

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fintepla 2,2 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 2,2 mg φενφλουραμίνης (ως υδροχλωρική φενφλουραμίνη).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Γλυκόζη (αραβοσίτου): 0,627 mg/ml
Αιθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 215): 0,23 mg/ml
Μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 219): 2,3 mg/ml
Θείου διοξείδιο (E 220): 0,000009 mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, ελαφρώς παχύρρευστο υγρό, με pH 5.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fintepla ενδείκνυται, ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, για τη θεραπεία κρίσεων που συνδέονται με το σύνδρομο Dravet και το σύνδρομο Lennox-Gastaut σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας με το Fintepla θα πρέπει να πραγματοποιούνται από ιατρό με πείρα στη θεραπεία της επιληψίας.

Η συνταγογράφηση και η διανομή του Fintepla πραγματοποιούνται σύμφωνα με το πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασής του (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω) και ενήλικος πληθυσμός

Πίνακας 1. Συστάσεις δοσολογίας για το σύνδρομο Dravet

	<u>χωρίς</u> στιριπεντόλη	<u>με</u> στιριπεντόλη
Δόση έναρξης – πρώτη εβδομάδα	0,1 mg/kg λαμβανόμενη δύο φορές ημερησίως (0,2 mg/kg/ημέρα)	
Ημέρα 7 – δεύτερη εβδομάδα*	0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,4 mg/kg/ημέρα)	Δόση συντήρησης 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,4 mg/kg/ημέρα)
Ημέρα 14 – Περαιτέρω τιτλοποίηση ανάλογα με την περίπτωση*	0,35 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,7 mg/kg/ημέρα)	Δεν εφαρμόζεται
Μέγιστη συνιστώμενη δόση	26 mg (13 mg δύο φορές ημερησίως, δηλαδή 6,0 ml δύο φορές ημερησίως)	17 mg (8,6 mg δύο φορές ημερησίως, δηλαδή 4,0 ml δύο φορές ημερησίως)

* Στους ασθενείς που είναι ανεκτικοί στη φενφλουραμίνη και χρήζουν περαιτέρω μείωσης των κρίσεων. Στους ασθενείς που χρήζουν πιο άμεσης τιτλοποίησης, η δόση μπορεί να αυξάνεται κάθε 4 ημέρες.

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι ίση ή μικρότερη των 3,0 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η σύριγγα των 3 ml με την πράσινη ένδειξη.

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι μεγαλύτερη των 3,0 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η σύριγγα των 6 ml με τη μοβ ένδειξη.

Η υπολογιζόμενη δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο ml.

Πίνακας 2. Συστάσεις δοσολογίας για το σύνδρομο Lennox-Gastaut

Δόση έναρξης – πρώτη εβδομάδα	0,1 mg/kg λαμβανόμενη δύο φορές ημερησίως (0,2 mg/kg/ημέρα)
Ημέρα 7 – δεύτερη εβδομάδα**	0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,4 mg/kg/ημέρα)
Ημέρα 14 – δόση συντήρησης**	0,35 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,7 mg/kg/ημέρα)
Μέγιστη συνιστώμενη δόση	26 mg (13 mg δύο φορές ημερησίως, δηλαδή 6,0 ml δύο φορές ημερησίως)

**Η δοσολογία πρέπει να αυξηθεί όσο είναι ανεκτή στη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης (δηλαδή, Ημέρα 14).

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι ίση ή μικρότερη των 3,0 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η σύριγγα των 3 ml με την πράσινη ένδειξη.

Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι μεγαλύτερη των 3,0 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η σύριγγα των 6 ml με τη μοβ ένδειξη.

Η υπολογιζόμενη δόση θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στο πλησιέστερο ml.

Διακοπή της θεραπείας

Για τη διακοπή της θεραπείας, η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά. Όπως ισχύει για όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η απότομη διακοπή του φαρμάκου θα πρέπει να αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό ούτως ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αυξημένης συχνότητας κρίσεων και status epilepticus. Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ένα τελικό υπερηχοκαρδιογράφημα 3-6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με φενφλουραμίνη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Γενικά δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης όταν το Fintepla χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο βραδύτερης τιτλοποίησης. Εάν αναφερθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης. (βλ. παράγραφο 5.2)

Το Fintepla δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Δεν είναι γνωστό εάν η φενφλουραμίνη ή ο ενεργός μεταβολίτης της, η νορφενφλουραμίνη, απομακρύνεται με αιμοδιύλιση.

Δεν υπάρχουν ειδικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Fintepla μαζί με στιριπεντόλη σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Επομένως, το Fintepla δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας υπό θεραπεία με στιριπεντόλη.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε γενικές γραμμές, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν το Fintepla χορηγείται χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση στιριπεντόλης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη A και B).

Στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) οι οποίοι δεν λαμβάνουν ταυτόχρονα στιριπεντόλη, η μέγιστη δόση για τους συγκεκριμένους ασθενείς είναι 0,2 mg/kg δις ημερησίως, και η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 17 mg.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Fintepla μαζί με στιριπεντόλη σε ασθενείς με ήπια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο βραδύτερης τιτλοποίησης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εάν αναφερθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση του Fintepla με στιριπεντόλη σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Επομένως, το Fintepla δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία υπό θεραπεία με στιριπεντόλη.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Fintepla σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fintepla σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Fintepla προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το Fintepla μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Το Fintepla είναι συμβατό με γαστρικούς και ρινογαστρικούς σωλήνες σίτισης που είναι διαθέσιμοι στο εμπόριο (βλ. παράγραφο 6.6).

Το Fintepla περιέχει πολύ μικρή ποσότητα αφομοιώσιμων υδατανθράκων και είναι συμβατό με κετογονική διαίτα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Παθήσεις της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας της καρδιάς.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Χρήση εντός 14 ημερών από τη χορήγηση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παθήσεις της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας της καρδιάς και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Λόγω της αναφοράς περιστατικών βαλβιδικής καρδιοπάθειας που ενδεχομένως να οφείλονται στη χορήγηση φενφλουραμίνης σε υψηλότερες δόσεις για τη θεραπεία της παχυσαρκίας των ενηλίκων, απαιτείται η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος. Οι ασθενείς με βαλβιδική καρδιοπάθεια ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αποκλείστηκαν από τις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της φενφλουραμίνης για τη θεραπεία του συνδρόμου Dravet και του συνδρόμου Lennox-Gastaut. Δεν παρατηρήθηκε βαλβιδική καρδιοπάθεια κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχοκαρδιογράφημα ούτως ώστε να προσδιοριστεί η κατάσταση αναφοράς τους πριν να ξεκινήσουν τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3) και να αποκλειστεί το ενδεχόμενο τυχόν προϋπάρχουσας βαλβιδικής καρδιοπάθειας ή πνευμονικής υπέρτασης.

Η παρακολούθηση μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος θα πρέπει να διενεργείται κάθε 6 μήνες κατά τα πρώτα 2 χρόνια και, στη συνέχεια, σε ετήσια βάση. Αν το υπερηχοκαρδιογράφημα υποδεικνύει παθολογικές βαλβιδικές μεταβολές, θα πρέπει να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο επανεξέτασης με υπερηχοκαρδιογράφημα σε συντομότερο διάστημα, ούτως ώστε να εκτιμηθεί το κατά πόσο η δυσλειτουργία εξακολουθεί να υφίσταται. Εάν στο υπερηχοκαρδιογράφημα παρατηρηθούν παθολογικές δυσλειτουργίες, συνίσταται η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον συνταγογράφο, τον φροντιστή και τον καρδιολόγο σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής με φενφλουραμίνη.

Όταν διακοπεί η θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ένα τελικό υπερηχοκαρδιογράφημα 3-6 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με φενφλουραμίνη.

Εάν η θεραπεία διακοπεί λόγω πάθησης της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας της καρδιάς, θα πρέπει να υπάρξει κατάλληλη παρακολούθηση σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία των παθήσεων της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας.

Έχει αναφερθεί στο παρελθόν ότι η χρήση μεγαλύτερων δόσεων φενφλουραμίνης για τη θεραπεία της παχυσαρκίας συνδέεται με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Δεν παρατηρήθηκε πνευμονική αρτηριακή υπέρταση στο κλινικό πρόγραμμα, αλλά, τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος καταδεικνύουν ότι μπορεί επίσης να εμφανιστεί με δόσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Στην περίπτωση που τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα υποδεικνύουν πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επαναληπτικό υπερηχοκαρδιογράφημα το συντομότερο δυνατόν και εντός 3 μηνών προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα. Εάν από το υπερηχοκαρδιογραφικό εύρημα προκύψει επιβεβαιωμένη αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, η οποία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του 2015 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) και της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS) ορίζεται ως «ενδιάμεση πιθανότητα», θα πρέπει να ακολουθεί αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον συνταγογράφο, τον φροντιστή και τον καρδιολόγο σχετικά με τη συνέχιση της

αγωγής με Fintepla. Στην περίπτωση που κατόπιν επιβεβαίωσης του υπερηχοκαρδιογραφικού ευρήματος προκύπτει, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές των ESC και ERS 2015, μεγάλη πιθανότητα πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης συνίσταται η διακοπή της αγωγής με φενφλουραμίνη.

Μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους

Η φενφλουραμίνη μπορεί να προκαλέσει μειωμένη όρεξη και απώλεια βάρους (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να παρατηρηθεί αθροιστική δράση στη μειωμένη όρεξη όταν η φενφλουραμίνη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως είναι η στιριπεντόλη. Η απώλεια βάρους φαίνεται πως είναι δόσοεξαρτώμενη. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε αύξηση βάρους στους περισσότερους ασθενείς, ενώ παράλληλα συνέχιζαν να λαμβάνουν την αγωγή. Το βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται. Σε ασθενείς με ιστορικό νευρικής ανορεξίας ή βουλιμίας θα πρέπει να αξιολογείται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν από την έναρξη της θεραπείας με φενφλουραμίνη.

Πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης του Fintepla

Το πρόγραμμα ελεγχόμενης πρόσβασης έχει δημιουργηθεί για να 1) αποφεύγεται η εκτός ενδείξεων χρήση (off-label) του φαρμάκου για τη διαχείριση του βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς και 2) για να βεβαιώνεται ότι οι συνταγογραφούντες ιατροί είναι ενήμεροι για την ανάγκη περιοδικής καρδιακής παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν το Fintepla.

Υπνηλία

Η φενφλουραμίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία.

Άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ, ενδεχομένως να ενισχύσουν την υπνηλία που προκαλεί η φενφλουραμίνη (βλ. Παραγράφους 4.5 και 4.7).

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο με αντιεπιληπτικά φάρμακα στα οποία δεν συμπεριλαμβανόταν η φενφλουραμίνη, κατέδειξε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για τον κίνδυνο αυτό δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου να συνδέεται με τη φενφλουραμίνη. Συνιστάται στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή ιδεασμού.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Όπως συμβαίνει και με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες, το σύνδρομο σεροτονίνης, μια πάθηση που είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή, μπορεί να εμφανιστεί κατά τη χορήγηση αγωγής με φενφλουραμίνη, ιδιαιτέρως στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησής της με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες (όπως οι SSRI, οι SNRI, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή οι τριπτάνες), καθώς και με παράγοντες που καταστέλλουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως οι αναστολείς MAO ή αντιψυχωσικά φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάσουν τα σεροτονινεργικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Τα συμπτώματα του συνδρόμου σεροτονίνης μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στη νοητική κατάσταση (π.χ. διέγερση, παραισθήσεις, κόμα), αυτόνομη αστάθεια (π.χ. ταχυκαρδία, ασταθής αρτηριακή πίεση, υπερθερμία), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. υπεραντακλαστικότητα, ασυνέργεια) ή/και γαστρεντερικά συμπτώματα (π.χ. ναυτία, έμετο, διάρροια).

Εφόσον η ταυτόχρονη χορήγηση φενφλουραμίνης με άλλους σεροτονινεργικούς παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν τα σεροτονινεργικά συστήματα κρίνεται κλινικά απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και κατά την αύξηση των δόσεων.

Αυξημένη συχνότητα κρίσεων

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, κατά τη χορήγηση αγωγής με φενφλουραμίνη, ενδέχεται να παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αύξηση της συχνότητας των κρίσεων, η οποία να χρήζει ρύθμιση της δόσης της φενφλουραμίνης ή/και των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ή διακοπή της αγωγής με φενφλουραμίνη, στην περίπτωση που η σχέση οφέλους-κινδύνου κρίνεται αρνητική.

Κυπροεπταδίνη

Η κυπροεπταδίνη είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα της φενφλουραμίνης. Στην περίπτωση προσθήκης κυπροεπταδίνης στην αγωγή φενφλουραμίνης, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή επιδείνωση των κρίσεων. Στην περίπτωση προσθήκης φενφλουραμίνης στην αγωγή κυπροεπταδίνης, η αποτελεσματικότητα της φενφλουραμίνης ενδέχεται να μειωθεί.

Γλαύκωμα

Η φενφλουραμίνη μπορεί να προκαλέσει μυδρίαση και να επιταχύνει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Διακόψετε τη χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας. Εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας στην περίπτωση που εμφανιστεί οφθαλμικός πόνος για τον οποίο δεν μπορεί να προσδιοριστεί κάποιο άλλο αίτιο.

