KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FİNTEPLA 2,2 mg/mL oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL çözeltide:
Fenfluramin 2,2 mg (2,5 mg fenfluramin hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Dekstroz (mısır nişastası)	0,627 mg/mL
Sodyum etil para-hidroksibenzoat (E 215)	0,23 mg/mL
Sodyum metil para-hidroksibenzoat (E 219)	2,3 mg/mL
Sülfür dioksit (E 220)	0,000009 mg/mL
Monosodyum fosfat (E 339), Disodyum fosfat (E 339)	≤ 0,05 mg/mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

pH değeri 5 olan berrak, renksiz, hafif viskoz sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FİNTEPLA, 2 yaş ve üzeri hastalarda Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerin tedavisinde, diğer anti-epileptik ilaçlara ek tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

FİNTEPLA tedavisi, epilepsi tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve yönetilmelidir.

FİNTEPLA, Fintepla kontrollü erişim programına göre reçete edilir ve dağıtılır (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

2 yaş ve üzeri çocuklar ve erişkinler

Tablo 1. Dravet sendromu (DS) ve Lennox-Gastaut sendromu (LGS) için önerilen doz

	Eşlik eden stiripentol **olmadan***		Eşlik eden stiripentol **ile birlikte (yalnızca DS hastalarında)**	
	Vücut ağırlığına göre doz[++]	**Önerilen maksimum günlük doz**	**Vücut ağırlığına göre doz**[++]	**Önerilen maksimum günlük doz**
0. gün (Başlangıç dozu)[+]	Günde iki kez 0,1 mg/kg	26 mg (Günde iki kez 13 mg, yani günde iki kez 6,0 mL)	Günde iki kez 0,1 mg/kg	17 mg (Günde iki kez 8,6 mg, yani günde iki kez 4,0 mL)
7. gün	Günde iki kez 0,2 mg/kg		İdame dozu Günde iki kez 0,2 mg/kg	
14. gün**	Günde iki kez 0,35 mg/kg		Uygulanabilir değil	

*Eşlik eden stiripentol tedavisi almayan ve daha hızlı titrasyon gerektiren hastalar için, doz her 4 günde bir artırılabilir.

[+] Dravet Sendromu olan hastalarda, gerekli görülmesi halinde doz, klinik yanıta bağlı olarak önerilen maksimum doza kadar artırılabilir.

[**]Lennox-Gastaut Sendromu olan hastalarda doz, tolere edildiği ölçüde önerilen idame dozuna (örn. 14. Gün) kadar artırılmalıdır.

[++]Önerilen maksimum doza kadar doz hacmini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmalıdır:

Vücut ağırlığı (kg) × Vücut ağırlığına göre doz (mg/kg) ÷ 2,2 mg/mL = **günde iki kez** alınacak mL doz

Hesaplanan doz, standart yuvarlama kurallarına uygun olarak, her zaman en yakın derecelendirme işaretine yukarıya veya aşağıya yuvarlanmalıdır. Örneğin, 2,15 mL doza ihtiyacı olan bir hastada, 3 mL'lik enjektör yalnızca 2,1 mL veya 2,2 mL uygulayabildiğinden, uygulanan hacmin 2,2 mL'ye yukarı yuvarlanması gerekmektedir. Benzer şekilde, 1,13 mL'lik bir hacmin, uygulanan hacim olarak 1,1 mL'ye aşağı yuvarlanması gerekmektedir.
3,15 mL doza ihtiyacı olan bir hastada, 6 mL'lik enjektör yalnızca 3,0 mL veya 3,2 mL uygulayabildiğinden, uygulanan hacmin 3,2 mL'ye yukarı yuvarlanması gerekmektedir. Benzer şekilde, 4,25 mL'lik bir hacmin, uygulanan hacim olarak 4,2 mL'ye aşağı yuvarlanması gerekmektedir.

Hesaplanan doz 3 mL veya daha düşük ise, yeşil baskılı 3 mL'lik enjektör kullanılmalıdır (0,1 mL derecelendirme işaretleri ile).
Hesaplanan doz 3 mL'den yüksek ise, mor baskılı 6 mL'lik enjektör kullanılmalıdır (0,2 mL derecelendirme işaretleri ile).

Aşağıdaki tablo yalnızca hesaplanan doz hacminin kontrolü amacıyla kullanılmalıdır. Tablo 2, spesifik doz hacminin hesaplanması gerekliliğinin **yerine geçmez**.

Tablo 2. Hesaplama kontrolü için mL cinsinden doz hacimleri aralığı

	Eşlik eden STP olmadan doz*			**Eşlik eden STP <u>ile birlikte doz</u>****	
Vücut ağırlığı kategorisi	**Başlangıç dozu**	**Gün 7-13**	**14. gün ve sonrası**	**Başlangıç dozu**	**7. gün ve sonrası**
	Günde iki kez 0,1 mg/kg	Günde iki kez 0,2 mg/kg	Günde iki kez 0,35 mg/kg	Günde iki kez 0,1 mg/kg	Günde iki kez 0,2 mg/kg
3-5 kg	0,1-0,2 mL	0,3-0,5 mL	0.5-0.8 mL	0,1-0,2 mL	0,3-0,5 mL
5-7 kg	0,2-0,3 mL	0,5-0,6 mL	0.8-1.1 mL	0,2-0,3 mL	0,5-0,6 mL
7-10 kg	0,3-0,5 mL	0,6-0,9 mL	1.1-1.6 mL	0,3-0,5 mL	0,6-0,9 mL
10-15 kg	0,5-0,7 mL	0,9-1,4 mL	1.6-2.4 mL	0,5-0,7 mL	0,9-1,4 mL
15-20 kg	0,7-0,9 mL	1,4-1,8 mL	2.4-3.2 mL	0,7-0,9 mL	1,4-1,8 mL
20-30 kg	0,9-1,4 mL	1,8-2,7 mL	3.2-4.8 mL	0,9-1,4 mL	1,8-2,7 mL
30-38 kg	1,4-1,7 mL	2,7-3,4 mL	4.8-6 mL (maksimum doz)	1,4-1,7 mL	2,7-3,4 mL
38-43 kg	1,7-2 mL	3,4-4 mL	6 mL (maksimum doz)	1,7-2 mL	3,4-4 mL (maksimum doz)
43-55 kg	2-2,5 mL	4-5 mL	6 mL (maksimum doz)	2-2,5 mL	4 mL (maksimum doz)
55-65 kg	2,5-3 mL	5-6 mL (maksimum doz)	6 mL (maksimum doz)	2,5-3 mL	4 mL (maksimum doz)
65-86 kg	3-4 mL	6 mL (maksimum doz)	6 mL (maksimum doz)	3-4 mL (maksimum doz)	4 mL (maksimum doz)
86-130 kg	4-6 mL (maksimum doz)	6 mL (maksimum doz)	6 mL (maksimum doz)	4 mL (maksimum doz)	4 mL (maksimum doz)

* Eşlik eden STP olmadan: Maksimum doz olan günde iki kez 13 mg, günde iki kez 6 mL'ye karşılık gelmektedir.
** Eşlik eden STP ile birlikte: Maksimum doz olan günde iki kez 8,6 mg, günde iki kez 4 mL'ye karşılık gelmektedir.

