę, $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę oraz $\geq 0,6$ mg/kg, podczas gdy średni czas do wystąpienia zaparcia wynosił 113,0 dni, 173,7 dnia oraz 140,1 dnia w grupie otrzymującej średnią dawkę $>0 - <0,4$ mg/kg mc. na dobę, $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę oraz $\geq 0,6$ mg/kg mc. na dobę.

Nasilenie wszystkich zgłoszonych zdarzeń obejmujących biegunkę i zaparcia było łagodne lub umiarkowane.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W badaniu III fazy z grupą kontrolną pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, z udziałem dzieci i młodych osób dorosłych, zakażenia górnych dróg oddechowych były obserwowane częściej w grupach otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie (7,4%) niż w grupie otrzymującej placebo (3,4%) w trwającym 14 tygodni okresie zwiększania dawki i leczenia podtrzymującego. Średni czas do wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych wynosił 42,9 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę oraz 40,8 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,8 mg/kg mc. na dobę w porównaniu do 46,7 dnia w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta większą częstość zakażeń zgłaszano w grupie przyjmującej aktywne leczenie wśród dzieci w wieku 2-6 lat. Łączna częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych (w tym zakażeń paciorkowcem, zapalenia gardła, zapalenia gardła i migdałków, nieżytu nosa, zapalenia zatok oraz wirusowych zakażeń górnych dróg oddechowych) była najczęściej zgłaszana u 14,2% uczestników z grupy leczonej fenfluraminą. Często zgłaszano zapalenie oskrzeli (2,3%), grypę (2,3%), zapalenie ucha środkowego (1,1%) i zapalenie płuc (2,3%). Większość z tych zakażeń zgłaszano u 2 lub więcej uczestników z grupy leczonej fenfluraminą, a zakażenia tego typu nie były zgłaszane u uczestników z grupy przyjmującej placebo.

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną i badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta zakażenia górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie płuc obserwowano częściej w grupach leczonych wyższą dawką. Średni czas do wystąpienia tych zdarzeń wynosił od 6 do 155,1 dnia, od 107,1 do 212,5 dnia i od 155,7 do 320,7 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej średnią dawkę $>0 - <0,4$ mg/kg mc. na dobę, $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę oraz $\geq 0,6$ mg/kg mc. na dobę.

Nasilenie wszystkich zgłoszonych zdarzeń obejmujących zapalenie nosogardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie żołądka i jelit było łagodne lub umiarkowane. W części badania prowadzonego metodą otwartej próby, w grupie otrzymującej średnią dawkę $0,4 - <0,6$ mg/kg mc. na dobę zgłoszono dwa przypadki ciężkiego zapalenia płuc.

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 Departamentu 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>

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.

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 i zespołu Lennox-Gastauta jest nieznan.

Skuteczność kliniczna

Zespół Dravet

Dzieci i młodzi dorośli z zespołem Dravet

Skuteczność fenfluraminy u dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (1501, 1502, 1504).

Badanie 1 (N=119) i badanie 3 (N=143) stanowią prospektywne, połączone analizy pierwszych 119 pacjentów włączonych do badania (badanie 1) oraz pozostałych 143 pacjentów włączonych do badania w okresie późniejszym (badanie 3) w ramach dwóch identycznych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, ZX008-1501 i ZX008-1502. Badanie 1501 i badanie 1502 były prowadzone w grupach równoległych, a schemat badania był taki sam: były to wieloośrodkowe, randomizowane badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujące 6-tygodniowy okres początkowy, następnie 2-tygodniowy okres dostosowywania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 14-tygodniowy okres leczenia. Do tych badań nie włączono pacjentów,