Επίδραση των επαγωγέων των CYP1A2 και CYP2B6

Η ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP1A2 ή του CYP2B6 θα προκαλέσει μειωμένη συγκέντρωση της φενφλουραμίνης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της φενφλουραμίνης (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση ισχυρού επαγωγέα του CYP1A2 ή του CYP2B6 με φενφλουραμίνη, θα πρέπει να παρακολουθείται ο ασθενής για μειωμένη αποτελεσματικότητα και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης φενφλουραμίνης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπερβαίνεται δύο φορές η μέγιστη ημερήσια δόση (52 mg/ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP1A2 ή του CYP2B6 διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με φενφλουραμίνη, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης της δόσης φενφλουραμίνης στη δόση που χορηγούταν πριν από την έναρξη του επαγωγέα (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση των αναστολέων των CYP1A2 ή CYP2D6

Η έναρξη ταυτόχρονης θεραπείας με ισχυρό αναστολέα του CYP1A2 ή του CYP2D6 ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη έκθεση και, συνεπώς, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για ανεπιθύμητα συμβάντα και ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση της δόσης σε ορισμένους ασθενείς.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,35 mg/kg φενφλουραμίνης με φλουβοξαμίνη (ισχυρό αναστολέα του CYP1A2) σε σταθερή κατάσταση (50 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές αύξησε την AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 2,1 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,2 φορές, ενώ μείωσε την AUC_{0-t} της νορφενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,3 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,4 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με φενφλουραμίνη.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,35 mg/kg φενφλουραμίνης με παροξετίνη (ισχυρό αναστολέα του CYP2D6) σε σταθερή κατάσταση (30 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές αύξησε την AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,8 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,1 φορές, ενώ μείωσε την AUC_{0-t} της νορφενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,2 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,3 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με φενφλουραμίνη

Έκδοχα

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 215) και μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 219), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

Επιπλέον περιέχει θείου διοξείδιο (E 220), το οποίο μπορεί σπάνια να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

Οι ασθενείς με σπάνια κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση των 12 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γλυκόζη η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής για τα δόντια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με άλλους καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος αυξάνουν τον κίνδυνο επιδείνωσης της καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Παραδείγματα τέτοιων κατασταλτικών είναι άλλοι σεροτονινεργικοί παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs, SNRIs, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών ή τριπτανών) παράγοντες οι οποίοι καταστέλλουν τον μεταβολισμό της σεροτονίνης, όπως οι αναστολείς MAO ή τα αντιψυχωσικά φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τα σεροτονινεργικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Κλινικές μελέτες

Επίδραση της χορήγησης σε σταθερή κατάσταση στιριπεντόλης σε συνδυασμό με κλοβαζάμη ή/και βαλπροϊκό στη φενφλουραμίνη

Σε σταθερή κατάσταση στις μελέτες Φάσης 3, η συγχορήγηση φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,4 mg/kg/ημέρα), με μέγιστο τα 17 mg/ημέρα, σε συνδυασμό με σύνηθες αντιεπιληπτικό θεραπευτικό σχήμα στιριπεντόλης συν κλοβαζάμη ή/και βαλπροϊκό αύξησε κατά 130% την AUC₀₋₂₄ της φενφλουραμίνης και μείωσε κατά 60% την AUC₀₋₂₄ της νορφενφλουραμίνης, σε σύγκριση με τη χορήγηση 0,35 mg/kg δύο φορές ημερησίως (0,7 mg/kg/ημέρα), με μέγιστη δόση τα 26 mg/ημέρα φενφλουραμίνης χωρίς στιριπεντόλη (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίδραση της χορήγησης σε σταθερή κατάσταση κανναβιδιόλης στη φενφλουραμίνη

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης φενφλουραμίνης 0,35 mg/kg με επαναλαμβανόμενες δόσεις κανναβιδιόλης αύξησε την AUC_{0-INF} της φενφλουραμίνης κατά 59% και τη C_{max} κατά 10% ενώ μείωσε την AUC_{0-INF} της νορφενφλουραμίνης κατά 22% και τη C_{max} κατά 33%, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας φενφλουραμίνης. Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης φενφλουραμίνης 0,35 mg/kg με επαναλαμβανόμενες δόσεις κανναβιδιόλης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της κανναβιδιόλης, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας κανναβιδιόλης. Για τη συγχορήγηση φενφλουραμίνης και κανναβιδιόλης δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Επίδραση της ριφαμπικίνης (ισχυρού επαγωγέα του CYP3A και του 2C19 και μέτριου επαγωγέα των CYP1A2, 2B6, 2C8 και 2C9) ή ισχυρών επαγωγέων του CYP1A2 ή του CYP2B6:

Η ριφαμπικίνη επάγει πολλαπλά ένζυμα CYP, τα οποία μεταβολίζουν τη φενφλουραμίνη και τη νορφενφλουραμίνη.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,35 mg/kg φενφλουραμίνης με ριφαμπικίνη σε σταθερή κατάσταση (600 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές μείωσε την AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης κατά 58% και τη C_{max} κατά 40%, ενώ μείωσε την AUC_{0-t} της νορφενφλουραμίνης κατά 50% και αύξησε τη C_{max} της νορφενφλουραμίνης κατά 13%, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με φενφλουραμίνη. Αύξηση της δόσης φενφλουραμίνης μπορεί να κριθεί απαραίτητη κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη ή ισχυρό επαγωγέα του CYP1A2 ή του CYP2B6 (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση αναστολέων του CYP1A2 ή του CYP2D6:

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,35 mg/kg φενφλουραμίνης με φλουβοξαμίνη (ισχυρό αναστολέα του CYP1A2) σε σταθερή κατάσταση (50 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές αύξησε την AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 2,1 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,2 φορές, ενώ μείωσε την AUC_{0-t} της νορφενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,3 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,4 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με φενφλουραμίνη.

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,35 mg/kg φενφλουραμίνης με παροξετίνη (ισχυρό αναστολέα του CYP2D6) σε σταθερή κατάσταση (30 mg μία φορά ημερησίως) σε υγιείς εθελοντές αύξησε την AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,8 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,1 φορές, ενώ μείωσε την AUC_{0-t} της νορφενφλουραμίνης κατ' αναλογία κατά 1,2 φορές και τη C_{max} κατ' αναλογία κατά 1,3 φορές, σε σύγκριση με τη χορήγηση μονοθεραπείας με φενφλουραμίνη.

Μελέτες in vitro

Επίδραση της φενφλουραμίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης 0,7 mg/kg φενφλουραμίνης, μαζί με εφάπαξ δόση συνδυασμού στριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της στριπεντόλης, ούτε τη φαρμακοκινητική της κλοβαζάμης ή του N-δεσμεθυλ-μεταβολίτη του ποκλοbazam, αλλά ούτε και τη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού οξέος, σε σύγκριση με τον συνδυασμό στριπεντόλης, κλοβαζάμης και βαλπροϊκού οξέος μόνον.

Επίδραση της φενφλουραμίνης στα υποστρώματα του CYP2D6

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η φενφλουραμίνη μπορεί να καταστείλει το CYP2D6. Έχει αναφερθεί ότι οι συγκεντρώσεις δεσιπραμίνης σε σταθερή κατάσταση σχεδόν διπλασιάζονται με τη συγχορήγηση φενφλουραμίνης. Η συγχορήγηση φενφλουραμίνης με υποστρώματα του CYP2D6 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.

Επίδραση της φενφλουραμίνης στα υποστρώματα των CYP2B6 και CYP3A4

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η φενφλουραμίνη μπορεί να επάγει το CYP2B6 καθώς και το εντερικό CYP3A4. Η συγχορήγηση φενφλουραμίνης με υποστρώματα του CYP2B6 ή του CYP3A4 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.

Επίδραση της φενφλουραμίνης στα υποστρώματα του MATE1

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η νορφενφλουραμίνη (κύριος και φαρμακολογικά ενεργός μεταβολίτης) μπορεί να καταστείλει τη δράση του MATE1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η συγχορήγηση φενφλουραμίνης με υποστρώματα του MATE1 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της φενφλουραμίνης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε περιπτώσεις όπου δεν υφίστατο πατρική ή μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Finterpla κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φενφλουραμίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της φενφλουραμίνης/των μεταβολιτών της στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Finterpla λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχει καταγραφεί επίδραση της φενφλουραμίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα για κλινικές δόσεις έως 104 mg/kg. Ωστόσο, από μελέτες σε ζώα προκύπτει ότι το Finterpla μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Finterpla έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και κόπωση. Οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα έως ότου αποκτήσουν επαρκή εμπειρία που θα τους επιτρέψει να εκτιμήσουν την επίδρασή του φαρμάκου στις ικανότητές τους (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφαλείας για το σύνδρομο Dravet

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μειωμένη όρεξη (34,7%), διάρροια (19,9%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (18,1%), μη φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα* (18,1%), κόπωση (18,1%), πυρεξία (17,6%), μειωμένη γλυκόζη αίματος (14,4%) και υπνηλία (13,0%).

** Αποτελούμενο από ίχνος παλινδρόμησης και ήπια παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας και ίχνος παλινδρόμησης της αορτικής βαλβίδας, τα οποία θεωρούνται φυσιολογικά ευρήματα.*

Σύνοψη της εικόνας ασφαλείας για το σύνδρομο Lennox-Gastaut

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μειωμένη όρεξη (27,8%), κόπωση (18,8%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (15,9%), υπνηλία (13,6%), διάρροια (11,9%) και έμετος (10,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φενφλουραμίνης που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος παρατίθενται

στους παρακάτω πίνακες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$) ή συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες για το σύνδρομο Dravet

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Βρογχίτιδα	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Μη φυσιολογική συμπεριφορά Επιθετικότητα Διέγερση Αϋπνία Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Αταξία Υποτονία Λήθαργος Κρίση Status epilepticus Τρόμος	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Δυσκοιλιότητα Υπερέκκριση σιέλου	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Κόπωση		
Παρακλινικές εξετάσεις	Μειωμένη γλυκόζη αίματος Μη φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα*	Σωματικό βάρος μειωμένο Προλακτίνη αίματος αυξημένη	

* Αποτελούμενο από ίχνος παλινδρόμησης και ήπια παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας και ίχνος παλινδρόμησης της αορτικής βαλβίδας, τα οποία θεωρούνται φυσιολογικά ευρήματα.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες για το σύνδρομο Lennox-Gastaut

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Βρογχίτιδα Γρίπη Πνευμονία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Κρίση Status epilepticus Λήθαργος Τρόμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος	Δυσκοιλιότητα Υπερέκκριση σιέλου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Προλακτίνη αίματος αυξημένη Σωματικό βάρος μειωμένο
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*Μειωμένη όρεξη και μείωση σωματικού βάρους*

Η φενφλουραμίνη μπορεί να προκαλέσει μειωμένη όρεξη και μείωση σωματικού βάρους. Στις ελεγχόμενες δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με σύνδρομο Dravet, το 34,7% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη παρουσίασαν την ανεπιθύμητη ενέργεια της μείωσης της όρεξης, σε σύγκριση με το 7,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και περίπου το 18,9% των ασθενών που έλαβαν φενφλουραμίνη παρουσίασαν μείωση σωματικού βάρους σε ποσοστό $\geq 7\%$ σε σχέση με το αρχικό τους βάρος, σε σύγκριση με το 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παιδιών και ενηλίκων με σύνδρομο Lennox-Gastaut, το 27,8% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη παρουσίασαν την ανεπιθύμητη ενέργεια της μειωμένης όρεξης, σε σύγκριση με το 11,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και περίπου το 4% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη παρουσίασαν μείωση του σωματικού βάρους σε ποσοστό $\geq 7\%$ σε σχέση με το αρχικό τους βάρος, σε σύγκριση με το 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μειωμένη όρεξη και μείωση σωματικού βάρους φαίνεται πως είναι δόσοξεαρτώμενες. Με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε αύξηση βάρους στους περισσότερους ασθενείς, ενώ παράλληλα συνέχισαν να λαμβάνουν την αγωγή φενφλουραμίνης.

Status epilepticus και κρίσεις

Στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 του συνδρόμου Dravet, η παρατηρούμενη συχνότητα του status epilepticus ήταν 1,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 5,1% στη συνδυασμένη ομάδα της φενφλουραμίνης. Στην κλινική δοκιμή φάσης 3 του συνδρόμου Lennox-Gastaut (LGS), η παρατηρούμενη συχνότητα του status epilepticus ήταν 1,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και

1,1% στην ομάδα της φενφλουραμίνης. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις διακοπής της θεραπείας λόγω status epilepticus στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 του συνδρόμου Dravet και του LGS.