Tedavinin kesilmesi

Tedavi kesilirken doz kademeli olarak azaltılmalıdır. Nöbet sıklığında artış ve status epileptikus riskini en aza indirmek için mümkün olduğunca tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Fenfluramin ile tedavinin son dozundan 3-6 ay sonra son bir ekokardiyogram çekilmelidir.

Uygulama şekli:

FİNTEPLA oral yoldan uygulanmalıdır.
FİNTEPLA aç ya da tok karnına alınabilir.

FİNTEPLA piyasada bulunan gastrik ve nazogastrik beslenme tüpleri ile geçimlidir (bkz. Bölüm 6.6).
FİNTEPLA çok sınırlı miktarda sindirilebilir karbonhidrat içerir ve ketojenik diyet ile uyumludur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara uygulandığında genellikle FİNTEPLA için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir, ancak daha yavaş bir titrasyon düşünülebilir. Advers reaksiyonlar rapor edilirse, dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.2).

FİNTEPLA son evre böbrek hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır. Fenfluramin veya aktif metaboliti olan norfenfluraminin diyaliz edilebilir olup olmadığı bilinmemektedir.

Böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda stiripentol ile birlikte FİNTEPLA kullanımına ilişkin spesifik klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle stiripentol ile tedavi edilen böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda FİNTEPLA kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Genel olarak, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara (Child-Pugh Sınıf A ve B) stiripentol ile eş zamanlı uygulanmadığında FİNTEPLA için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Eşzamanlı stiripentol almayan şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C), maksimum doz günde iki kez 0,2 mg/kg ve maksimum toplam günlük doz 17 mg'dır.

Hafif karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda stiripentol ile eş zamanlı FİNTEPLA kullanımına ilişkin sınırlı klinik veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha yavaş bir titrasyon düşünülebilir. Advers reaksiyonlar rapor edilirse dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.2).

Orta ve şiddetli karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda stiripentol ile birlikte FİNTEPLA kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle stiripentol ile tedavi edilen orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda FİNTEPLA kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın altındaki çocuklarda FİNTEPLA'nın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

FİNTEPLA'nın yaşlı hastalarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

FİNTEPLA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Aort veya mitral kalp kapak hastalığı.
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon.
- Serotonin sendromu riskinde artış nedeniyle monoamin oksidaz inhibitörlerinin uygulanmasından sonraki 14 gün içinde.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aort veya mitral kalp kapak hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon
Fenfluramin, Dravet sendromu veya Lennox-Gastaut sendromu nedeniyle tedavi edilen hastalarda kalp kapak hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, ekokardiyografik izlem yapılmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce, tedavi öncesi bir başlangıç değeri elde etmek (bkz. Bölüm 4.3) ve önceden var olan herhangi bir kalp kapak hastalığı veya pulmoner hipertansiyonu dışlamak için hastaların bir ekokardiyografisi çekilmelidir.

İlk 2 yıl boyunca her 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir ekokardiyografi takibi yapılmalıdır. Herhangi bir nedenden dolayı tedavi kesildiğinde, fenfluramin ile tedavinin son dozundan 3-6 ay sonra son bir ekokardiyografi çekilmelidir.

Bir ekokardiyogram patolojik valvüler değişiklikler gösterirse, anormalliğin kalıcı olup olmadığını değerlendirmek için daha erken bir zaman diliminde bir takip ekokardiyografisi düşünülmelidir. Ekokardiyogramda patolojik anormallikler gözlenirse, reçeteyi yazan hekim, bakım veren kişi ve kardiyolog ile birlikte fenfluramin tedavisine devam etmenin yarar ve riskinin değerlendirilmesi önerilir.

Tedavi aort veya mitral kalp kapak hastalığı nedeniyle durdurulursa, aortik veya mitral kalp kapak hastalığının tedavisi için yerel tedavi rehberlerine uygun olarak uygun izleme ve takip yapılmalıdır.

Eğer, ekokardiyogram bulguları pulmoner arteriyel hipertansiyonu işaret ediyorsa, bu bulguları doğrulamak için mümkün olan en kısa sürede bir tekrar ekokardiyografi çekilmelidir ve sonrasında 3 ay içinde bulguları konfirme etmek için tekrar çekilmelidir. Ekokardiyogram bulgusunun Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) kılavuzlarına göre "orta derece olasılık" olarak tanımlanan artan pulmoner arteriyel hipertansiyon olasılığını işaret ettiği doğrulanırsa, reçeteyi yazan hekim, bakım veren kişi ve kardiyolog tarafından FİNTEPLA tedavisine devam edilmesine ilişkin bir yarar-risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Ekokardiyogram bulgusu, teyit edildikten sonra, ESC ve ERS kılavuzlarında tanımlandığı şekilde pulmoner arteriyel hipertansiyon olasılığının yüksek olduğunu gösteriyorsa, fenfluramin tedavisinin durdurulması önerilir.

İştah azalması ve kilo kaybı
Fenfluramin iştah azalmasına ve kilo kaybına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Fenfluramin, stiripentol gibi diğer anti-epileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında iştah azalması üzerinde aditif bir etki oluşabilir. Kilo kaybı dozla ilişkili görünmektedir. Hastaların çoğu tedaviye

devam ederken zaman içinde tekrar kilo almaya başlar. Hastanın kilosu izlenmelidir. Anoreksiya nervoza veya bulimia nervoza gibi yeme bozukluğu öyküsü olan hastalarda fenfluramin ile tedaviye başlamadan önce bir yarar risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

FİNTEPLA kontrollü erişim programı
Obez hastalarda kilo yönetiminde endikasyon dışı kullanımı önlemek ve FİNTEPLA kullanan hastalarda periyodik kardiyak izleme ihtiyacı konusunda, FİNTEPLA reçeteleyen hekimlerin bilgilendirildiğini doğrulamak için bir kontrollü erişim programı oluşturulmuştur.

Somnolans
Fenfluramin somnolansa neden olabilir.

Alkol dahil diğer merkezi sinir sistemi depresanları fenfluraminin somnolans etkisini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.7).