k którzy przyjmowali jednocześnie styrypentol. Zakwalifikowani pacjenci byli losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do przyjmowania 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) lub placebo. Średnia (odchylenie standardowe) wieku uczestników wynosiła 9,0 (4,7) lat w przypadku pacjentów włączonych do badania 1 oraz 9,3 (4,7) lat w przypadku pacjentów włączonych do badania 3, zakres wieku wynosił od 2 do 18 lat. Większość pacjentów było w wieku ≥ 6 lat (73,9% w badaniu 1 oraz 74,6% w badaniu 3). U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była wystarczająco kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego z lub bez zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej; najczęściej przyjmowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi ($\geq 25\%$ ogółem) były: walproinian, klobazam, topiramata oraz lewetyracetam. W badaniu 1 mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 34,0; 17,5 oraz 21,2 odpowiednio w grupie przyjmującej placebo, w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę oraz w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę. W badaniu 3 mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 12,7; 18,0 oraz 13,0 odpowiednio w grupie przyjmującej placebo, w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę oraz w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę.

Tabela 5: Zespół Dravet: wyniki badania 1 i badania 3, dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych

		Badanie 1			Badanie 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
Częstość napadów padaczkowych	N w punkcie początkowym Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)	40 34,0 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,6 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1464,0)	48 13,0 (2,7; 2700,7)
Okres leczenia podtrzymującego	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)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)

		Badanie 1			Badanie 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
	Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych, skorygowanej względem wartości początkowych, w porównaniu do placebo	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	49,3% p< 0,0001	65,7% p< 0,0001
% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych	Liczba (%) pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej	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
Okres leczenia podtrzymującego	Wielkość efektu ¹ Ryzyko względne						
	Liczba (%) pacjentów	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

		Badanie 1			Badanie 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
	z $\geq 75\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu ¹ Ryzyko względne						
	Liczba (%) pacjentów z $\geq 100\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu ¹	0 (0%)	6 (15,4%) ES=15,4%	6 (15,0%) ES=15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)
	Najdłuższy okres bez napadów (mediana)	9,5 dnia	15,0 dni p=0,035	25,0 dni p<0,001	10,0 dni	18,5 dnia p=0,0002	30 dni p<0,0001

		Badanie 1			Badanie 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę
Okres dobierania dawki oraz leczenia podtrzymującego							

*Wielkość efektu (ES) (różnica ryzyka) wyliczono jako odsetek między grupą leczenia aktywnego a placebo, RR: ryzyko względne

Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504; N=87) było 2-grupowym, wielośrodkiem, 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 6. Zespół Dravet: Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie ZX008-1504): wyniki dotyczące pierwszorzędkowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności

		Badanie 2	
		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)	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)	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	-	54,9% p<0,001
% zmniejszenie częstości napadów padaczkowych Okres leczenia podtrzymującego	Liczba (%) pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu ¹ Ryzyko względne	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 efektu ¹ Ryzyko względne	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 efektu ¹	0 (0%)	2 (4,8%) ES=4,8%

	Badanie 2	
	Placebo + styrypentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol
Najdłuższy okres bez napadów (mediana)	13,0 dni	22,0 dni p=0,004
Okres zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego		

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 badania prowadzonego metodą otwartej próby

Pacjenci z zespołem Dravet uczestniczący w badaniu 1 i badaniu 2 mogli wziąć udział w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5). 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.

Zespół Lennox-Gastauta

Dzieci i osoby dorosłe z zespołem Lennox-Gastauta

Skuteczność fenfluraminy w leczeniu napadów drgawkowych związanych z zespołem Lennox-Gastauta u pacjentów w wieku od 2 do 35 lat oceniano w dwóch randomizowanych, badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie 4, część 1).

W ramach pierwszej części badania 4 porównywano dawkę fenfluraminy wynoszącą 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=87) oraz 0,2 mg/kg mc. na dobę (N=89) (do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 26 mg/kg mc.) z placebo. Pacjenci mieli rozpoznany zespół Lennox-Gastauta i napady drgawkowe były u nich niewystarczająco kontrolowane pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego ze stymulacją nerwu błędnego lub bez niej oraz przy zastosowaniu diety ketogenicznej lub bez niej. Badanie obejmowało trwający 4 tygodnie okres początkowy, podczas którego u pacjentów musiało wystąpić co najmniej 8 napadów z upadkiem podczas przyjmowania stabilnego leczenia przeciwpadaczkowego. Do napadów z upadkiem zaliczano: uogólnione napady toniczno-kloniczne, wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne, toniczne, atoniczne lub napady toniczno-atoniczne, które powodowały upadek pacjenta. Po okresie początkowym przeprowadzano randomizację do trwającego 2 tygodnie okresu dobierania dawki oraz następującego po nim trwającego 12 tygodni okresu leczenia podtrzymującego, podczas którego pacjenci przyjmowali stałą dawkę fenfluraminy.