Στις ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet, οι κρίσεις αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη (5,1%) σε σύγκριση με ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (9,8%). Ωστόσο, οι κρίσεις που εκτιμήθηκαν ως σχετιζόμενες με το φάρμακο της μελέτης αναφέρθηκαν συχνότερα στους ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ποσοστό 2,8% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη συγκριτικά με το 1,5% των ασθενών που ακολούθησαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στη δοκιμή του LGS, αναφέρθηκαν κρίσεις με παρόμοια συχνότητα στους ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη (6,8%) και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (6,9%). Ωστόσο, οι κρίσεις που αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με το φάρμακο της μελέτης αναφέρονταν πιο συχνά σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο, ποσοστό 6,3% των ασθενών που ακολούθησαν αγωγή με φενφλουραμίνη σε σύγκριση με ποσοστό 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι μέσες ημέρες έως την έναρξη των συμβάντων κρίσεων στη δοκιμή φάσης 3 του LGS μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 26,3 ημέρες στην ομάδα φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα, 31,3 ημέρες στην ομάδα φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα και 31,3 ημέρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αξιολόγηση του κινδύνου μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος

Η βαλβιδική καρδιοπάθεια και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση αξιολογήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και ανοικτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος για 341 ασθενείς με σύνδρομο Dravet και 263 ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut. Δεν υπήρχαν ασθενείς που να εκδήλωσαν βαλβιδική καρδιοπάθεια ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ή κατά τη διάρκεια των ανοικτής επισήμανσης μελετών επέκτασης με έκθεση έως και 3 έτη. Στις διπλά τυφλές μελέτες του συνδρόμου Dravet, αναφέρθηκε ίχνος παλινδρόμησης της μιτροειδούς βαλβίδας στο 17,9% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα (n=7/39), στο 23,3% στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,4 mg/kg/ημέρα (n=10/43), στο 22,5% στην ομάδα φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα (n=9/40) και στο 9,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=8/84). Αναφέρθηκε ήπια παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας στο 2,3% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,4 mg/kg/ημέρα (n=1/43). Ίχνος παλινδρόμησης της αορτικής βαλβίδας αναφέρθηκε στο 7,9% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα (n=3/40). Στη διπλά τυφλή μελέτη του συνδρόμου Lennox-Gastaut, αναφέρθηκε ίχνος παλινδρόμησης της μιτροειδούς βαλβίδας στο 14,8% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα (n=13/89), στο 17,6% της ομάδας της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα (n=15/87) και 22,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=19/87). Αναφέρθηκε ήπια παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας στο 1,1% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα (n=1/87). Ίχνος παλινδρόμησης της αορτικής βαλβίδας αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα (n=5/89) και 2,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=2/87). Ένας 11χρονος ασθενής στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα παρουσίασε ήπια παλινδρόμηση της αορτικής βαλβίδας. Δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στη μορφολογία της βαλβίδας και κατόπιν διαγνωστικής αξιολόγησης μέσω διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος, το εύρημα υποβαθμίστηκε σε απόν. Το ίχνος και η ήπια παλινδρόμηση της μιτροειδούς βαλβίδας και το ίχνος παλινδρόμησης της αορτικής βαλβίδας είναι όλα μη παθολογικά ευρήματα, όπως ορίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) / Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας (ERS) του 2015. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες παρατηρήθηκε ίχνος παλινδρόμησης της μιτροειδούς ή της αορτικής βαλβίδας, τα αποτελέσματα ήταν συχνά παροδικά. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε παιδί, η οποία σχετίζεται με φενφλουραμίνη (10,12 mg/ημέρα) για το σύνδρομο Dravet, αναφέρθηκε μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Ο ασθενής διέκοψε τη φενφλουραμίνη και η αντίδραση απέδραμε μετά τη διακοπή (βλ. παράγραφο 4.4).

Λήθαργος, υπνηλία και κόπωση

Στις ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet, αναφέρθηκε συχνά λήθαργος σε ποσοστό 9,7% και αναφέρθηκαν πολύ συχνά υπνηλία και κόπωση/αδυναμία στο 13,0% και 18,1%, αντίστοιχα στις ομάδες θεραπείας με φενφλουραμίνη συνδυαστικά. Στην ελεγχόμενη μελέτη του συνδρόμου

Lennox-Gastaut, αναφέρθηκε συχνά λήθαργος στο 4% των ασθενών. Κόπωση/αδυναμία και υπνηλία αναφέρθηκαν πολύ συχνά στο 18,8% και στο 13,6% των ασθενών, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του λήθαργου, της υπνηλίας και της κόπωσης/αδυναμίας αναφέρθηκε τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας με φενφλουραμίνη και ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Η διακοπή λόγω λήθαργου, υπνηλίας και κόπωσης/αδυναμίας ήταν σπάνια και, στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα απέδραμαν ή βελτιώθηκαν με συνεχή θεραπεία. Στις ελεγχόμενες δοκιμές του συνδρόμου Dravet, το 0,8% και το 1,6% των ασθενών στις ομάδες θεραπείας με φενφλουραμίνη συνδυαστικά διέκοψαν λόγω λήθαργου και υπνηλίας, αντίστοιχα. Στη μελέτη του LGS, το 1,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με φενφλουραμίνη διέκοψαν λόγω υπνηλίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Στην ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3 του LGS σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, η διάρροια (11,9%) και ο έμετος (10,8%) παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις συνδυασμένες ομάδες φενφλουραμίνης απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6% και 5,7%, αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης και συντήρησης 14 εβδομάδων. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της διάρροιας στις ομάδες της φενφλουραμίνης ήταν 25,0 και 26,1 ημέρες στις ομάδες των 0,2 mg/kg/ημέρα και 0,8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, έναντι 46,0 ημερών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ ο μέσος χρόνος έως την έναρξη του έμετου στις ομάδες φενφλουραμίνης ήταν 29,8 και 29,1 ημέρες στις ομάδες των 0,2 mg/kg/ημέρα και 0,8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, έναντι 42,8 ημερών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ελεγχόμενη δοκιμή του LGS έως και τη δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, η διάρροια και η δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες υψηλότερης δόσης. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της διάρροιας ήταν 215,7 ημέρες, 95,2 ημέρες και 79,6 ημέρες στις ομάδες μέσης ημερήσιας δόσης των >0 - <0,4 mg/kg/ημέρα, 0,4 - <0,6 mg/kg/ημέρα και ≥0,6 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, ενώ ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της δυσκοιλιότητας ήταν 113,0 ημέρες, 173,7 ημέρες και 140,1 ημέρες στις ομάδες μέσης ημερήσιας δόσης των >0 - <0,4 mg/kg/ημέρα, 0,4 - <0,6 mg/kg/ημέρα και ≥0,6 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Όλα τα συμβάντα που αναφέρθηκαν για διάρροια και δυσκοιλιότητα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Στην ελεγχόμενη δοκιμή φάσης 3 του LGS σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, παρατηρήθηκε πιο συχνά λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (7,4%) στις συνδυασμένες ομάδες φενφλουραμίνης απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3,4%) κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης και συντήρησης 14 εβδομάδων. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος στις ομάδες της φενφλουραμίνης ήταν 42,9 ημέρες και 40,8 ημέρες στις ομάδες των 0,2 mg/kg/ημέρα και 0,8 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, έναντι 46,7 ημερών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων αναφέρθηκε στο σκέλος του δραστικού φαρμάκου στην ηλικιακή ομάδα των 2–6 ετών στην ελεγχόμενη μελέτη του LGS. Οι συνδυασμένες επιπτώσεις των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβανομένης της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας, της φαρυγγοαμυγδαλίτιδας, της ρινίτιδας, της ιγμορίτιδας και της ιικής λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος) αναφέρθηκαν πιο συχνά στο 14,2% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με φενφλουραμίνη. Αναφέρθηκαν συχνά βρογχίτιδα (2,3%), γρίπη (2,3%), μέση ωτίτιδα (1,1%) και πνευμονία (2,3%). Οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις αναφέρθηκαν για 2 ή περισσότερους ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με φενφλουραμίνη και δεν αναφέρθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην ελεγχόμενη δοκιμή του LGS έως και την ανοικτής επισήμανσης δοκιμή, παρατηρήθηκαν πιο συχνά ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιική γαστρεντερίτιδα και πνευμονία στις ομάδες υψηλότερης δόσης. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη αυτών των συμβάντων ήταν 6,0 – 155,1 ημέρες, 107,1 – 212,5 ημέρες και 155,7 – 320,7 ημέρες στις ομάδες μέσης ημερήσιας δόσης των >0 - <0,4 mg/kg/ημέρα, 0,4 - <0,6 mg/kg/ημέρα και ≥0,6 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Όλα τα συμβάντα που αναφέρθηκαν για ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιική γαστρεντερίτιδα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας. Αναφέρθηκαν δύο περιστατικά

βαριάς πνευμονίας στην ομάδα μέσης ημερήσιας δόσης των 0,4 - < 0,6 mg/kg/ημέρα στο τμήμα ανοικτής επισήμανσης της δοκιμής.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μόνο περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις κλινικές επιδράσεις και τη διαχείριση της υπερδοσολογίας της φενφλουραμίνης. Διέγερση, νωθρότητα, σύγχυση, εξάψεις, τρόμος (ή ρίγος), πυρετός, εφίδρωση, κοιλιακό άλγος, υπεραερισμός και μη-αντιδραστική μυδρίαση αναφέρθηκαν για δόσεις φενφλουραμίνης πολύ μεγαλύτερες από εκείνες που συμπεριλήφθηκαν στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών.

Οι ζωτικές λειτουργίες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία στην περίπτωση εκδήλωσης σπασμών, αρρυθμιών ή αναπνευστικής δυσχέρειας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά. Κωδικός ATC: N03AX26

Μηχανισμός δράσης

Η φενφλουραμίνη είναι ένας παράγοντας έκλυσης σεροτονίνης και, ως εκ τούτου, διεγείρει πολλαπλούς υποτύπους 5-HT υποδοχέων μέσω της έκλυσης σεροτονίνης. Η φενφλουραμίνη μπορεί να μειώσει τις κρίσεις δρώντας ως αγωνιστής επί συγκεκριμένων υποδοχέων σεροτονίνης στον εγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} και 5-HT_{2C}, καθώς και δρώντας στον υποδοχέα sigma-1. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της φενφλουραμίνης στο σύνδρομο Dravet και στο σύνδρομο Lennox-Gastaut δεν είναι γνωστός.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σύνδρομο Dravet

Παιδιά και νεαροί ενήλικες με σύνδρομο Dravet

Η αποτελεσματικότητα της φενφλουραμίνης σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με σύνδρομο Dravet αξιολογήθηκε σε τρεις τυχαίοποιημένες, πολυκεντρικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (1501, 1502, 1504).

Η Μελέτη 1 (n=119) και η Μελέτη 3 (n=143) είναι οι προοπτικές, συγχωνευμένες αναλύσεις των πρώτων 119 ενταγμένων ασθενών (Μελέτη 1) και των υπόλοιπων μετέπειτα ενταγμένων 143 ασθενών (Μελέτη 3) από 2 πανομοιότυπες διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ZX008-1501 και ZX008-1502. Η μελέτη 1501 και η μελέτη 1502 διεξήχθησαν παράλληλα και ο σχεδιασμός τους ήταν πανομοιότυπος: 3 σκελών, πολυκεντρικές, τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι οποίες αποτελούνται από περίοδο αναφοράς 6 εβδομάδων, ακολουθούμενη από περίοδο τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 2 εβδομάδων και περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ανήλθε σε 14 εβδομάδες. Ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αγωγή με στιριπεντόλη δεν εντάχθηκαν σε αυτές τις μελέτες. Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 1:1:1 προκειμένου να λάβουν τη μία από τις δύο

δόσεις φενφλουραμίνης (0,7 mg/kg/ημέρα ή 0,2 mg/kg/ημέρα, μέγιστη δόση 26 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο. Ο μέσος όρος (τυπική απόκλιση) ηλικίας των ασθενών που συμμετείχαν ήταν τα 9,0 (4,7) έτη στη Μελέτη 1 και τα 9,3 (4,7) έτη στη Μελέτη 3, με ηλικιακό εύρος από 2 έως 18 έτη. Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς ήταν ≥ 6 ετών (73,9% στη Μελέτη 1 και 74,6% στη Μελέτη 3). Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς δεν ελέγχονταν επαρκώς με τουλάχιστον ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, με ή χωρίς διέγερση του πνευμογαστρικού νεύρου ή/και κετογονική διαίτα, ενώ τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα συγχορηγούμενα αντι-επιληπτικά φάρμακα ($\geq 25\%$ συνολικά) ήταν το βαλπροϊκό, η κλοβαζάμη, η τοπιραμάτη και η λεβετιρακετάμη.