İntihar düşüncesi ve davranışı
Çeşitli endikasyonlarda anti-epileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Fenfluramin içermeyen anti-epileptik ilaçlarla yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmaların bir meta-analizi intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler fenfluramin için artan bir risk olasılığını dışlamamaktadır. İntihar düşüncesi ve davranışı belirtileri ortaya çıkarsa, hastalara ve bakım veren kişilere tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Serotonin sendromu
Diğer serotonerjik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, özellikle diğer serotonerjik tıbbi ürünlerin (SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik antidepresanlar veya triptanlar dahil); MAOI'ler gibi serotonin metabolizmasını bozan tıbbi ürünlerin; veya serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilen antipsikotiklerin eş zamanlı kullanımında fenfluramin tedavisi ile potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olan serotonin sendromu ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Serotonin sendromu semptomları, mental durum değişikliklerini (örn. ajitasyon, halüsinasyonlar, koma), otonomik dengesizlikleri (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromüsküler anormallikler (örn. hiperrefleksi, koordinasyon bozukluğu) ve/veya gastrointestinal semptomları (örn. bulantı, kusma, ishal) içerebilir.

Serotonerjik sistemleri etkileyebilecek fenfluramin ve diğer serotonerjik tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi klinik olarak gerekliyse, özellikle tedavinin başlatılması ve doz artırımı sırasında hastanın dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi tavsiye edilir. Eğer serotonin sendromundan şüpheleniliyorsa, FİNTEPLA ve/veya diğer serotonerjik tıbbi ürünlerle tedavinin dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir.

Artan nöbet sıklığı
Fenfluramin tedavisi sırasında nöbet sıklığında klinik olarak anlamlı bir artış meydana gelebilir; bu durumda yarar-risk değerlendirmesi olumsuzsa, fenfluramin ve/veya eş zamanlı kullanılan anti-epileptik ilaçların dozunda ayarlama yapılması veya fenfluraminin kesilmesi gerekebilir.

Siproheptadin
Siproheptadin güçlü bir serotonin reseptör antagonistidir ve bu nedenle fenfluraminin etkinliğini azaltabilir. Fenfluramin tedavisine siproheptadin eklenirse, hastalar nöbetlerin kötüleşmesi açısından izlenmelidir. Siproheptadin kullanan bir hastada fenfluramin tedavisine başlanırsa fenfluraminin etkililiği azalabilir.

Glokom
Fenfluramin midriyazise neden olabilir ve açı kapanması glokomunu hızlandırabilir. Görme keskinliğinde akut azalma olan hastalarda tedavi kesilmelidir. Oküler ağrı varsa ve başka bir neden belirlenemiyorsa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

CYP1A2 ve CYP2B6 indükleyicilerinin etkisi
Güçlü CYP1A2 indükleyicileri veya CYP2B6 indükleyicileri ile birlikte uygulama, fenfluramin plazma konsantrasyonlarını düşürecektir; bu da fenfluraminin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). Güçlü bir CYP1A2 veya CYP2B6 indükleyicisinin fenfluramin ile birlikte uygulanması gerekirse, hasta etkililiğin azalması açısından izlenmelidir ve maksimum günlük dozun iki katını (52 mg/gün) aşmamak kaydıyla fenfluramin dozunun artırılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2). Fenfluramin ile idame tedavisi boyunca güçlü bir CYP1A2 veya CYP2B6 indükleyicisi kesilirse, fenfluramin dozunun kademeli olarak indükleyiciye başlamadan önce uygulanan doza düşürülmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP1A2 veya CYP2D6 inhibitörlerinin etkisi
Güçlü bir CYP1A2 veya CYP2D6 inhibitörü ile eşzamanlı tedavinin başlatılması daha yüksek maruziyete neden olabilir ve bu nedenle advers olaylar izlenmelidir ve bazı hastalarda doz azaltılması gerekebilir.

Sağlıklı gönüllülerde tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun kararlı durumda fluvoksamin (güçlü bir CYP1A2 inhibitörü) ile birlikte uygulanması (günde bir kez 50 mg), tek başına uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-t} değerini 2,1 kat ve C_{max} değerini 1,2 kat artırmış ve norfenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,3 kat ve C_{max} değerini 1,4 kat düşürmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun kararlı durumda paroksetin (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) ile birlikte uygulanması (günde bir kez 30 mg), tek başına uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,8 kat ve C_{max} değerini 1,1 kat artırmış ve norfenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,2 kat ve C_{max} değerini 1,3 kat düşürmüştür.

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilen sodyum etil para-hidroksibenzoat (E 215) ve sodyum metil para-hidroksibenzoat (E 219) içerir.

Ayrıca nadir olarak şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına ve bronkospazma neden olabilen sülfür dioksit (E 220) içerir.

Nadir glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.
Bu tıbbi ürün her 12 mL'lik maksimum günlük dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.
Bu tıbbi ürün dişler için zararlı olabilen glukoz (dekstroz) ihtiva eder.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile farmakodinamik etkileşimler, agreve merkezi sinir sistemi depresyonu riskini artırır. Bu tür depresanlara örnek olarak diğer serotonerjik tıbbi ürünler (SSRI'lar, SNRI'lar, trisiklik antidepresanlar veya triptanlar dahil); MAOI'ler gibi serotonin metabolizmasını bozan tıbbi ürünler veya serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilen antipsikotikler verilebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

Klinik çalışmalar

Kararlı durumda stiripentol artı klobazam ve/veya valproatın fenfluramin üzerine etkisi
Faz 3 çalışmalarında kararlı durumda, günde iki kez 0,2 mg/kg (0,4 mg/kg/gün), maksimum 17 mg/gün fenfluraminin, stiripentol artı klobazam ve/veya valproattan oluşan standart bir anti-epileptik ilaç rejimi ile birlikte uygulanması, günde iki kez 0,35 mg/kg (0,7 mg/kg/gün), maksimum 26 mg/gün, stiripentol içermeyen fenfluramin ile karşılaştırıldığında fenfluraminin AUC_{0-24} değerinde %130 artış ve norfenfluramin AUC_{0-24} değerinde %60 azalmaya neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Kararlı durumda kannabidiolün fenfluramin üzerindeki etkisi
Tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun tekrarlanan kannabidiol dozlarıyla birlikte uygulanması, tek başına uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-INF} değerini %59 ve C_{max} değerini %10 artırmış ve norfenfluraminin AUC_{0-INF} değerini %22 ve C_{max} değerini %33 düşürmüştür.

Tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun tekrarlanan kannabidiol dozlarıyla birlikte uygulanması, tek başına kannabidiol ile karşılaştırıldığında kannabidiolün farmakokinetiğini etkilememiştir. Fenfluramin, kannabidiol ile birlikte uygulandığında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Rifampisinin (güçlü bir CYP3A ve 2C19 indükleyicisi ve orta derecede bir CYP1A2, 2B6, 2C8 ve 2C9 indükleyicisi) veya güçlü CYP1A2 veya CYP2B6 indükleyicilerinin etkisi
Rifampisin, fenfluramin ve norfenfluramini metabolize eden birçok CYP enzimini indükler. Sağlıklı gönüllülerde tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun kararlı durumda rifampisin ile birlikte uygulanması (günde bir kez 600 mg), tek başına uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-t} değerini %58 ve C_{max} değerini %40 düşürürken ve norfenfluraminin AUC_{0-t} değerini %50 düşürmüş ve C_{max} değerini %13 artırmıştır. Rifampisin veya güçlü bir CYP1A2 veya CYP2B6 indükleyicisi ile birlikte uygulandığında fenfluramin dozunda bir artış gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP1A2 veya CYP2D6 inhibitörlerinin etkisi
Sağlıklı gönüllülerde tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun kararlı durumda fluvoksamin (güçlü bir CYP1A2 inhibitörü) (günde bir kez 50 mg) ile birlikte uygulanması, tek başına uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-t} değerini 2,1 kat ve C_{max} değerini 1,2 kat artırırken norfenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,3 kat ve C_{max} değerini 1,4 kat düşürmüştür.
Sağlıklı gönüllülerde tek bir 0,35 mg/kg fenfluramin dozunun kararlı durumda paroksetin (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) (günde bir kez 30 mg) ile birlikte uygulanması, tek başına

uygulanan fenfluramine kıyasla fenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,8 kat ve C_{max} değerini 1,1 kat artırırken norfenfluraminin AUC_{0-t} değerini 1,2 kat ve C_{max} değerini 1,3 kat düşürmüştür.

İn vitro çalışmalar

Fenfluraminin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi
Tek bir 0,7 mg/kg fenfluramin dozunun, tek bir stiripentol, klobazam ve valproik asit kombinasyon dozuyla birlikte uygulanması, tek başına stiripentol, klobazam ve valproik asit kombinasyonuna kıyasla stiripentolün farmakokinetiğini, klobazamın veya N-desmetil-metaboliti norklobazamın farmakokinetiğini veya valproik asidin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Fenfluraminin CYP2D6 substratları üzerindeki etkisi
İn vitro çalışmalar fenfluraminin CYP2D6'yı inhibe edebileceğini göstermektedir. Fenfluraminin birlikte uygulanması ile kararlı durum desipramin konsantrasyonlarının yaklaşık 2 kat arttığı bildirilmiştir. Fenfluraminin CYP2D6 substratları ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Fenfluraminin CYP2B6 ve CYP3A4 substratları üzerindeki etkisi
İn vitro çalışmalar fenfluraminin CYP2B6'yı ve intestinal CYP3A4'ü indükleyebileceğini göstermektedir. Fenfluraminin CYP2B6 substratları veya CYP3A4 substratları ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Fenfluraminin MATE1 substratları üzerindeki etkisi
İn vitro çalışmalar norfenfluraminin (majör ve farmakolojik olarak aktif metabolit) klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda MATE1'i inhibe edebileceğini göstermektedir. Fenfluraminin MATE1 substratları ile birlikte uygulanması plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Sınırlı sayıda (300'den az gebelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, fenfluraminin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, paternal veya maternal toksisite yokluğunda üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Önlem amaçlı olarak, hamilelik boyunca FİNTEPLA kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi
Fenfluraminin/metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.
Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik veriler fenfluraminin/metabolitlerinin sütle atıldığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Süt emen çocuklarda bir risk oluşturduğu göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya FİNTEPLA tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Fenfluraminin 104 mg/günlük klinik dozlara kadar insan fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi kaydedilmemiştir. Ancak hayvan çalışmaları fenfluraminin kadın fertilitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FİNTEPLA, somnolans ve yorgunluğa neden olabileceğinden araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta derecede etkiye sahiptir. Hastalara, yeteneklerini olumsuz etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için yeterli deneyim kazanana kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar iştah azalması (%31,9), yorgunluk (%17,6), diyare (%16,7) ve somnolans (%15) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetimden sonra fenfluramin ile bildirilen advers reaksiyonlar aşağıdaki tablolarda Sistem Organ Sınıfına ve sıklıklarına göre listelenmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 3: Advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Bronşit	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması		
Psikiyatrik hastalıklar		Anormal davranışlar Agresyon Ajitasyon	İrritabilite

		Uykusuzluk Duygudurum değişiklikleri	
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans	Ataksi Hipotoni Letarji Nöbet Status epileptikus Tremor	Serotonin sendromu
Kardiyak hastalıklar			Kalp kapak hastalığı
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar			Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	İshal	Kabızlık Aşırı tükürük salgısı Kusma	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk		
Araştırmalar		Kilo kaybı Kan glukoz seviyesinde azalma Kan prolaktin seviyesinde artış	

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonların tanımlanması:

İştah azalması ve kilo kaybı
Fenfluramin iştah azalmasına ve kilo kaybına neden olabilir. Dravet sendromlu çocuk ve genç yetişkinlerde yapılan kontrollü çalışmalarda, plasebo kullanan hastaların %7,6'sına kıyasla fenfluramin ile tedavi edilen hastaların %34,7'sinde iştah azalması advers reaksiyonu görülmüş ve plasebo kullanan hastaların %0,8'ine kıyasla fenfluramin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %7,4'ünde kilo kaybı olmuştur. Lennox-Gastaut sendromlu çocuklar ve yetişkinlerle yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, plasebo alan hastaların %15,3'üne kıyasla fenfluramin alan hastaların %28,8'inde iştah azalması advers reaksiyonu görülmüş ve plasebo alan hastaların %3,1'ine kıyasla fenfluramin alan hastaların yaklaşık %8,1'inde kilo kaybı olmuştur. İştah ve kilodaki azalmalar dozla ilişkili görünmektedir. Hastaların çoğu fenfluramin tedavisine devam ederken zaman içinde kilo almaya devam etmiştir.

Status epileptikus ve nöbetler (Epilepsi, Küme tipi nöbet, Nöbette değişiklik)
Dravet sendromu faz 3 klinik çalışmalarında, gözlenen status epileptikus sıklığı plasebo grubunda %1,5 ve kombine fenfluramin grubunda %5,1 olmuştur. Lennox-Gastaut sendromu faz 3 klinik çalışmasında, gözlenen status epileptikus sıklığı plasebo grubunda %1 ve fenfluramin grubunda %1,5 olmuştur. Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu faz 3 klinik çalışmalarında status epileptikus nedeniyle ilacı bırakan hasta olmamıştır.