W ramach pierwszej części badania 4, 99% pacjentów przyjmowało od 1 do 4 stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych. Najczęściej przyjmowanymi stosowanymi jednocześnie lekami

przeciwpadaczkowymi (przyjmowanymi przez co najmniej 25% pacjentów) były: klobazam (45,2%), lamotrygina (33,5%) i walproinian (55,9%).

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w pierwszej części badania 4 była procentowa zmiana w stosunku do punktu początkowego w zakresie częstości napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni w trakcie połączonego 14-tygodniowego okresu dobierania dawki i leczenia podtrzymującego (tj. w okresie leczenia) w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem od punktu początkowego w okresie 28 dni w porównaniu z grupą przyjmującą placebo oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa (minimalna, duża lub bardzo duża) w ocenie globalnego wrażenia klinicznego - poprawa (CGI-I) na podstawie oceny głównego badacza w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

W pierwszej części badania 4 mediana procentowej zmiany (zmniejszenie) w stosunku do punktu początkowego w zakresie częstości napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni była istotnie większa w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (Tabela 6). Zmniejszenie częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem obserwowano w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia fenfluraminą i efekt ten utrzymywał się przez 14-tygodniowy okres leczenia.

Wśród uczestników z ≥ 124 napadami z upadkiem w okresie 28 dni w okresie początkowym, zmniejszenie częstości napadów z upadkiem (ang. drop seizure frequency, DSF) wynosiło -19,98%, 7,37%, -11,21% odpowiednio u uczestników w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, 0,2 mg/kg mc. na dobę i w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 7. Zespół Lennox-Gastauta: wyniki dla wybranych punktów końcowych pierwszej części badania 4 (okres leczenia podtrzymującego)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę (N = 87)
Główny punkt końcowy: Zmiana procentowa w zakresie DSF od OW w trakcie OLP		
DSF -podsumowanie danych statystycznych ^a		
Mediana w OW	53,00	82,00
Mediana w trakcie P	47,33	55,73
Mediana zmiany procentowej od OW w trakcie OLP	-7,28	-27,16
Model nieparametryczny ^b		
wartość p do porównania do placebo	—	0,0018
Szacunkowa wartość HL dla różnicy mediany (A-P)		
Wartość szacunkowa (błąd standardowy)	—	-20 (5,795)
95% CI	—	-31,61, -8,89

	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę (N = 87)
Drugorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem w zakresie DSF w stosunku do PW (50% wskaźnik odpowiedzi) w trakcie OLP		
$\geq 50\%$ zmniejszenie DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
wartość p versus placebo ^c		0,0044
Drugorzędowy punkt końcowy: Odsetek pacjentów z poprawą ^d w ocenie CGI-I przeprowadzanej przez badacza na koniec OLP		
Uczestnicy z wynikiem 1, 2 lub 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
wartość p w porównaniu do placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analiza wariancji; A-P = grupa otrzymująca aktywne leczenie – grupa otrzymująca placebo; OW = okres początkowy; CGI I = Ocena globalnego wrażenia klinicznego – Poprawa; CI = przedział ufności; DSF = częstość napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni; HL = estymator Hodgesa-Lehmana; Std Err = błąd standardowy; Z + P = okres dobierania dawki i okres leczenia podtrzymującego