Στη Μελέτη 1, η διάμεση αρχική συχνότητα εμφάνισης σπασμωδικών κρίσεων ανά 28 ημέρες ήταν 34,0, 17,5 και 21,2 στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου, της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα και της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Στη Μελέτη 3, η διάμεση αρχική συχνότητα εμφάνισης σπασμωδικών κρίσεων ανά 28 ημέρες ήταν 12,7, 18,0 και 13,0 στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου, της φενφλουραμίνης 0,2 mg/kg/ημέρα και της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Πίνακας 5. Σύνδρομο Dravet: Μελέτη 1 και Μελέτη 3: αποτελέσματα πρωτεύοντων και επιλεγμένων δευτερευόντων τελικών σημείων δραστηριότητας

		Μελέτη 1			Μελέτη 3		
		Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμίνη 0,2 mg/kg/ημέρα	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμίνη 0,2 mg/kg/ημέρα	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα
Συχνότητα σπασμωδικών κρίσεων Περίοδος συντήρησης	N	40	39	40	48	46	48
	Τιμή αναφοράς.	34,0	17,5	21,2	12,7	18,0	13,0
	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(3,3, 147,3)	(4,8, 623,5)	(4,9, 127,0)	(4,0, 229,3)	(4,0, 1.464,0)	(2,7, 2.700,7)
	N	39	39	40	48	46	48
	Στο τέλος της περιόδου συντήρησης.	25,7	17,1	4,9	10,6	7,6	3,2
	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(3,6, 204,7)	(0,0, 194,3)	(0, 105,5)	(1,0, 139,0)	(0,0, 2.006,8)	(0,0, 3.651,7)
	Μείωση της μέσης μηνιαίας προσαρμοσμένης στην τιμή αναφοράς συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	49,3% p< 0,0001	65,7% p< 0,0001

		Μελέτη 1			Μελέτη 3		
		Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμί νη 0,2 mg/kg/ημ έρα	Φενφλουραμί νη 0,7 mg/kg/ημ έρα	Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμί νη 0,2 mg/kg/ημ έρα	Φενφλουραμί νη 0,7 mg/kg/ημ έρα
Ποσοστιαία (%) μείωση σπασμωδικών κρίσεων	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση των μηνιαίων σπασμωδικών κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς	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
Περίοδος συντήρησης	Μέγεθος της επίδρασης ¹ Σχετικός κίνδυνος						
	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 75\%$ μείωση των μηνιαίων σπασμωδικών κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς	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
	Μέγεθος της επίδρασης ¹ Σχετικός κίνδυνος						
	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 100\%$ μείωση των μηνιαίων σπασμωδικών κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς	0 (0%)	6 (15,4%) ES=15,4%	6 (15,0%) ES=15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)
	Μέγεθος της επίδρασης ¹						
Μέγιστο διάστημα χωρίς κρίση (διάμεση τιμή)		9,5 ημέρες	15,0 ημέρες p=0,035	25,0 ημέρες p<0,001	10,0 ημέρες	18,5 ημέρες p=0,0002	30 ημέρες p<0,0001

	Μελέτη 1			Μελέτη 3		
	Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμίνη 0,2 mg/kg/ημέρα	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Φενφλουραμίνη 0,2 mg/kg/ημέρα	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα
Περίοδος τιτλοποίησης + συντήρησης						

¹ Μέγεθος της επίδρασης (ES) (Διαφορά κινδύνου) υπολογιζόμενη ως αναλογία ενεργού ουσίας-εικονικού φαρμάκου, RR: Σχετικός κίνδυνος

Η μελέτη 2 (παλαιότερα γνωστή ως μελέτη 1504) (N=87) ήταν μια μελέτη δύο σκελών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία συμπεριέλαβε περίοδο αναφοράς 6 εβδομάδων, ακολουθούμενη από περίοδο τιτλοποίησης της δόσης διάρκειας 3 εβδομάδων και περίοδο συντήρησης 12 εβδομάδων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ανήλθε σε 15 εβδομάδες. Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να τους χορηγηθεί δόση 0,4 mg/kg/ημέρα φενφλουραμίνης (με μέγιστη δόση τα 17 mg/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία στη συνήθη σταθερή αγωγή τους με στιριπεντόλη (συν κλοβαζάμη ή/και βαλπροϊκό) και ενδεχομένως άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ο μέσος όρος (τυπική απόκλιση) ηλικίας των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη 2 ήταν τα 9,1 (4,80) χρόνια, με ηλικιακό εύρος από 2 έως 19 έτη. Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς ήταν ≥ 6 ετών (72,4%) και στη μειοψηφία τους < 6 ετών (27,6%), άνδρες (57,5%) και, όπου αναφέρεται, λευκοί (59,8%). Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς δεν ελέγχονταν επαρκώς με τουλάχιστον ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της στιριπεντόλης, με ή χωρίς διέγερση του πνευμογαστρικού νεύρου ή/και κετογονική δίαιτα. Η μέση αρχική συχνότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων ανά 28 μέρες ήταν 10,7 και 14,3 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και της φενφλουραμίνης με χορηγούμενη δόση 0,4 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα.

Πίνακας 6. Σύνδρομο Dravet: Μελέτη 2 (παλαιότερα γνωστή ως μελέτη ZX008-1504): αποτελέσματα πρωτευόντων και επιλεγμένων δευτερευόντων τελικών σημείων δραστηριότητας

		Μελέτη 2	
		Εικονικό φάρμακο + στιριπεντόλη	Φενφλουραμίνη 0,4 mg/kg/ημέρα + στιριπεντόλη)
Συχνότητα σπασμωδικών κρίσεων Περίοδος συντήρησης	N	44	43
	Τιμή αναφοράς.	10,7	14,3
	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(2,7, 162,7)	(2,7, 213,3)
	N	44	42
	Στο τέλος της περιόδου συντήρησης.	11,4	3,9
	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(0,7, 169,3)	(0,0, 518,0)
	Μείωση της μέσης μηνιαίας προσαρμοσμένης στην τιμή αναφοράς συχνότητας σπασμωδικών κρίσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο	-	54,9 % p<0,001
Ποσοστιαία (%) μείωση σπασμωδικών κρίσεων	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση των μηνιαίων επιληπτικών	4 (9,1%)	23 (54,8%) ES=45,7 RR: 6,02

		Μελέτη 2	
		Εικονικό φάρμακο + στιριπεντόλη	Φενφλουραμίνη 0,4 mg/kg/ημέρα + στιριπεντόλη)
Περίοδος συντήρησης	κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς Μέγεθος της επίδρασης ¹ Σχετικός κίνδυνος		
	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 75\%$ μείωση των μηνιαίων επιληπτικών κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς Μέγεθος της επίδρασης ¹ Σχετικός κίνδυνος	2 (4,5%)	17 (40,5%) ES=36,0% RR: 8,90
	Αριθμός (%) ασθενών με $\geq 100\%$ μείωση των μηνιαίων επιληπτικών κρίσεων – μεταβολή από την τιμή αναφοράς Μέγεθος της επίδρασης ¹	0 (0%)	2 (4,8%) ES=4,8%
Μέγιστο διάστημα χωρίς κρίση (διάμεση τιμή)		13,0 ημέρες	22,0 ημέρες p=0,004
Περίοδος τιτλοποίησης + συντήρησης			

¹ Μέγεθος της επίδρασης (ES) (Διαφορά κινδύνου) υπολογιζόμενη ως αναλογία ενεργού ουσίας-εικονικού φαρμάκου, RR: Σχετικός κίνδυνος

Ενήλικες

Δεδομένου ότι ο πληθυσμός με σύνδρομο Dravet που συμμετείχε τόσο στη μελέτη 1 όσο και στη μελέτη 2 αποτελείτο κυρίως από παιδιατρικούς ασθενείς, και μόνον 7 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18-19 ετών (3,4%), τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του στον ενήλικο πληθυσμό με σύνδρομο Dravet είναι περιορισμένα.

Δεδομένα από μελέτη ανοικτής επισήμανσης

Οι ασθενείς με σύνδρομο Dravet που συμμετείχαν στη μελέτη 1 και στη μελέτη 2 θα μπορούσαν να συμμετάσχουν σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης (μελέτη 5). Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ανοικτής επισήμανσης ήταν η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φενφλουραμίνης σε δόσεις των 0,2 έως 0,7 mg/kg/ημέρα, όπου η δόση της φενφλουραμίνης θα μπορούσε να τιτλοποιηθεί για βελτιστοποίηση της θεραπείας. Αναφέρονται δεδομένα για 330 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ανοικτής επισήμανσης και έλαβαν φενφλουραμίνη για έως και 3 έτη (διάμεση περίοδος θεραπείας: 631 ημέρες, εύρος: 7-1086). Συνολικά, το 23% των ασθενών διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης θεραπείας ανοικτής επισήμανσης συμπεριλαμβανομένου ποσοστού 15% λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας και ποσοστού 1% λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων.

Σύνδρομο Lennox-Gastaut

Παιδιά και ενήλικες με σύνδρομο Lennox-Gastaut

Η αποτελεσματικότητα της φενφλουραμίνης για τη θεραπεία των κρίσεων που συνδέονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 35 ετών αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (μέρος 1 μελέτης 4).

Το μέρος 1 της μελέτης 4 συνέκρινε μια δόση φενφλουραμίνης των 0,7 mg/kg/ημέρα (N=87) και 0,2 mg/kg/ημέρα (N=89) (έως μέγιστη δόση 26 mg/kg/ημέρα) με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν

διαγνωστεί με σύνδρομο Lennox-Gastaut και δεν ελέγχονταν επαρκώς με τουλάχιστον ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, με ή χωρίς διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου ή/και κετογονική διαίτα. Η μελέτη περιλάμβανε μια περίοδο αναφοράς 4 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 8 κρίσεις με πτώση, ενώ λάμβαναν σταθερή αντιεπιληπτική φαρμακευτική θεραπεία. Οι κρίσεις με πτώση περιλάμβαναν: γενικευμένες τονικοκλονικές, δευτεροπαθώς γενικευμένες τονικοκλονικές, τονικές, ατονικές ή τονικές-ατονικές κρίσεις που επιβεβαιώθηκε ότι κατέληγαν σε πτώσεις. Μετά την περίοδο αναφοράς ακολούθησε τυχαιοποίηση σε περίοδο τιτλοποίησης 2 εβδομάδων και επακόλουθη περίοδος συντήρησης 12 εβδομάδων, κατά τις οποίες η δόση της φενφλουραμίνης παρέμεινε σταθερή.

Στο μέρος 1 της μελέτης 4, το 99% των ασθενών λάμβαναν μεταξύ 1 και 4 συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (σε τουλάχιστον 25% των ασθενών) ήταν η κλοβαζάμη (45,2%), η λαμοτριγίνη (33,5%) και το βαλπροϊκό (55,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας στο μέρος 1 της μελέτης 4 ήταν η ποσοστιαία μεταβολή σε σχέση με την τιμή αναφοράς στη συχνότητα των κρίσεων με πτώση ανά 28 ημέρες κατά τη διάρκεια των συνδυασμένων περιόδων τιτλοποίησης και συντήρησης 14 εβδομάδων (δηλαδή, κατά την περίοδο θεραπείας) στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλάμβαναν την αναλογία ασθενών που επιτυγχάνουν $\geq 50\%$ μείωση σε σχέση με την τιμή αναφοράς στη συχνότητα των κρίσεων με πτώση ανά 28 ημέρες για την ομάδα φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και την αναλογία ασθενών που επιτυγχάνουν βελτίωση (ελάχιστη, μεγάλη ή πολύ μεγάλη βελτίωση) στην κλίμακα Γενικής Εντύπωσης Βελτίωσης Κλινικής Κατάστασης (CGI-I), όπως αξιολογείται από τον Κύριο Ερευνητή για την ομάδα φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στο μέρος 1 της μελέτης 4, η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή σε σχέση με την τιμή αναφοράς (μείωση) της συχνότητας των κρίσεων με πτώση ανά 28 ημέρες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την ομάδα της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 6). Παρατηρήθηκε μείωση των κρίσεων με πτώση εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας με φενφλουραμίνη και η επίδραση παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 14 εβδομάδων.

Μεταξύ των ασθενών με ≥ 124 κρίσεις με πτώση ανά 28 ημέρες κατά την περίοδο αναφοράς, η μείωση της DSF ήταν -19,98%, -7,37%, -11,21% για ασθενείς στην ομάδα φενφλουραμίνης των 0,7 mg/kg/ημέρα, των 0,2 mg/kg/ημέρα και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Πίνακας 7. Σύνδρομο Lennox-Gastaut: Αποτελέσματα επιλεγμένων τελικών σημείων του μέρους 1 της μελέτης 4 (Περίοδος συντήρησης)

	Εικονικό φάρμακο (N = 87)	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα (N = 87)
Πρωτεύον τελικό σημείο: Ποσοστιαία μεταβολή της DSF από την BL κατά τη διάρκεια της M		
Συνοπτικά στατιστικά στοιχεία της DSF ^a		
Διάμεση τιμή στην BL	53,00	82,00
Διάμεση τιμή κατά τη διάρκεια της M	47,33	55,73
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή από την BL κατά τη διάρκεια της M	-7,28	-27,16
Μη παραμετρικό μοντέλο ^b		
Τιμή p για τη σύγκριση με το εικονικό φάρμακο	—	0,0018
Εκτίμηση κατά HL για τη διάμεση διαφορά (A-P)		

	Εικονικό φάρμακο (N = 87)	Φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα (N = 87)
Εκτίμηση (Std Err)	—	-20 (5,795)
95% CI	—	-31,61, -8,89
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Ποσοστό ασθενών με $\geq 50\%$ μείωση της DSF από την BL (50% ποσοστό ανταποκρινόμενων) κατά τη διάρκεια της M		
$\geq 50\%$ μείωση της DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Τιμή p για σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ^γ		0,0044
Βασικό δευτερεύον τελικό σημείο: Ποσοστό ασθενών με βελτίωση ^δ στη βαθμολογία του ερευνητή στην κλίμακα CGI-I στο τέλος της M		
Ασθενείς με βαθμολογία 1, 2 ή 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Τιμή p έναντι του εικονικού φαρμάκου ^ε		0,0567

ANCOVA = ανάλυση συνδιακύμανσης, A-P = ομάδα δραστικού φαρμάκου-ομάδα εικονικού φαρμάκου, BL = περίοδος αναφοράς, CGI I = Γενική Εντύπωση Βελτίωσης Κλινικής Κατάστασης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DSF = συχνότητα κρίσεων με πτώση ανά 28 ημέρες, HL = Hodges-Lehmann, Std Err = τυπικό σφάλμα, T+M = Περίοδοι τιτλοποίησης και συντήρησης