Dravet sendromlu hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda plasebo alan hastalara (%10,6) kıyasla fenfluramin ile tedavi edilen hastalarda (%6,9) daha az nöbet bildirilmiştir. Ancak çalışma ilacıyla ilişkili olduğu değerlendirilen nöbetler plasebo alan hastaların %1,5'ine kıyasla fenfluraminle tedavi edilen hastaların %3,7'sinde olmak üzere plaseboya kıyasla fenfluraminle tedavi edilen hastalarda daha yaygın olarak bildirilmiştir. Lennox-Gastaut sendromu

çalışmasında, fenfluramin ile tedavi edilen hastalarda (%9,1) ve plasebo kullanan hastalarda (%9,2) benzer sıklıkta nöbetler rapor edilmiştir. Ancak çalışma ilacıyla ilişkili olduğu değerlendirilen nöbetler plasebo alan hastaların %1'ine kıyasla fenfluraminle tedavi edilen hastaların %6,1'inde olmak üzere plaseboya kıyasla fenfluraminle tedavi edilen hastalarda daha yaygın olarak bildirilmiştir.

Lennox-Gastaut sendromu faz 3 çalışmasında tedaviye başladıktan sonra nöbet olaylarının başlangıç ortalama gün sayısı kombine fenfluramin grubunda 44,4 gün, plasebo grubunda 36,6 gün olmuştur.

Ekokardiyografik güvenlilik değerlendirmeleri
Dravet sendromu veLennox-Gastaut sendromu için yürütülen klinik çalışmalarda kalp kapak hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ekokardiyografi yoluyla değerlendirilmiştir. Her iki endikasyon için tamamlanan klinik çalışmalarda hiçbir hastada kalp kapak hastalığı veya pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişmemiştir. Havuzlanmış çift kör Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu klinik çalışmalarından elde edilen eser ve hafif mitral yetmezlik ile eser aort yetmeliği yüzdeleri aşağıda gösterilmektedir. Bunlar, ESC/EACTS (Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Kardiyo-torasik Cerrahi Derneği) kılavuzları tarafından patolojik olmayan bulgular olarak tanımlanmaktadır. Eser mitral veya aort yetmezliğinin görüldüğü durumlarda sonuçlar genellikle geçici olmuştur.

- Eser mitral yetmezlik:
  - Kombine fenfluramin grubu: %18,6 (77/414)
  - Plasebo: %13,9 (32/230)
- Hafif mitral yetmezlik:
  - Kombine fenfluramin grubu: %0,7 (3/414)
  - Plasebo: %0 (0/230)
- Eser aort yetmezlik:
  - Kombine fenfluramin grubu: %2,4 (10/414)
  - Plasebo: %0,9 (2/230)

Buna rağmen, Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu için fenfluramin ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı bildirilmiştir. En az bir vakada, tedavinin kesilmesini takiben pulmoner arteriyel hipertansiyonun düzeldiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Letarji, somnolans ve yorgunluk (yorgunluk/asteni/halsizlik/aktivitede azalma gruplaması)
Dravet sendromlu deneklerde yapılan kontrollü çalışmalarda, fenfluramin tedavi gruplarının tümünde letarji %9,7 oranında yaygın olarak bildirilirken, somnolans ve yorgunluk sırasıyla %13,9 ve %19 oranında çok yaygın olarak bildirilmiştir. Lennox-Gastaut sendromu kontrollü çalışmasında, fenfluramin tedavi grubunda letarji deneklerin %4,5'inde yaygın olarak bildirilmiştir. Yorgunluk ve somnolans sırasıyla %16,2 ve %16,2 oranında çok yaygın olarak bildirilmiştir. Letarji, somnolans ve yorgunluk/asteni advers reaksiyonlarının çoğu fenfluramin ile tedavinin ilk 2 haftasında bildirilmiş ve hafif veya orta şiddette olmuştur. Letarji, somnolans ve yorgunluk/asteni nedeniyle tedavi nadiren kesilmiş ve çoğu vakada bu advers reaksiyonlar devam eden tedavi ile düzelmiş veya iyileşmiştir. Dravet sendromu kontrollü çalışmalarda, fenfluramin tedavi gruplarındaki deneklerin sırasıyla %0,5'i ve %1,4'ü letarji ve somnolans nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Lennox-Gastaut sendromu çalışma 4'te, fenfluramin tedavi grubundaki deneklerin %1,5'i somnolans nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Gastrointestinal hastalıklar
Çocuklarda ve genç yetişkinlerde yapılan Faz 3 Lennox-Gastaut sendromu kontrollü çalışmasında, 14 haftalık titrasyon ve idame dönemlerinde plasebo grubuna kıyasla (sırasıyla %4,1 ve %6,1) tüm fenfluramin gruplarında daha sık diyare (%13,1) ve kusma (%10,6) gözlenmiştir. Çalışma 4'te kombine fenfluramin gruplarında ishalin başlamasına kadar geçen ortalama süre 25,4 gün iken, plasebo grubunda bu süre 46 gün olmuştur; kombine fenfluramin gruplarında kusmanın başlamasına kadar geçen ortalama süre 36,7 gün olurken plasebo grubunda 38,2 gün olmuştur.

Açık etiketli çalışma yolu ile yapılan Lennox-Gastaut sendromu kontrollü çalışmasında, ishal ve kabızlık yüksek doz gruplarında daha sık gözlenmiştir. Diyare başlangıcına kadar geçen ortalama süre >0 - <0,4 mg/kg/gün, 0,4 - <0,6 mg/kg/gün ve ≥0,6 mg/kg/gün ortalama günlük doz gruplarında sırasıyla 215,7 gün, 95,2 gün ve 79,6 gün olurken, kabızlık başlangıcına kadar geçen ortalama süre >0 - <0,4 mg/kg/gün, 0,4 - <0,6 mg/kg/gün ve ≥0,6 mg/kg/gün ortalama günlük doz gruplarında sırasıyla 113 gün, 173,7 gün ve 140,1 gün olmuştur.

İshal ve kabızlık için bildirilen tüm olaylar hafif veya orta şiddette olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Fenfluraminin doz aşımının klinik etkileri ve yönetimi ile ilgili sadece sınırlı veri rapor edilmiştir. Klinik çalışma programına dahil edilenlerden çok daha yüksek fenfluramin dozlarında ajitasyon, sersemlik, konfüzyon, kızarma, tremor (veya titreme), ateş, terleme, karın ağrısı, hiperventilasyon ve reaktif olmayan genişlemiş göz bebekleri bildirilmiştir.

Hayati fonksiyonlar yakından izlenmeli ve konvülsiyonlar, aritmiler veya solunum güçlükleri durumunda destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: antiepileptikler, diğer antiepileptikler
ATC kodu: N03AX26

Etki mekanizması

Fenfluramin serotonin salımını ve serotonin salımı yoluyla birden fazla 5-HT reseptör alt tipini uyaran bir ajandır. Fenfluramin, 5-HT1D, 5-HT2A ve 5-HT2C reseptörleri dahil olmak üzere beyindeki spesifik serotonin reseptörlerinde bir agonist olarak hareket ederek ve ayrıca sigma-1 reseptörü üzerinde etki göstererek nöbetleri azaltabilir. Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunda fenfluraminin kesin etki şekli bilinmemektedir.