- OW, Z + P oraz procentowa zmiana w stosunku do OW w wartościach uzyskiwanych podczas okresu leczenia podtrzymującego dla częstości występowania napadów drgawkowych w okresie 28 dni przedstawiono w oryginalnej skali.
- Wyniki opierają się na nieparametrycznym modelu ANCOVA model ze stratyfikacją według grupy leczenia (3 poziomy) i masy ciała (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) stanowiącą czynniki, rangą częstości napadów drgawkowych w okresie początkowym jako współzmienną oraz rangą procentowej zmiany częstości napadów w stosunku do okresu początkowego w okresie leczenia (P) jako odpowiedź.
- Na podstawie modelu regresji logistycznej obejmującym zmienną kategorię odpowiedzi (osiągnięto zmniejszenie w punktach procentowych, tak lub nie), stratyfikację według masy ciała (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) oraz DSF w punkcie początkowym jako współzmienną.
- Minimalna, duża lub bardzo duża poprawa
- Na podstawie testu Cochra-Mantela-Haenszela porównującego aktywne leczenie z placebo po skorygowaniu według masy ciała

Mediana procentowego zmniejszenia częstości występowania napadów drgawkowych z upadkiem w okresie 28 dni w stosunku do punktu początkowego dla mniejszej dawki fenfluraminy (0,2 mg/kg mc. na dobę) w okresie leczenia podtrzymującego nie osiągnęła istotności statystycznej w porównaniu do placebo (mediana zmiany pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących dawkę 0,2 mg/kg mc. na dobę a grupą otrzymującą placebo w zmianie % w stosunku do punktu początkowego w okresie leczenia podtrzymującego -11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

Typem napadu drgawkowego z największą medianą procentowej zmiany w stosunku do punktu początkowego w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę w odniesieniu do grupy otrzymującej placebo były uogólnione napady toniczno-kloniczne (-45,7% w grupie otrzymującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę [n=38] w porównaniu do 3,7% w grupie otrzymującej placebo [n=38]).

Pacjenci z zespołem Lennox-Gastaut, którzy ukończyli część pierwszą badania 4 mogli wziąć udział w części drugiej, trwającym 52 tygodnie badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby ze zmienną dawką. Głównym celem drugiej części badania 4 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa

i tolerancji fenfluraminy w dawkach od 0,2 mg/kg mc. na dobę do 0,7 mg/kg mc. na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę przez 1 miesiąc, a następnie dawka była dobierana w celu optymalizacji leczenia.

Spośród 172 uczestników z zespołem Lennoxa-Gastauta leczonych produktem Fintepla przez ≥ 12 miesięcy, 46,5% otrzymało średnią dawkę dobową wynoszącą od 0,4 do $<0,6$ mg/kg mc. na dobę, 33,7% otrzymało średnią dawkę dobową wynoszącą $\geq 0,6$ mg/kg mc. na dobę, 19,8% otrzymało średnią dawkę dobową wynoszącą od >0 do $<0,4$ mg/kg mc. na dobę.

Otrzymano dane dla 247 pacjentów, którzy zostali włączeni do części drugiej badania 4 i otrzymywali fenfluraminę przez medianę czasu trwania wynoszącą 364 dni (zakres: 19-542 dni). Badanie ukończyło łącznie 143 uczestników, 19 uczestników kontynuowało udział w badaniu, a 85 uczestników przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania leczenia był brak skuteczności leczenia (55 [22,3%]), zdarzenie niepożądane (13 [5,3%]) oraz przerwanie udziału przez uczestnika badania (13 [5,3%]).

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, a także u dzieci i dorosłych pacjentów z zespołem Lennoxa-Gastauta.

Wełnianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) dla fenfluraminy mieści się w zakresie od 3 do 5 godzin w stanie stacjonarnym. Bezwzględna biodostępność fenfluraminy wynosi około 68%-83%. Nie stwierdzono wpływu pokarmu na farmakokinetykę fenfluraminy lub norfenfluraminy.