- α Οι τιμές BL, T+M και ποσοστιαίας μεταβολής από την BL στην M για τη συχνότητα κρίσεων ανά 28 ημέρες παρουσιάζονται στην αρχική κλίμακα.
- β Τα αποτελέσματα βασίζονται σε μη παραμετρικό μοντέλο ANCOVA με ομάδα θεραπείας (3 επίπεδα) και διαστρωμάτωση βάρους (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) ως παράγοντες, βαθμό συχνότητας κρίσεων στην BL ως συμμεταβλητή και βαθμό ποσοστιαίας μεταβολής της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων από την BL κατά τη διάρκεια θεραπείας (M) ως ανταπόκριση
- γ Βασίζεται σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που περιλάμβανε μια κατηγορική μεταβλητή ανταπόκρισης (επίτευξη μείωσης ποσοστιαίων μονάδων, ναι ή όχι), διαστρωμάτωση ομάδων βάρους (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) και DSF αναφοράς ως συμμεταβλητή.
- δ Ελάχιστη, μεγάλη ή πολύ μεγάλη βελτίωση
- ε Βασίζεται στη δοκιμή Cochran-Mantel-Haenszel η οποία συγκρίνει τη θεραπεία με δραστικό φάρμακο έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά την προσαρμογή για τη διαστρωμάτωση βάρους

Η διάμεση ποσοστιαία μείωση της συχνότητας κρίσεων με πτώση ανά 28 ημέρες σε σχέση με την τιμή αναφοράς για τη χαμηλότερη δόση φενφλουραμίνης (0,2 mg/kg/ημέρα) κατά τη διάρκεια της Περιόδου Συντήρησης δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Διάμεση μεταβολή μεταξύ της ομάδας ασθενών 0,2 και του εικονικού φαρμάκου σε % μεταβολής κατά τη διάρκεια της Περιόδου Συντήρησης σε σχέση με την τιμή αναφοράς -11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

Ο τύπος κρίσης με τη μεγαλύτερη διάμεση ποσοστιαία μεταβολή σε σχέση με την τιμή αναφοράς στην ομάδα της φενφλουραμίνης 0,7 mg/kg/ημέρα σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (-45,7% για τη φενφλουραμίνη 0,7 mg/kg/ημέρα [n=38] έναντι 3,7% για το εικονικό φάρμακο [n=38]).

Οι ασθενείς με Lennox-Gastaut που ολοκλήρωσαν το μέρος 1 της μελέτης 4 θα μπορούσαν να συμμετάσχουν στο μέρος 2, μια ανοικτής επισήμανσης, 53 εβδομάδων, ευέλικτης δόσης μελέτη επέκτασης. Ο πρωτεύων στόχος του μέρους 2 της μελέτης 4 ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και ανεκτικότητας της φενφλουραμίνης σε δόσεις 0,2 mg/kg/ημέρα έως 0,7 mg/kg/ημέρα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φενφλουραμίνη 0,2 mg/kg/ημέρα για 1 μήνα και στη συνέχεια η δόση τιτλοποιήθηκε για βελτιστοποίηση της θεραπείας.

Μεταξύ των 172 ασθενών με LGS που έλαβαν θεραπεία με Fintepla για ≥ 12 μήνες, 46,5% είχαν λάβει μια μέση ημερήσια δόση 0,4 έως <0,6 mg/kg/ημέρα, 33,7% έλαβαν μια μέση ημερήσια δόση $\geq 0,6$ mg/kg/ημέρα, 19,8% έλαβαν μια μέση ημερήσια δόση >0 έως <0,4 mg/kg/ημέρα.

Αναφέρονται δεδομένα για 247 ασθενείς που εντάχθηκαν στο μέρος 2 της μελέτης 4 και έλαβαν φενφλουραμίνη για διάμεση διάρκεια 364 ημερών (εύρος: 19-542 ημέρες). Συνολικά 143 ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τη μελέτη, 19 ασθενείς συνέχιζαν και 85 ασθενείς είχαν αποσυρθεί. Ο πιο συχνός λόγος διακοπής ήταν η έλλειψη αποτελεσματικότητας (55 [22,3%]), ανεπιθύμητο συμβάν (13 [5,3%]) και απόσυρση του/της ασθενούς (13 [5,3%]).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fintepla σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με σύνδρομο Dravet (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της φενφλουραμίνης και της νορφενφλουραμίνης μελετήθηκαν σε υγιή άτομα, σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Dravet και σε παιδιατρικούς και ενήλικους ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut.

Απορρόφηση

Η φενφλουραμίνη έχει χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) που κυμαίνεται από 3 έως 5 ώρες σε σταθερή κατάσταση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της φενφλουραμίνης είναι περίπου 68%-83%. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της φενφλουραμίνης ή της νορφενφλουραμίνης.

Σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} φενφλουραμίνης επιτυγχάνεται ~3 ώρες μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος και ανέρχεται σε 28,6 ng/ml μετά από δόση 0,35 mg/kg και σε 59,3 ng/ml μετά από δόση 0,7 mg/kg φενφλουραμίνης. Η AUC_{inf} ανέρχεται σε 673 ng × h/ml και σε 1660 ng × h/ml μετά από δόσεις 0,35 mg/kg και 0,7 mg/kg, αντίστοιχα. Σε υγιείς εθελοντές, η C_{max} νορφενφλουραμίνης επιτυγχάνεται ~12 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης από του στόματος και ανέρχεται σε 11,7 ng/ml και σε 16,1 ng/ml μετά τη χορήγηση δόσης 0,35 mg/kg ή 0,7 mg/kg, αντίστοιχα. Η AUC_{inf} ανέρχεται σε 798 ng × h/ml και ~ 800 ng × h/ml μετά από χορήγηση δόσεων 0,35 mg/kg και 0,7 mg/kg, αντίστοιχα. Σε υγιείς εθελοντές οι C_{max} και AUC_{inf} της φενφλουραμίνης φαίνεται πως είναι ανάλογες κατά τη χορήγηση δόσεων εύρους από 0,35 έως 0,7 mg/kg. Σε υγιείς εθελοντές οι C_{max} και AUC_{inf} της νορφενφλουραμίνης είναι χαμηλότερες από τις ανάλογες τιμές για δόσεις εύρους από 0,35 έως 0,7 mg/kg. Η αύξηση της AUC_{inf} ήταν κατά 0,5 φορές μεγαλύτερη για τη δόση των 0,7 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 0,35 mg/kg. Η αύξηση της C_{max} ήταν 0,7 φορές μεγαλύτερη για τη δόση των 0,7 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 0,35 mg/kg.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Dravet που ακολούθησαν θεραπεία με φενφλουραμίνη με δόση 0,2 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, η έκθεση σε σταθερή κατάσταση (AUC_{0-24}) ανήλθε σε 371 ng*h/ml για τη φενφλουραμίνη και σε 222 ng*h/ml για τη νορφενφλουραμίνη. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με φενφλουραμίνη με δόση των 0,7 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως με μέγιστη δόση τα 26 mg/ημέρα, η έκθεση σε σταθερή κατάσταση AUC_{0-24} ανήλθε σε 1400 ng*h/ml για τη φενφλουραμίνη και σε 869 ng*h/ml για τη νορφενφλουραμίνη, μετά από δόση 0,7 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως. Η $C_{max,ss}$ ανήλθε σε 68,6 ng/ml για τη φενφλουραμίνη και σε 37,8 ng/ml για τη νορφενφλουραμίνη. Κατά τη συγχορήγηση στιριπεντόλης, η AUC_{0-24} σε σταθερή κατάσταση ανήλθε σε 1030 ng*h/ml για τη φενφλουραμίνη και σε 139 ng*h/ml για τη νορφενφλουραμίνη μετά από δόση 0,2 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη δύο φορές ημερησίως, ενώ η AUC_{0-24} σε σταθερή κατάσταση ανήλθε σε 3240 ng*h/ml για τη φενφλουραμίνη και σε 364 ng*h/ml για τη νορφενφλουραμίνη, κατόπιν χορήγησης δόσης 0,35 mg/kg/ημέρα, δύο φορές ημερησίως.

Στους παιδιατρικούς και ενήλικους ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut που λαμβάνουν Fintepla 0,7 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενο δύο φορές ημερησίως, έως συνολική ημερήσια δόση 26 mg φενφλουραμίνης, η συστηματική έκθεση (C_{max} και AUC_{0-24h}) της φενφλουραμίνης σε σταθερή κατάσταση είναι ελαφρώς χαμηλότερη, κατά μέσο όρο, αλλά δεν θεωρείται σημαντικά διαφορετική απ' ό,τι σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet.

Οι χρόνοι ημιζωής πλάσματος της φενφλουραμίνης και της νορφενφλουραμίνης καταδεικνύουν ότι η σταθερή κατάσταση θα είχε επιτευχθεί σε ποσοστό περίπου 94% σε 4 ημέρες για τη φενφλουραμίνη και σε 5 ημέρες για τη νορφενφλουραμίνη (4 ημιζωές). Σε υγιή άτομα, η αναλογία συσσώρευσης C_{max} είναι κατά 3,7 φορές μεγαλύτερη για τη φενφλουραμίνη και κατά 6,4 φορές μεγαλύτερη για τη νορφενφλουραμίνη ενώ ο δείκτης συσσώρευσης AUC_{0-24} είναι κατά 2,6 φορές μεγαλύτερος για τη φενφλουραμίνη και κατά 3,7 φορές μεγαλύτερος για τη νορφενφλουραμίνη.

Κατανομή

Η φενφλουραμίνη προσδένεται κατά 50% σε ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* και η πρόσδεση αυτή είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις φενφλουραμίνης. Ο γεωμετρικός μέσος όγκος (CV%) κατανομής (V_z/F) της φενφλουραμίνης ανέρχεται σε 11,9 (16,5%) l/kg μετά από του στόματος χορήγηση φενφλουραμίνης σε υγιή άτομα.

Βιομετασχηματισμός

Ποσοστό μεγαλύτερο από το 75% της φενφλουραμίνης μεταβολίζεται σε νορφενφλουραμίνη πριν από την αποβολή της, κυρίως από τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2D6. Η νορφενφλουραμίνη στη συνέχεια απαμινώνεται και οξειδώνεται για να σχηματίσει αδρανείς μεταβολίτες. Ο βαθμός στον οποίο οι αδρανείς αυτοί μεταβολίτες είναι παρόντες στο πλάσμα και τα ούρα δεν είναι γνωστός. Η συμμετοχή ενζύμων πλην των CYP (π.χ. των UGT) στον μεταβολισμό της νορφενφλουραμίνης δεν είναι γνωστή, αλλά σύμφωνα με δεδομένα από τη βιβλιογραφία, η νορφενφλουραμίνη μπορεί να υποστεί γλυκουρονιδίωση σε μεγάλο βαθμό.

Μεταφορείς

Η φενφλουραμίνη και η νορφενφλουραμίνη δεν ήταν *in vitro* υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης, των BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 και MATE2-K.

Αποβολή

Το μεγαλύτερο ποσοστό της χορηγούμενης από του στόματος φενφλουραμίνης (>90%) απεκκρίνεται στα ούρα ως μεταβολίτης, ενώ στα κόπρανα εντοπίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Σε υγιή άτομα, η μέση γεωμετρική (CV%) κάθαρση (CL/F) της φενφλουραμίνης ανέρχεται σε 6,9 l/h (29%) και ο χρόνος ημιζωής σε 20 ώρες, μετά από του στόματος χορηγούμενη φενφλουραμίνη. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής της νορφενφλουραμίνης ανέρχεται σε ~30 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση του γονοτύπου των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στη φαρμακοκινητική της φενφλουραμίνης ή της νορφενφλουραμίνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική αποβολή αποτελεί την κυριότερη οδό απομάκρυνσης της φενφλουραμίνης, ενώ πάνω από το 90% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται στα ούρα ως μητρική ένωση ή ως μεταβολίτες. Σε μια μελέτη για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης φενφλουραμίνης 0,35 mg/kg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (καθοριζόμενη με τροποποίηση της διατροφής σε νεφρική νόσο με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30 ml/min/1,73m²) και σε αντίστοιχους υγιείς εθελοντές, οι C_{max} και AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης αυξήθηκαν κατά 20% και 87%, αντίστοιχα, στη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι αυξήσεις αυτές στις εκθέσεις της φενφλουραμίνης δεν είναι κλινικά σημαντικές. Μικρές και μη σημαντικές αλλαγές στις AUC_{0-t} και C_{max} της νορφενφλουραμίνης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν συνιστάται ρύθμιση της δόσης όταν το Fintepila χορηγείται σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία, ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο βραδύτερης τιτλοποίησης. Εάν αναφερθούν ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής εφάπαξ δόσης φενφλουραμίνης 0,35 mg/kg σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh τάξη A, B, ή C, αντίστοιχα), η AUC_{0-t} της φενφλουραμίνης αυξήθηκε κατά 95% στα άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 113% στα άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 185% στα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με τα αντίστοιχα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι αυξήσεις στη C_{max} της φενφλουραμίνης ποίκιλαν από 19% έως 29% στην ηπατική δυσλειτουργία. Οι συστηματικές εκθέσεις της νορφενφλουραμίνης είτε αυξήθηκαν ελαφρώς έως και 18% (AUC_{0-t}) είτε μειώθηκαν έως και 45% (C_{max}) στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία. Στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η μέση ημίσεια ζωή αποβολής της φενφλουραμίνης στο πλάσμα αυξήθηκε στις 34,5 ώρες, 41,1 ώρες και 54,6 ώρες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 22,8 ώρες στα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η αντίστοιχη μέση ημίσεια ζωή αποβολής της φενφλουραμίνης στο πλάσμα ήταν 54,0 ώρες, 72,5 ώρες και 69,0 ώρες, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις 30,2 ώρες στα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι διαφορές στις εκθέσεις στην ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Η δόση της φενφλουραμίνης θα πρέπει να μειωθεί στους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. [βλέπε παράγραφο 4.2, Δοσολογία και τρόπος χορήγησης για ειδικούς πληθυσμούς]

Η αναδρομική ανάλυση της έκθεσης σε σταθερή κατάσταση στη φενφλουραμίνη και τη νορφενφλουραμίνη στη Μελέτη 2, Κοόρτη 2 (n=12) δεν υπέδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές με απουσία ή παρουσία σταθερών δόσεων σιριπεντόλης σε ασθενείς με σύνδρομο Dravet στις δοκιμές Φάσης 3 οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντες ήπια ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (AST/ALT και BILI ≤ ULN).