Klinik etkililik

Dravet sendromu

Dravet sendromlu çocuklar ve genç erişkinler
Dravet sendromlu çocuklarda ve genç erişkinlerde fenfluraminin etkililiği üç randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (1501, 1502, 1504) değerlendirilmiştir.

Çalışma 1 (n=119) ve Çalışma 3 (n=143), ZX008-1501 ve ZX008-1502 olmak üzere iki özdeş çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya kaydedilen ilk 119 hastanın (Çalışma 1) ve daha sonra kaydedilen toplam 143 hastanın (Çalışma 3) prospektif, birleştirilmiş analizleridir. Çalışma 1501 ve Çalışma 1502 paralel olarak yürütülmüş ve tasarımları aynıdır: 6 haftalık bir başlangıç periyodunu takiben 2 haftalık bir titrasyon periyodu ve toplam 14 haftalık tedavi için 12 haftalık idame periyodundan oluşan 3 kollu, çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü çalışmalardan oluşmaktadır. Eşzamanlı stiripentol alan hastalar bu çalışmalara dahil edilmemiştir. Uygun hastalar 1:1:1 oranında iki fenfluramin dozundan birine (0,7 mg/kg/gün veya 0,2 mg/kg/gün, maksimum 26 mg/gün) veya plaseboya randomize edilmiştir. Kaydedilen hastaların ortalama (standart sapma) yaşı Çalışma 1'de 9 (4,7) yıl ve Çalışma 3'te 9,3 (4,7) yıl olup yaş aralığı 2 ila 18 olmuştur. Hastaların çoğu (Çalışma 1'de %73,9 ve Çalışma 3'te %74,6) ≥6 yaşında olmuştur. Çalışmalara kaydedilen tüm hastalar, vagal sinir uyarımı ve/veya ketojenik diyet ile ya da olmadan, en sık kullanılan eş zamanlı anti-epileptik ilaçlar (toplamda ≥%25) valproat, klobazam, topiramat ve levetirasetam olmak üzere en az bir anti-epileptik ilaçla yeterli şekilde kontrol altına alınamamıştır.

Tablo 4. Dravet sendromu: İdame Periyodunda Çalışma 1 ve Çalışma 3 için birincil ve seçilmiş ikincil etkililik sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlar

	Çalışma 1			**Çalışma 3**		
	Plasebo	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/gün**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/gün**	**Plasebo**	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/gün**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/gün**
İdame periyodunda Konvülsif Nöbet Sıklığı						
Başlangıçta Konvülsif Nöbet Sıklığı, N Medyan (28 günde bir) (min, max)	40 31,4 (3,3, 147,3)	39 17,5 (4,8, 623,5)	40 21,2 (4,9, 127,0)	48 12,7 (4,0, 229,3)	46 18,0 (4,0, 1464,0)	48 13,0 (2,7, 2700,7)
Devam periyodunun sonunda Konvülsif Nöbet Sıklığı. N, Medyan (min, max)	39 25,7 (3,6, 204,7)	39 17,1 (0,0, 194,3)	40 4,9 (0, 105,5)	48 10,6 (1,0, 139,0)	46 7,6 (0,0, 2006,8)	48 3,2 (0,0, 3651,7)
Plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre ayarlanmış ortalama aylık Konvülsif Nöbet Sıklığında azalma	-	%36,7 p=0,016	%67,3 p<0,001	-	%49,3 p< 0,0001	%65,7 p< 0,0001

İdame periyodunda konvülsif nöbetlerde azalma %'si						
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%50 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim	4 (%10,3)	17 (%43,6) ES[1]=%33,3 RR[2]: 4,25	29 (%72,5) ES=%62,2 RR: 7,07	4 (%8,3)	21 (%45,7) ES=%37,3 RR: 5,48	33 (%68,8) ES=%60,4 RR: 8,25
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%75 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim	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
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%100 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim	0 (%0)	6 (%15,4) ES=%15,4	6 (%15,0) ES=%15,0	0 (%0)	1 (%2,2)	10 (%20,8)
Titrasyon + İdame periyodunda en uzun nöbetsiz aralık						
Nöbetsiz geçen en uzun aralık (medyan)	9,5 gün	15 gün p=0,035	25 gün p<0,001	10 gün	18,5 gün p=0,0002	30 gün p<0,0001

[1]Aktif-Plasebo oranı olarak hesaplanan etki büyüklüğü (ES) (risk farkı); [2]RR: Nispi Risk
*49 hasta kaydedildi ve yalnızca 48'ine tedavi uygulandı

Çalışma 2 (daha önce 1504 olarak bilinen) (N=87) 2 kollu, çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü bir çalışma olup 6 haftalık bir başlangıç dönemini takiben 3 haftalık bir titrasyon dönemi ve toplam 15 haftalık tedavi için 12 haftalık bir idame periyodundan oluşmuştur. Uygun hastalar, 1:1 oranında stiripentol (artı klobazam ve/veya valproat) ve muhtemelen diğer anti-epileptik ilaçlardan oluşan stabil standart tedavi rejimlerine eklenen 0,4 mg/kg/gün fenfluramin (maksimum 17 mg/gün) veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma 2'ye kaydedilen hastaların ortalama (standart sapma) yaşı 9,1 (4,8) yıl olup yaş aralığı 2 ila 19 olmuştur. Hastaların çoğu ≥6 yaşında (%72,4) ve az bir kısmı <6 yaşında (%27,6), erkek (%57,5) ve bildirildiği yerlerde beyaz (%59,8) olmuştur. Kaydedilen tüm denekler, vagal sinir uyarımı ve/veya ketojenik diyet ile veya olmadan stiripentol içeren en az bir anti-epileptik ilaçla yeterli şekilde kontrol altına alınamamıştır. Plasebo ve 0,4 mg/kg/gün fenfluramin gruplarında 28 gündeki ortalama konvülsif nöbet sıklığı sırasıyla 10,7 ve 14, olmuştur.