W przypadku fenfluraminy C_{max} 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 AUC_{inf} wynosi 673 ng \times h/ml oraz 1660 ng \times h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. W przypadku norfenfluraminy C_{max} 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 0,35 mg/kg mc. lub 0,7 mg/kg mc. Wartość AUC_{inf} wynosi 798 ng \times h/ml oraz około 800 ng \times h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. C_{max} i AUC_{inf} fenfluraminy wydają się proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. C_{max} i AUC_{inf} norfenfluraminy są w mniejszym stopniu proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. Zwiększenie wartości AUC_{inf} było 0,5-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc. Zwiększenie wartości C_{max} 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 z zespołem Dravet ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC_{0-24}) 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 (AUC_{0-24}) wynosi 1400 ng*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 869 ng*h/ml w przypadku norfenfluraminy. Wartość $C_{max,ss}$ wynosiła 68,6 ng/ml w przypadku fenfluraminy i 37,8 ng/ml w przypadku norfenfluraminy. W przypadku jednoczesnego podawania styrypentolu wartość AUC_{0-24} 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 AUC_{0-24} 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.

U dzieci, młodzieży i dorosłych pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, którzy otrzymywali produkt Fintepla w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, podawany dwa razy na dobę, do maksymalnej dawki dobowej 26 mg fenfluraminy, ogólnoustrojowa ekspozycja w stanie stacjonarnym (C_{max} i AUC_{0-24h}) na fenfluraminę jest średnio nieznacznie mniejsza, lecz nie jest ona uznawana za istotnie różną od ekspozycji u pacjentów z zespołem Dravet.

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 C_{max} wynosi 3,7 razy w przypadku fenfluraminy i 6,4 razy w przypadku norfenfluraminy, a współczynnik kumulacji AUC_{0-24} 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 (V_z/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 fenfluraminy — ponad 90% podanej dawki jest wydalane z moczem w postaci związku macierzystego lub metabolitów. W badaniu porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc. u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stwierdzonymi na podstawie szacunkowego współczynnika przesączania kłębuszkowego wynoszącego $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zgodnie z modyfikacją diety w chorobie nerek) i u zdrowych ochotników C_{max} i AUC_{0-t} fenfluraminy zwiększyły się odpowiednio o 20% i 87% w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek. Te zwiększenia ekspozycji na fenfluraminę nie są klinicznie istotne. U uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano niewielkie i nieistotne zmiany AUC_{0-t} i C_{max} norfenfluraminy. Nie zaleca się zmiany dawki produktu Fintepla u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, jednak można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki. W przypadku występowania działań niepożądanych konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu porównującym farmakokinetykę pojedynczej dawki fenfluraminy wynoszącej 0,35 mg/kg mc., u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha), wartość AUC_{0-t} fenfluraminy zwiększyła się o 95% u uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, o 113% u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby oraz o 185% u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w odniesieniu do odpowiednich uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Zwiększenie C_{max} fenfluraminy mieściło się w zakresie od 19% do 29% w przypadku zaburzeń wątroby. U uczestników z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja ogólnoustrojowa na norfenfluraminę nieznacznie zwiększyła się o maksymalnie 18% (AUC_{0-t}) lub zmniejszyła się maksymalnie o 45% (C_{max}). U uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średni okres półtrwania fenfluraminy w fazie eliminacji z osocza zwiększył się odpowiednio do 34,5 godziny; 41,1 godziny i 54,6 godziny w porównaniu do 22,8 godziny u uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Odpowiadający mu średni okres półtrwania norfenfluraminy w fazie eliminacji z osocza wynosił odpowiednio 54,0 godziny; 72,5 godziny i 69,0 godzin, w porównaniu do 30,2 godziny u uczestników z prawidłową czynnością wątroby. Uważa się, że różnice w ekspozycji w łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby nie są klinicznie znaczące. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby należy zmniejszyć dawkę fenfluraminy [informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów można znaleźć w punkcie 4.2., Dawkowanie i sposób podawania].

Retrospektywna analiza ekspozycji na fenfluraminę i norfenfluraminę w stanie stacjonarnym w badaniu 2, w Kohorcie 2 (n=12) nie wykazała istotnych klinicznie zmian w przypadku braku lub obecności stabilnych dawek styrypentolu u pacjentów z zespołem Dravet w badaniach trzeciej fazy, których zaliczono do grupy pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (AspAT/AlAT i BILI \leq GGN).

Nie zaleca się stosowania fenfluraminy u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych styrypentolem.

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-godzinym 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 matczyzna 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 wciskany adapterem do butelki wykonany 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

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

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

03/2024

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