Η φενφλουραμίνη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία υπό θεραπεία με σιριπεντόλη.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση του φαρμάκου και η φαρμακοκινητική έκθεση της φενφλουραμίνης και της νορφενφλουραμίνης είναι σταθερές για μεγάλο εύρος BMI (από 12,3 έως 35 kg/m²).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της φενφλουραμίνης και της νορφενφλουραμίνης ήταν σταθερές μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Φυλή

Δεδομένου ότι η αξιολόγηση περιορίστηκε σε μικρό μέγεθος δείγματος μη-λευκών συμμετεχόντων δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των ενζύμων που μεταβολίζουν τη φενφλουραμίνη είναι παρόμοιοι στις διάφορες φυλές και μόνο η συχνότητά τους διαφέρει. Συνεπώς, παρότι η μέση έκθεση μπορεί να διαφέρει ελαφρώς ανάλογα με τη φυλή, το εύρος έκθεσης αναμένεται να είναι παρόμοιο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Σε μια μελέτη σχετικά με τη γαλουχία, χορηγήθηκε από του στόματος, σε αρουραίους, ραδιοσημασμένη δεξφενφλουραμίνη σε δόση 1,2 mg/kg και ελήφθησαν δείγματα πλάσματος και γάλακτος για διάστημα 24 ωρών μετά τη χορήγηση. Τόσο η δεξφενφλουραμίνη όσο και η νορφενφλουραμίνη εντοπίστηκαν στο γάλα 2 ώρες μετά τη χορήγηση τους και τα επίπεδα μειώθηκαν εντός των 24 ωρών. Δεν βρέθηκαν ευρήματα δεξφενφλουραμίνης στο γάλα μετά από 24 ώρες. Μετά από διάστημα 24 ωρών η ποσότητα νορφενφλουραμίνης που εντοπίστηκε ήταν μικρή. Ο λόγος της

ραδιενέργειας γάλακτος/πλάσματος ήταν 9 ± 2 μετά από 2 ώρες και 5 ± 1 μετά από 24 ώρες. Με βάση τη σύγκριση του σωματικού βάρους, η δόση που θα αναλογούσε στον άνθρωπο (0,2 mg/kg δεξφενφλουραμίνης) είναι μικρότερη από τη μέγιστη δόση Fintepla που συνιστάται για τον άνθρωπο.

Αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Η χορήγηση φενφλουραμίνης σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια κατέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα σε δόσεις που είχαν συσχετιστεί με μητρική τοξικότητα.

Σε μια μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους παρατηρήθηκε μείωση του εμβρυικού βάρους και αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωτερικών και σκελετικών δυσμορφιών κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων και σε συσχέτισμό με μητρική τοξικότητα. Η ενδιάμεση δόση, για την οποία δεν βρέθηκαν εμβρυικές ανωμαλίες, σημειώθηκε σε έκθεση πλάσματος (AUC) πενταπλάσια από την παρατηρούμενη έκθεση στον άνθρωπο κατόπιν χορήγησης της μέγιστης συνιστώμενης δόσης Fintepla.

Οι επιδράσεις της φενφλουραμίνης σε μια μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους συμπεριλάμβαναν αυξημένη μετα-εμφυτευματική αποβολή, σε όλες τις δόσεις και παράλληλα με μητρική τοξικότητα από τη φενφλουραμίνη (απώλεια σωματικού βάρους και μειωμένη κατανάλωση τροφής). Παρατηρήθηκαν επιπρόσθετα κλινικά σημεία μυδρίασης, αυξημένου αναπνευστικού ρυθμού και τρόμου. Δεν προσδιορίστηκαν συσχετιζόμενες με την φενφλουραμίνη εξωτερικές, σπλαχνικές ή σκελετικές ανωμαλίες ή διακυμάνσεις. Η έκθεση στο πλάσμα (AUC) στα κουνέλια ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι στον άνθρωπο με τη χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης Fintepla και σχετίστηκε με μητρικές τοξικές δόσεις και μετα-εμφυτευματική αποβολή.

Οι μελέτες εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια κατέδειξαν ότι η φενφλουραμίνη και η νορφενφλουραμίνη διαπερνούν τον πλακούντα. Οι εκθέσεις στο πλάσμα σε έμβρυα αρουραίων ήταν υψηλότερες από ότι στις μητέρες, ενώ στα κουνέλια οι συγκεντρώσεις πλάσματος στις μητέρες και τα έμβρυα ήταν συγκρίσιμες - ωστόσο, οι επιδράσεις σε ανθρώπινα έμβρυα είναι άγνωστες.

Σύμφωνα με μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, η μητρική τοξικότητα συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιγένεια κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων. Με τη χορήγηση ενδιάμεσης δόσης δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στις γενιές F₀ και F₁, με εκθέσεις πλάσματος (AUC) πενταπλάσιες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στον άνθρωπο με τη χορήγηση της μέγιστης συνιστώμενης δόσης Fintepla. Στην πρώτη γενιά απογόνων, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη συνολική αναπαραγωγική λειτουργία.

Στο πλαίσιο μιας μελέτης για τη γονιμότητα και την πρόιμη εμβρυική ανάπτυξη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους in vivo, η φενφλουραμίνη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση αρσενικών αρουραίων. Στους θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκε μείωση του δείκτη γονιμότητας (ο οποίος ορίζεται με βάση την αναλογία των ζευγαρωμάτων που καταλήγουν σε κύηση) ο οποίος εικάζεται ότι σχετίζεται με επιδράσεις στα θηλυκά. Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν λιγότερα ωχρά σώματα, σημαντικά λιγότερες θέσεις εμφύτευσης και υψηλότερα ποσοστά προεμφυτευματικών και μετεμφυτευματικών αποβολών. Μείωση του δείκτη γονιμότητας παρατηρήθηκε σε δόσεις μητρικής τοξικότητας. Η χαμηλή δόση, κατά την οποία δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον δείκτη γονιμότητας, συσχετίστηκε με εκθέσεις στο πλάσμα (AUC) περίπου αντίστοιχες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στον άνθρωπο κατόπιν χορήγησης των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων Fintepla.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 215)

Μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 219)

Σουκραλόζη (E 955)
Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη (E 1525)
Φωσφορικό νάτριο (E 339)
Φωσφορικό δινάτριο (E 339)
Αρωματική ουσία κερασιού σε σκόνη:
Αραβικό κόμμι (E 414)
Γλυκόζη (αραβοσίτου)
Βενζοϊκός αιθυλεστέρας
Φυσικά αρωματικά παρασκευάσματα
Φυσικές αρωματικές ουσίες
Αρωματικές ουσίες
Μαλτοδεξτρίνη (αραβοσίτου)
Θείου διοξειδίο (E 220)
Κάλιο κιτρικό (E 332)
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E 330)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Διάρκεια ζωής μετά το άνοιγμα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 μηνών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Finterpla διατίθεται σε λευκή φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με απαραβίαστο πώμα ασφαλείας για παιδιά συσκευασμένο σε κουτί, προσαρμογέα φιάλης με πίεση από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE) και σύριγγες για χορήγηση από του στόματος από LDPE/πολυστυρένιο και LDPE/HDPE. Η σύριγγα για χορήγηση από του στόματος που συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη χορήγηση των συνταγογραφημένων δόσεων.

Φαρμακοτεχνικές μορφές:

Μία φιάλη που περιέχει 60 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.

Μία φιάλη που περιέχει 120 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.

Μία φιάλη που περιέχει 250 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.

Μία φιάλη που περιέχει 360 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για από του στόματος χορήγηση με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Τοποθέτηση του προσαρμογέα φιάλης:

Κατά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης ο προσαρμογέας φιάλης πρέπει να ωθείται εντός της φιάλης.

Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.

Αφαιρέστε τη συσκευασία του προσαρμογέα φιάλης.

Τοποθετήστε τη φιάλη σε επίπεδη, σταθερή επιφάνεια.

Ανοίξτε τη φιάλη.

Κρατήστε σταθερά τη φιάλη.

Ευθυγραμμίστε τον προσαρμογέα φιάλης με την ανοιχτή κορυφή της φιάλης.

Ωθήστε τον προσαρμογέα της φιάλης μέσα στη φιάλη χρησιμοποιώντας την παλάμη του χεριού σας.

Ο προσαρμογέας φιάλης θα πρέπει να εφαρμόζει καλά στην κορυφή της φιάλης.

Ο προσαρμογέας φιάλης δεν πρέπει να αφαιρείται μετά από κάθε χρήση.

Το πάμα της φιάλης μπορεί να βιδωθεί στη φιάλη ενώ ο προσαρμογέας είναι τοποθετημένος στη θέση του.

Καθαρισμός της σύριγγας:

Διαχωρίστε το έμβολο από τη σύριγγα ώστε να ξεπλύνετε κάθε τμήμα.

Ξεπλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με καθαρό νερό και αφήστε τη να στεγνώσει στον αέρα μετά από κάθε χρήση.

Ξεπλύνετε το εσωτερικό της σύριγγας και το έμβολο.

Η σύριγγα και το έμβολο μπορούν να πλένονται σε πλυντήριο πιάτων.

Μπορείτε να αναρροφήσετε στη σύριγγα καθαρό νερό χρησιμοποιώντας το έμβολο και να το αφαιρέσετε πιέζοντας τη σύριγγα αρκετές φορές ώστε να καθαριστεί.

Τόσο η σύριγγα όσο και το έμβολο θα πρέπει να είναι εντελώς στεγνά πριν από την επόμενη χρήση.

Σωλήνες σίτισης

Το πόσιμο διάλυμα Fintepla είναι συμβατό με τους περισσότερους εντερικούς σωλήνες σίτισης.

Για να ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης, γεμίστε τη δοσομετρική σύριγγα με νερό και ξεπλύνετε τον σωλήνα. Επαναλάβετε 3 φορές.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003
EU/1/20/1491/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Δεκεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Fintepla σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης (CAP), συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και τυχόν άλλων ζητημάτων που αφορούν το πρόγραμμα.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίζει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Fintepla εφαρμόζεται CAP ώστε να αποφευχθεί η εκτός ενδείξεων χρήση για τη διαχείριση του βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς, δεδομένου ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τον συγκεκριμένο πληθυσμό έχει κριθεί αρνητική.

Επιπλέον, το CAP πρέπει να υλοποιηθεί προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι οι συνταγογράφοι ιατροί έχουν ενημερωθεί σχετικά με την ανάγκη περιοδικής καρδιολογικής παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν Fintepla, λόγω του σημαντικού δυνητικού κινδύνου βαλβιδικής καρδιοπάθειας και του σημαντικού ταυτοποιημένου κινδύνου πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίζει ότι, σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Fintepla, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν είναι ενημερωμένοι σχετικά με το CAP και ότι τους έχει παρασχεθεί το εκπαιδευτικό υλικό που αποτελείται από:

- Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ)
- Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας (HCP)

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες υγείας (**Οδηγός HCP**) θα πρέπει να αναφέρει τους παρακάτω κινδύνους:

- Βαλβιδική καρδιοπάθεια (VHD)
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH)
- Εκτός ενδείξεων χρήση για τη διαχείριση του βάρους

Ο οδηγός HCP θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Συνοπτικές πληροφορίες για το ιστορικό πλαίσιο της φενφλουραμίνης και της απόσυρσής της από την κυκλοφορία λόγω κινδύνου πρόκλησης VHD και PAH.
- Έμφαση σχετικά με την ανάγκη αυστηρής τήρησης της τρέχουσας εγκεκριμένης ένδειξης και διασφάλισης της ελεγχόμενης πρόσβασης στο φάρμακο μέσω της επαρκούς ενημέρωσης των γιατρών πριν από τη συνταγογράφηση.
- Ενημέρωση των ιατρών σχετικά με τους όρους του προγράμματος ελεγχόμενης πρόσβασης στο Fintepla (που έχουν συμφωνηθεί σε εθνικό επίπεδο).
- Οδηγίες για την ανίχνευση, την παρακολούθηση ή/και την κατάλληλη διαχείριση της VHD και της PAH που σχετίζονται με τη φενφλουραμίνη.
- Συμβουλές που θα ενθαρρύνουν τους ασθενείς να εγγραφούν/τους φροντιστές να εγγράφουν ασθενείς στο μητρώο για τη χρήση φενφλουραμίνης προκειμένου να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους ασθενείς/ φροντιστές θα πρέπει να αναφέρει τους παρακάτω κινδύνους:

- Βαλβιδική καρδιοπάθεια (VHD)
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (PAH)

Ο οδηγός για τους ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Πληροφορίες σχετικά με τη σημασία της περιοδικής καρδιακής παρακολούθησης (ECHO)
- Εκπαίδευση για την ανίχνευση και κατάλληλη διαχείριση της VHD και της PAH που σχετίζονται με τη φενφλουραμίνη.
- Ενθάρρυνση για τη συμμετοχή στο μητρώο της φενφλουραμίνης προκειμένου να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με τη μακροχρόνια ασφάλεια.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μητρώο Fintepla για τη μακροχρόνια ασφάλεια Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συστήσει ένα μητρώο παρατηρήσεων ώστε να παρέχει δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια της φενφλουραμίνης στη συνήθη πρακτική, εστιάζοντας στον χαρακτηρισμό και την ποσοτικοποίηση του σημαντικού πιθανού κινδύνου για VHD και του σημαντικού ταυτοποιημένου κινδύνου PAH (πρωταρχικός σκοπός), και στην καθυστέρηση της ανάπτυξης (δευτερεύων σκοπός). Επιπλέον, δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα υπερηχοκαρδιογραφικής παρακολούθησης θα συμβάλλουν στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.	Τελική έκθεση: 1 ^ο τρίμηνο του 2034

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fintepla 2,2 mg/ml πόσιμο διάλυμα
φενφλουραμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2,2 mg φενφλουραμίνης. (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: E 215, E 219, Αρωματική ουσία κερασιού (γλυκόζη, E 220).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πόσιμο διάλυμα

Φιάλη των 60 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 120 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 250 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 360 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος της φιάλης __ / __ / ____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1491/001 60 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/002 120 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/003 250 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/004 360 ml πόσιμο διάλυμα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Fintepla

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fintepla 2,2 mg/ml πόσιμο διάλυμα
φενφλουραμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2,2 mg φενφλουραμίνης (ως υδροχλωρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: E 215, E 219, Αρωματική ουσία κερασιού (γλυκόζη, E 220).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

πόσιμο διάλυμα

Φιάλη των 60 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 120 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 250 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος
Φιάλη των 360 ml, προσαρμογέας φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος και δύο σύριγγες των 6 ml για χορήγηση από του στόματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

Ημερομηνία πρώτου ανοίγματος της φιάλης ___ / ___ / _____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1491/001 60 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/002 120 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/003 250 ml πόσιμο διάλυμα
EU/1/20/1491/004 360 ml πόσιμο διάλυμα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fintepla

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Fintepla 2,2 mg/ml πόσιμο διάλυμα φενφλουραμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε οι ίδιοι ή το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε σε εσάς ή στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Fintepla και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Fintepla
3. Πώς να πάρετε το Fintepla
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fintepla
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Fintepla και ποια είναι η χρήση του

Το Fintepla περιέχει τη δραστική ουσία φενφλουραμίνη.

Το Fintepla χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κρίσεων σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω οι οποίοι πάσχουν είτε από έναν τύπο επιληψίας γνωστό ως σύνδρομο Dravet είτε από έναν τύπο γνωστό ως σύνδρομο Lennox-Gastaut. Μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του αριθμού και της σοβαρότητας των κρίσεων.

Ο τρόπος δράσης του Fintepla δεν είναι πλήρως γνωστός. Ωστόσο, εικάζεται ότι δρα αυξάνοντας τη δραστηριότητα στον εγκέφαλο μιας φυσικής ουσίας που ονομάζεται σεροτονίνη και του υποδοχέα σίγμα 1 και, ενδεχομένως με τον τρόπο αυτό να επιτυγχάνει μείωση των κρίσεων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Fintepla

Μην πάρετε το Fintepla σε περίπτωση που:

- εσείς ή το παιδί σας έχετε αλλεργία στη φενφλουραμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα άλλα συστατικά του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εσείς ή το παιδί σας αντιμετωπίζετε κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα όπως «βαλβιδική καρδιοπάθεια» ή «πνευμονική αρτηριακή υπέρταση» (υψηλή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων)
- εσείς ή το παιδί σας έχετε πάρει φάρμακα τα οποία ονομάζονται αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Μην πάρετε το Fintepla εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στη δική σας περίπτωση. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Fintepla.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Fintepla εάν:

- εσείς ή το παιδί σας έχετε γλαύκωμα
- εσείς ή το παιδί σας εκδηλώσατε σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας
- εσείς ή το παιδί σας παίρνετε κάποιο φάρμακο γνωστό ως κυπροεπταδίνη, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αλλεργιών ή ως διεγερτικό της όρεξης.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή το παιδί σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες) πριν πάρετε το Fintepla.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Προτού εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε το Fintepla, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει την καρδιά σας μέσω υπερηχοκαρδιογραφήματος (ECHO). Ο γιατρός θα ελέγξει εάν οι βαλβίδες της καρδιάς λειτουργούν σωστά και ότι η πίεση στην αρτηρία μεταξύ της καρδιάς και των πνευμόνων δεν είναι πολύ υψηλή. Από τη στιγμή που εσείς ή το παιδί σας ξεκινήσετε να παίρνετε το Fintepla, θα υποβάλλεστε σε υπερηχοκαρδιογράφημα κάθε 6 μήνες κατά τα πρώτα 2 χρόνια και, στη συνέχεια, μία φορά ετησίως. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το Fintepla, εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να υποβληθείτε σε υπερηχοκαρδιογράφημα 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Ο γιατρός σας θα πρέπει επίσης να ελέγχει το βάρος σας πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς το Fintepla μπορεί να σας προκαλέσει απώλεια βάρους.

«Σύνδρομο σεροτονίνης»

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Fintepla στην περίπτωση που εσείς ή το παιδί σας παίρνετε φάρμακα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλό σας, διότι η λήψη των φαρμάκων αυτών ταυτόχρονα με το Fintepla ενδεχομένως να προκαλέσει σύνδρομο σεροτονίνης, μια πάθηση η οποία είναι απειλητική για τη ζωή. Στα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα σεροτονίνης συμπεριλαμβάνονται:

- οι «τριπτάνες» (όπως η σουματριπτάνη) – χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ημικρανίας
- τα φάρμακα MAOI – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- τα φάρμακα SSRI ή SNRI – χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους.

Σας επιστούμε την προσοχή στο ενδεχόμενο εμφάνισης σημείων συνδρόμου σεροτονίνης, τα οποία περιλαμβάνουν:

- διέγερση, παραισθήσεις (αν βλέπετε πράγματα που δεν υπάρχουν) ή λιποθυμία
- καρδιολογικά και κυκλοφορικά προβλήματα, όπως ταχυκαρδία, αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης, υψηλή θερμοκρασία σώματος, εφίδρωση
- μυϊκοί σπασμοί και έλλειψη συγχρονισμού
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία και διάρροια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλα φάρμακα και Fintepla

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, διότι το Fintepla ενδεχομένως να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα ενδεχομένως να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Fintepla.

Το Fintepla μπορεί να προκαλέσει σε εσάς ή το παιδί σας υπνηλία. Ενδεχομένως εσείς ή το παιδί σας να νιώσετε ακόμη εντονότερη υπνηλία εάν παράλληλα με το Fintepla παίρνετε και άλλα φάρμακα, όπως αντικαταθλιπτικά ή καταναλώνετε αλκοόλ.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε:

- στιριπεντόλη, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης του Fintepla
- «τριπτάνες», φάρμακα MAOI, SNRI ή SSRI – βλ. παραπάνω στην παράγραφο «Σύνδρομο σεροτονίνης»
- καρβαμαζεπίνη, πριμιδόνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή άλλα βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη και εφαιβιρένζη, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί αύξηση της δόσης του Fintepla.

Επίσης μιλήστε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας καπνίζετε, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί αύξηση της δόσης του Fintepla.

Κύηση και θηλασμός

Εάν εσείς ή το παιδί σας είστε έγκυος, νομίζετε ότι εσείς ή το παιδί σας μπορεί να είστε έγκυος ή εσείς ή το παιδί σας σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί ή θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μιλήστε στον γιατρό σας σχετικά με την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων ή εάν εσείς ή το παιδί σας ασχολείστε με δραστηριότητες όπως την ποδηλασία ή άλλα αθλήματα, διότι εσείς ή το παιδί σας μπορεί να νιώσετε υπνηλία αφού πάρετε το φάρμακο αυτό.

Το Fintepla περιέχει αιθυλ-υδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 215) και μεθυλ-υδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 219)

Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανόν με καθυστέρηση).

Το Fintepla περιέχει θείου διοξείδιο (E 220)

Μπορεί σπάνια να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο.

Το Fintepla περιέχει γλυκόζη

Μπορεί να είναι επιβλαβές για τα δόντια.

Αν ο γιατρός σας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Fintepla περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 12 ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Fintepla

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τους.

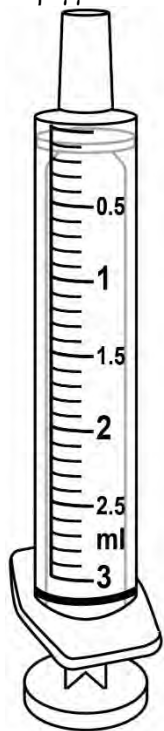
Πόσο φάρμακο να πάρετε

- Θα σας πουν πόσα ml πρέπει να πάρετε σε κάθε δόση.
- Πάρτε το φάρμακο δύο φορές τη μέρα.
- Ο γιατρός σας θα ξεκινήσει τη δική σας αγωγή ή του παιδιού σας με χαμηλή δόση. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, ανάλογα με το πόσο αποτελεσματικό είναι το φάρμακο και την επίδραση που έχει σε εσάς ή το παιδί σας.
- Η μέγιστη ποσότητα που μπορείτε να πάρετε είναι 6 ml δύο φορές ημερησίως.
- Αν παίρνετε στιριπεντόλη, η μέγιστη ποσότητα που μπορείτε να πάρετε είναι 4 ml δύο φορές ημερησίως.
- Μην πάρετε μεγαλύτερη από τη συνταγογραφημένη δόση, καθώς μπορεί να σας προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες.

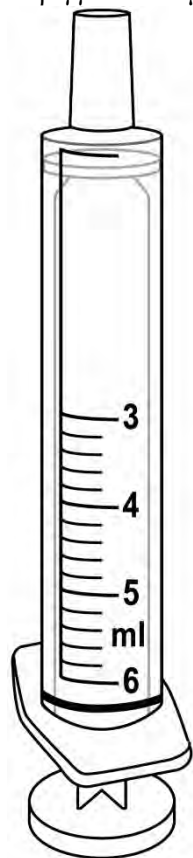
Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Πάρτε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Πάρτε το φάρμακο μαζί με το φαγητό ή μεταξύ των γευμάτων.
- Το πόσιμο διάλυμα Finterpla είναι συμβατό με κετογονική διαίτα.
- Το φάρμακο είναι υγρό. Χρησιμοποιήστε τις σύριγγες για χορήγηση από του στόματος για να μετρήσετε τη δόση, όπως περιγράφεται παρακάτω.
- Χρησιμοποιήστε την πράσινη σύριγγα των 3 ml για δόσεις έως 3,0 ml.
- Χρησιμοποιήστε τη μοβ σύριγγα των 6 ml για δόσεις από 3,2 ml έως 6,0 ml.
- Το πόσιμο διάλυμα Finterpla είναι συμβατό με τους περισσότερους εντερικούς σωλήνες σίτισης.
- Για να ξεπλύνετε τον σωλήνα σίτισης, γεμίστε τη δοσομετρική σύριγγα με νερό και ξεπλύνετε τον σωλήνα. Επαναλάβετε 3 φορές.

Σύριγγα 3 ml - πράσινη



Σύριγγα 6 ml - μοβ





Σημειώστε πάνω στο κουτί την ημερομηνία που ανοίξατε τη φιάλη για πρώτη φορά.

Την πρώτη φορά που θα χρησιμοποιήσετε τη φιάλη θα πρέπει να εφαρμόσετε τον προσαρμογέα. Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να εφαρμόσετε τον προσαρμογέα.

Τοποθέτηση του προσαρμογέα φιάλης:

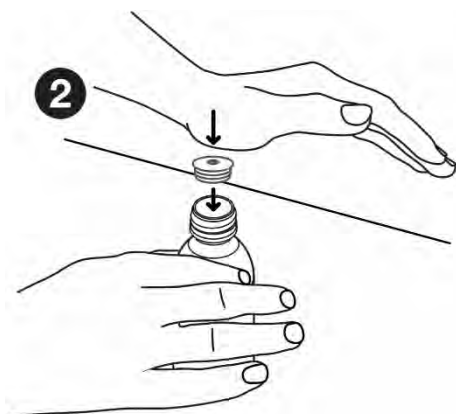
Κατά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης ο προσαρμογέας φιάλης πρέπει να ωθείται εντός της φιάλης.

Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.

Αφαιρέστε τον προσαρμογέα φιάλης από τη συσκευασία του.

Τοποθετήστε τη φιάλη σε επίπεδη, σταθερή επιφάνεια.

Ανοίξτε τη φιάλη.