Tablo 5. Dravet sendromu: İdame Periyodunda Çalışma 2 (daha önce çalışma ZX008-1504 olarak bilinen) için birincil ve seçilmiş ikincil etkililik sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlar

	Çalışma 2	
	Plasebo + stiripentol	**Fenfluramin 0,4 mg/kg/gün + stiripentol**
İdame periyodunda Konvülsif Nöbet Sıklığı		
N Başlangıç. **Medyan (min, max)**	44 10,7 (2,7, 162,7)	43 14,3 (2,7, 213,3)
N İdame periyodunun sonu. **Medyan (min, max)**	44 11,4 (0,7, 169,3)	42 3,9 (0,0, 518,0)

Plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıca göre ayarlanmış ortalama aylık konvülsif nöbet sıklığında azalma	-	%54,9 p<0,001
İdame periyodunda konvülsif nöbetlerde azalma %'si		
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%50 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim	4 (%9,1)	23 (%54,8) ES=45,7 RR: 6,02
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%75 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim	2 (%4,5)	17 (%40,5) ES=%36 RR: 8,9
Aylık konvülsif nöbetlerde ≥%100 azalma olan hasta sayısı (%) - başlangıçtan itibaren değişim **Etkinin büyüklüğü**[1]	0 (%0)	2 (%4,8) ES=%4,8
Titrasyon + İdame periyodunda en uzun nöbetsiz aralık		
Nöbetsiz geçen en uzun aralık (medyan)	13 gün	22 gün p=0,004

[1] Aktif-Plasebo oranı olarak hesaplanana etki büyüklüğü (ES) (risk farkı); RR: Nispi Risk

Erişkinler
Çalışma 1, Çalışma 2 ve Çalışma 3'teki Dravet sendromu popülasyon ağırlıklı olarak pediyatrik hastalardan oluşmuş ve 18-19 yaşlarında sadece 11 yetişkin hasta olmuş (%3,2) ve bu nedenle yetişkin Dravet sendromu popülasyonunda sınırlı etkililik ve güvenlilik verileri elde edilmiştir.

Açık etiketli veriler
Çalışma 1, Çalışma 2 ve Çalışma 3'te katılan Dravet sendromlu hastalar açık etiketli bir uzatma çalışmasına (Çalışma 5) katılabilmiştir. Açık etiketli uzatma çalışmasının (OLE) ana amacı, 0,2 ila 0,7 mg/kg/gün dozlarında fenfluraminin uzun süreli güvenliliğini; bu sayede tedaviyi optimize etmek için titre edilebilecek fenfluramin dozunu belirlemek olmuştur. Veriler, açık etiketli çalışmaya katılan ve 3 yıla kadar (medyan tedavi süresi: 824 gün; aralık: 7-1280) fenfluramin alan 374 hasta için rapor edilmiştir.
Tüm OLE tedavi periyodu boyunca konvülsif nöbet sıklığında başlangıç değerine göre medyan yüzdelik değişim - %66,81 (p<0,001) olarak gözlemlendi. Çalışmaya katılan 375 kişiden, %12,8'i etkililik eksikliği, %2,9'u advers olaylar, %5,3'ü doktor veya aile isteği nedeniyle çalışmayı bıraktı.

Lennox-Gastaut sendromu

Lennox-Gastaut sendromlu çocuklar ve erişkinler
2 ila 35 yaş arası hastalarda Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerin tedavisinde fenfluraminin etkililiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma 4, Kısım 1). Kısım 1, bağımsız olarak analiz edilen 2 kohort içerir; Kohort A ve Kohort B. Kohort A, birincil analiz grubudur ve Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'dan denekler içerir; Kohort B ise Japonya'dan denekler içerir.

Çalışma 4 Bölüm 1 Kohort A
Çalışma 4, Kısım 1, Kohort A´da, 0,7 mg/kg/gün (N=87) ve 0,2 mg/kg/gün (N=89) fenfluramin dozu (günde maksimum 26 mg doza kadar) plasebo ile karşılaştırmıştır (N=87). Hastalarda Lennox-Gastaut sendromu tanısı konmuş ve vagal sinir uyarımı ve/veya ketojenik diyet ile veya olmadan en az bir anti-epileptik ilaçla yeterli şekilde kontrol altına alınamamıştır. Çalışmanın 4 haftalık bir başlangıç periyodu olmuş ve bu süre zarfında hastaların stabil anti-epileptik ilaç tedavisi alırken en az 8 düşme nöbeti geçirmeleri gerekmiştir. Düşme nöbetleri; jeneralize tonik-klonik, sekonder jeneralize tonik-klonik, tonik, atonik veya tonik-atonik nöbetleri içermiştir. Başlangıç periyodunu 2 haftalık bir titrasyon dönemine randomizasyon ve ardından fenfluramin dozunun sabit kaldığı 12 haftalık bir idame dönemi izlemiştir.

Çalışma 4 Kısım 1'de hastaların %99'u 1 ila 4 arasında eş zamanlı anti-epileptik ilaç kullanmıştır. En sık kullanılan eş zamanlı anti-epileptik ilaçlar (hastaların en az %25'inde) klobazam (%45,2), lamotrijin (%33,5) ve valproat (%55,9) olmuştur.

Çalışma 4 Kısım 1'deki birincil etkililik sonlanım noktası, 14 haftalık titrasyon ve idame periyodları (yani tedavi dönemi) boyunca 28 günde, plasebo grubuna kıyasla 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubunda düşme nöbeti sıklığında başlangıca göre % değişim olmuştur. Temel ikincil sonlanım noktaları, plasebo grubuna kıyasla 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubunda 28 günde düşme nöbeti sıklığında başlangıca göre ≥%50 azalma sağlayan hastaların oranını ve plasebo grubuna kıyasla 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubu için baş araştırmacı tarafından değerlendirilen Klinik Global İzlenim- İyileşme (CGI-I) değerinde iyileşme (minimal, çok veya çok fazla iyileşme) sağlayan hastaların oranını içermiştir.

Çalışma 4 Kısım 1'de, 28 günde düşme nöbetlerinin sıklığında başlangıca göre medyan % değişim (azalma) plasebo grubuna kıyasla 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubu için anlamlı derecede daha yüksek olmuştur (Tablo 6). Fenfluramin ile tedaviye başladıktan sonraki 2 hafta içinde düşme nöbetlerinde bir azalma gözlenmiş ve etki 14 haftalık tedavi süresi boyunca tutarlı kalmıştır.

Başlangıçta 28 günde ≥124 düşme nöbeti geçiren bireyler arasında, 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubu, 0,2 mg/kg/gün grubu ve plasebo grubundaki bireyler için DSF'de azalma sırasıyla -%19,98, -%7,37, -%11,21 olmuştur.

Tablo 6 Lennox-Gastaut sendromu: Çalışma 4 Kısım 1 Kohort A idame periyodu boyunca birincil ve seçilmiş ikincil etkililik sonlanım noktaları

	Çalışma 4 Kısım 1 Kohort A	
	Plasebo (N = 87)	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/gün (N = 87)**
İdame periyodu boyunca DSF'de BL'ye göre medyan % değişim		
DSF özet istatistik[a]		
Başlangıçtaki medyan	53	82
İdame periyodu boyunca medyan	47,33	55,73
İdame periyodu boyunca başlangıca göre medyan % değişim	-7,28	-27,16
Parametrik olmayan model[b]		
Plasebo ile karşılaştırma için p-değeri	-	0,0018
Medyan fark (A-P) için HL tahmini		
Estimat (Standart hata)	-	-20 (5,795)

%95 CI	-	-31,61, -8,89
İdame periyodu boyunca DSF'de BL'ye göre medyan ≥% 50 değişim gösteren hastaların oranı (%50 yanıt verenlerin oranı)		
DSF'de ≥% 50 azalma, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Plasebo ile karşılaştırma için p-değeri[c]		0,0044
İdame periyodunun sonunda Klinik Global İzlenim Ölçeği - İyileşme (CGI-I) araştımacı değerlendirmesinde iyileşme sağlayan hastaların yüzdesi[d]		
1, 2 veya 3 skoru olan hastalar, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Plaseboya karşı p-değeri[e]		0,0567

ANCOVA: Kovaryans analizi; A-P: aktif grup – plasebo grubu; BL: Başlangıç seviyesi; CGI I: Klinik Global İzlenim - İyileşme; CI: Güven aralığı; DSF=28 günlük düşme nöbeti sıklığı HL: Hodges-Lehmann; T+M = Titrasyon ve Devam Periyodları

[a] Devam periyodunda, BL, T+M ve 28 günde nöbet sıklığı değerlerinde BL'ye göre yüzde değişim orijinal ölçekte sunulmuştur.