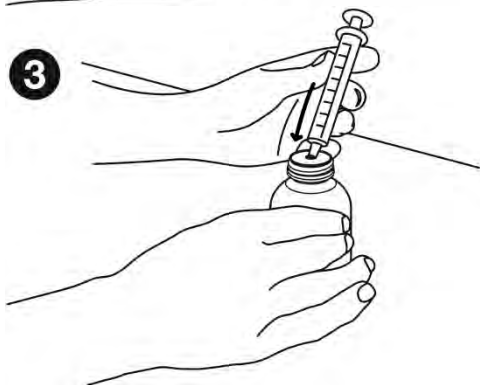
Κρατήστε σταθερά τη φιάλη.

Ευθυγραμμίστε τον προσαρμογέα φιάλης με την ανοιχτή κορυφή της φιάλης.

Πιέστε τον προσαρμογέα φιάλης στη φιάλη με την παλάμη σας έως ότου ο προσαρμογέας εφαρμόσει καλά στην κορυφή της φιάλης.

Αφήστε τον προσαρμογέα μέσα στη φιάλη μετά τη χρήση του φαρμάκου.

Βιδώστε το καπάκι στη φιάλη αφήνοντας τον προσαρμογέα μέσα στη φιάλη.

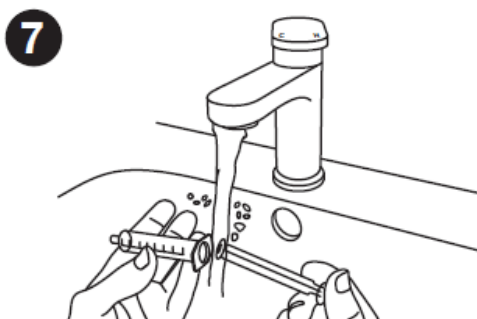
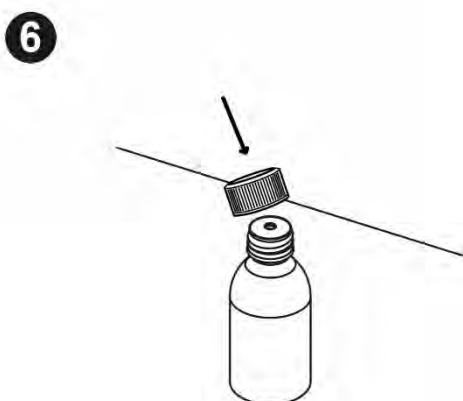
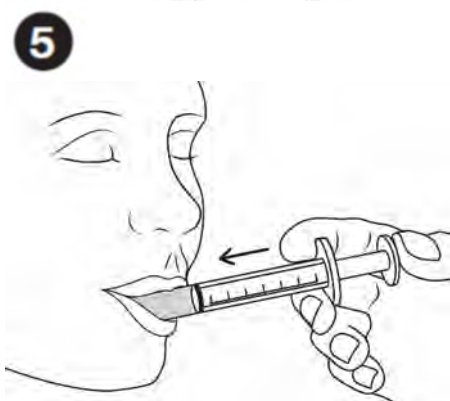
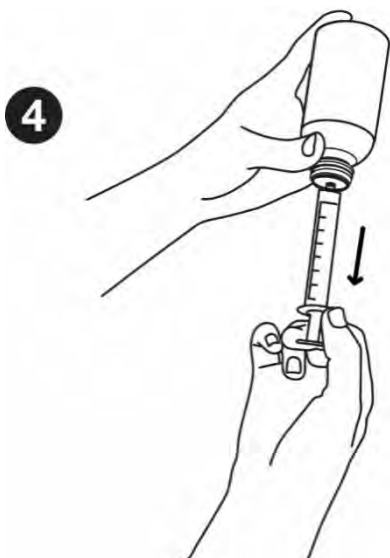


Λήψη του φαρμάκου:

Προτού μετρήσετε τη δόση, βεβαιωθείτε ότι το έμβολο έχει εισέλθει καλά στο εσωτερικό της σύριγγας.

Κρατήστε τη φιάλη με το φάρμακο σταθερά σε μια σκληρή, επίπεδη επιφάνεια.

Πιέστε την άκρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στον προσαρμογέα φιάλης μέχρι τέλους.



Κρατήστε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος και τη φιάλη ενωμένες και αναποδογυρίστε τες.

Τραβήξτε αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση.

Κρατήστε τη σύριγγα και τη φιάλη ενωμένες και γυρίστε τες ξανά σε όρθια θέση.

Κρατώντας σταθερά τη φιάλη, τραβήξτε απαλά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιάλης.

Τοποθετήστε την άκρη της σύριγγας για χορήγηση από του στόματος στο εσωτερικό της παρειάς του ασθενούς.

Πιέστε απαλά το έμβολο μέχρι τέλους. Στην άκρη της σύριγγας θα παραμείνει ένας μικρός όγκος. Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μην εκτοξεύετε με δύναμη το φάρμακο στον λάρυγγα διότι υπάρχει κίνδυνος πνιγμού.

Τοποθετήστε ξανά το καπάκι στη φιάλη και βιδώστε το πλήρως.

Να αφήνετε πάντοτε τον προσαρμογέα τοποθετημένο στη φιάλη.

Καθαρισμός της σύριγγας:

Ξεπλύνετε τη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος με καθαρό νερό και αφήστε τη να στεγνώσει στον αέρα μετά από κάθε χρήση. Ξεπλύνετε το εσωτερικό της σύριγγας και το έμβολο.

Μπορείτε να αναρροφήσετε στη σύριγγα καθαρό νερό χρησιμοποιώντας το έμβολο και να το αφαιρέσετε πιέζοντας τη σύριγγα αρκετές φορές ώστε να καθαριστεί.

Μπορείτε να διαχωρίσετε το έμβολο από τη σύριγγα ώστε να ξεπλύνετε κάθε τμήμα.

Είναι ασφαλές να πλένετε τη σύριγγα και το έμβολο στο πλυντήριο πιάτων.

Τόσο η σύριγγα όσο και το έμβολο θα πρέπει να είναι εντελώς στεγνά πριν από την επόμενη χρήση.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Fintepla από την κανονική

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας. Ενδέχεται να εμφανιστούν οι ακόλουθες ενέργειες: διέγερση, υπνηλία ή σύγχυση, εξάψεις ή αίσθημα καύσου, ρίγος και εφίδρωση.

Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Fintepla

- Πάρτε το αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν εσείς ή το παιδί σας σταματήσετε να παίρνετε το Fintepla

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Fintepla χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, θα ζητήσει από εσάς ή το παιδί σας να μειώσετε σταδιακά την δόση που παίρνετε κάθε μέρα. Η σταδιακή μείωση της δόσης θα ελαττώσει τον κίνδυνο κρίσεων και status epilepticus.

Έξι μήνες μετά την τελευταία δόση του Fintepla, εσείς ή το παιδί σας θα χρειαστεί να υποβληθείτε σε υπερηχοκαρδιογράφημα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σύνδρομο Dravet

Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- μειωμένη όρεξη
- υπνηλία
- διάρροια
- υψηλή θερμοκρασία
- αίσθημα κόπωσης, υπνηλίας ή αδυναμίας
- χαμηλότερη γλυκόζη αίματος
- μη φυσιολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- βρογχίτιδα
- μη φυσιολογική συμπεριφορά
- γρήγορες αλλαγές διάθεσης
- επιθετικότητα
- διέγερση
- αϋπνία
- τρέμουλο των χεριών, των βραχιόνων ή των ποδιών
- πρόβλημα με τον συντονισμό των κινήσεων, τη βάρδιση και την ισορροπία
- μειωμένος μυϊκός τόνος
- κρίσεις
- κρίσεις μεγάλης διάρκειας (status epilepticus)
- λήθαργος
- απώλεια βάρους
- δυσκοιλιότητα
- υπερέκκριση σιέλου

- προλακτίνη αίματος αυξημένη

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- υψηλή αρτηριακή πίεση στις αρτηρίες των πνευμόνων (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Σύνδρομο Lennox-Gastaut

Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- έμετος
- λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- αίσθημα κόπωσης, υπνηλίας ή αδυναμίας
- υπνηλία
- απώλεια όρεξης

Συχνές: ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- επιθετικότητα
- δυσκοιλιότητα
- υπερέκκριση σιέλου
- βρογχίτιδα
- γρίπη
- πνευμονία
- πτώση
- απώλεια βάρους
- κρίσεις
- κρίσεις μεγάλης διάρκειας (status epilepticus)
- λήθαργος
- τρέμουλο των χεριών, των βραχιόνων ή των ποδιών
- προλακτίνη αίματος αυξημένη

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε κάποια από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Fintepla

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μην ψύχετε ή καταψύχετε.
- Χρησιμοποιήστε εντός 3 μηνών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.
- Ξεπλένετε τη σύριγγα μετά από κάθε χρήση.
- Αν η σύριγγα χαθεί ή καταστραφεί ή αν δεν μπορείτε να διαβάσετε τις δοσολογικές ενδείξεις που αναγράφονται στη σύριγγα, χρησιμοποιήστε μια άλλη σύριγγα από αυτές που παρέχονται στη συσκευασία ή μιλήστε στον φαρμακοποιό σας.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Fintepla

Η δραστική ουσία είναι η φενφλουραμίνη. Κάθε ml περιέχει 2,2 mg φενφλουραμίνης (ως υδροχλωρική φενφλουραμίνη).

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Αιθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 215)
- Μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E 219)
- Σουκραλόζη (E 955)
- Υδροξυαιθυλοκυτταρίνη (E 1525)
- Φωσφορικό νάτριο (E 339)
- Φωσφορικό δινάτριο (E 339)
- Αρωματική ουσία κερασιού σε σκόνη:
 - Αραβικό κόμμι (E 414)
 - Γλυκόζη (αραβοσίτου)
 - Βενζοϊκός αιθυλεστέρας
 - Φυσικά αρωματικά παρασκευάσματα
 - Φυσικές αρωματικές ουσίες
 - Αρωματικές ουσίες
 - Μαλτοδεξτρίνη (αραβοσίτου)
 - Θείου διοξειδίο (E 220)
- Κάλιο κιτρικό (E 332)
- Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (E 330)
- Ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Fintepla και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το πόσιμο διάλυμα Fintepla διατίθεται ως διαυγές, άχρωμο, ελαφρώς παχύρευστο υγρό με γεύση κερασιού.
- Το διάλυμα διατίθεται σε λευκή φιάλη με απαραβίαστο πώμα ασφαλείας για παιδιά.
- Κάθε κουτί περιέχει είτε:
 - Μία φιάλη που περιέχει 60 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.
 - Μία φιάλη που περιέχει 120 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.
 - Μία φιάλη που περιέχει 250 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για χορήγηση από του στόματος με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.
 - Μία φιάλη που περιέχει 360 ml πόσιμου διαλύματος, έναν προσαρμογέα φιάλης, δύο σύριγγες των 3 ml για από του στόματος χορήγηση με διαβαθμίσεις 0,1 ml και δύο σύριγγες των 6 ml με διαβαθμίσεις 0,2 ml.
- Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη φενφλουραμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Δεδομένου του γνωστού κινδύνου εμφάνισης βαλβιδικής καρδιακής νόσου / πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (VHD/PAH) σε υψηλότερες δόσεις φενφλουραμίνης που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν για τη θεραπεία της παχυσαρκίας ενηλίκων, το πρώτο πιθανό περιστατικό πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε παιδί που έλαβε θεραπεία με χαμηλότερες δόσεις φενφλουραμίνης (10,12 mg/ημέρα) για το σύνδρομο Dravet (περιστατικό αναφοράς) είναι ιδιαίτερα σημαντικό. Η VHD/PAH αντιπροσωπεύει πολύ σημαντικούς πιθανούς κινδύνους της φενφλουραμίνης για τη θεραπεία του συνδρόμου Dravet (DS) και του συνδρόμου Lennox-Gastaut (LGS). Λαμβάνοντας υπόψη τη σεροτονεργική διέγερση του ιστού της καρδιακής βαλβίδας ως εύλογο μηχανισμό δράσης και τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ VHD/PAH και υψηλότερων δόσεων φενφλουραμίνης που χρησιμοποιούνται ως κατασταλτικό της όρεξης, η PRAC θεωρεί ότι αυτό το μεμονωμένο περιστατικό δικαιολογεί την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να παρέχει στους κλινικούς ιατρούς τα πιο επικαιροποιημένα στοιχεία σχετικά με αυτόν τον σημαντικό κίνδυνο. Οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν φενφλουραμίνη θα πρέπει να τροποποιούνται αναλόγως.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων 18 αναφορών επιθετικότητας/θυμού μετά την κυκλοφορία με θετική αποπρόκληση και 19 αναφορών μετά την κυκλοφορία με εύλογη καθυστέρηση έναρξης, είναι τουλάχιστον πιθανή η αιτιώδης σχέση μεταξύ φενφλουραμίνης και επιθετικότητας. Η «επιθετικότητα» προστέθηκε πρόσφατα στον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) για το DS (τροποποίηση EMEA/H/C/003933/II/018). Ο ΚΑΚ προτείνει να προστεθεί η «επιθετικότητα» στον πίνακα ADR για το LGS με συχνότητα μη γνωστή. Ωστόσο, δεδομένου ότι αναφέρθηκε επιθετικότητα σε ποσοστό 1,1% σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με φενφλουραμίνη σε κλινικές δοκιμές, θα πρέπει να καταταχθεί στην κατηγορία συχνότητας «συχνές».

Έχοντας εξετάσει τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφωνεί με το σύνολο των πορισμάτων και τους λόγους σύστασης της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φενφλουραμίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φενφλουραμίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.