[b] Sonuçlar, faktör olarak tedavi grubu (3 seviye) ve ağırlık tabakaları (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg), ortak değişken olarak BL nöbet sıklığı derecesi ve yanıt olarak tedavi boyunca nöbet sıklığında BL'ye göre % değişimi içeren parametrik olmayan bir ANCOVA modeline dayanmaktadır.

[c] Kategorik bir yanıt değişkenini (elde edilen % puan azalması, evet veya hayır), ağırlık grubu katmanlarını (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) ve ortak değişken olarak başlangıçtaki DSF içeren bir lojistik regresyon modeline dayanmaktadır.

[d] Minimal, çok veya çok fazla iyileşme

[e] Ağırlık katmanlarına göre ayarlama yapıldıktan sonra aktif tedaviyi plasebo ile karşılaştıran Cochran-Mantel-Haenszel testine dayanmaktadır

İdame periyodu boyunca daha düşük fenfluramin dozu (0,2 mg/kg/gün) için 28 günde düşme nöbet sıklığında başlangıca göre medyan % azalma, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Devam periyodu boyunca başlangıca göre % değişimde 0,2 mg/kg/gün hasta grubu ile plasebo arasındaki medyan değişim: -11,48 [%95 Cl -26,61, 3,31]).

Plasebo grubuna kıyasla 0,7 mg/kg/gün fenfluramin grubunda başlangıca göre en büyük medyan % değişim olan nöbet tipi jeneralize tonik-klonik nöbetler olmuştur (0,7 mg/kg/gün grubunda fenfluramin [n=38] -%45,7 ve plasebo grubunda [n=38] %3,7).

Çalışma 4 Kısım 1 Kohort B

Bu çalışma, 0,7 mg/kg/gün (N=11) ve 0,2 mg/kg/gün (N=11) doz (günde maksimum 26 mg doza kadar) fenfluramini plaseboyla (N=11) karşılaştırmıştır.

Birincil çalışma sonlanım noktası, Kohort B'nin küçük boyutu nedeniyle yalnızca Kısım 1 Kohort A verilerinden değerlendirilmiştir.

Kohort B'den elde edilen sonuçlar, Japon deneklerde LGS ile ilişkili düşme nöbetlerinin ek tedavisi için Kohort A'da bildirilen fenfluraminin klinik faydasını desteklemektedir.

Tablo 7: Lennox-Gastaut sendromu: İdame periyodunda birincil ve seçilmiş ikincil etkililik sonlanım noktalarına ilişkin Çalışma 4 Kısım 1 Kohort B

	Çalışma 4 Kısım 1 Kohort B	
	Plasebo (N = 11)	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/gün (N = 11)**
Birincil Sonlanım Noktası: İdame Periyodu(M) Sırasında DSF'de BL'den Değişim Yüzdesi		
DSF Özet İstatistikleri[a]		
BL'de medyan	53	58
M sırasında medyan	51,90	31,86

M Sırasında BL'den Medyan Yüzde Değişim	-18,18	-45,07
Medyan Fark için HL Tahmini (A-P)		
Tahmin (Std Hata)		-25,54 (17)
95% CI		(-57,57, 9,07)
Ana İkincil Sonlanım Noktası: M Sırasında DSF'de BL'den ≥%50 Azalma (%50 Yanıt Veren Oranı) olan Hastaların Yüzdesi		
DSF'de ≥ %50 azalma, n (%)	1 (%9,1)	4 (%36,4)

ANCOVA: Kovaryans analizi; A-P: aktif grup – plasebo grubu; BL: Başlangıç seviyesi; CI: Güven aralığı; DSF=28 günlük düşme nöbeti sıklığı; HL: Hodges-Lehmann; Std Hata: Standart Hata; M: İdame periyodu
[a]28 günlük nöbet sıklığı için M değerlerinde BL, M ve BL'den yüzde değişim orijinal ölçekte sunulmaktadır.

Açık etiketli veriler

Çalışma 4 Kısım 1'i (ZX008-1601) tamamlayan Lennox-Gastaut sendromlu hastalar, 52 haftalık, açık etiketli, esnek dozlu bir uzatma çalışması olan Bölüm 2'ye katılabilmişlerdir. Çalışma 4 Kısım 2'nin ana amacı 0,2 mg/kg/gün ila 0,7 mg/kg/gün dozlarında fenfluraminin uzun süreli güvenliliğini ve tolerabilitesini değerlendirmek olmuştur. 279 hasta açık etiketli uzatma çalışmasına dahil edilmiş, 1 ay boyunca 0,2 mg/kg/gün fenfluramin almış, ardından tedaviyi optimize etmek için doz titre edilmiştir. Çalışma 4'ün açık etiketli fazından elde edilen güvenlilik verileri, fenfluraminin bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

Fenfluramin ile ≥ 12 ay boyunca tedavi edilen 177 Lennox-Gastaut sendromlu hastanın, %24,3'ü >0 ila <0,4 mg/kg/gün fenfluramin ortalama günlük dozu almış, %45,2'si 0,4 ila <0,6 mg/kg/gün fenfluramin ortalama günlük dozu almış ve %30,5'i ≥0,6 mg/kg/gün fenfluramin ortalama günlük dozu almıştır.

Açık etiketli uzatma çalışması buyunca en yaygın tedaviyi bırakma nedeni eksik etkililik (58 [%20,8]), advers olay (15 [%5,4]) ve bireyin kendi rızasıyla tedaviden geri çekilmesi (17 [%6,1]) olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Farmakokinetik

Fenfluramin ve norfenfluraminin farmakokinetiği sağlıklı bireylerde, Dravet sendromlu pediyatrik hastalarda ve Lennox-Gastaut sendromlu pediyatrik ve erişkin hastalarda incelenmiştir.

Emilim

Fenfluraminin kararlı durumda maksimum plazma konsantrasyonuna (T_{max}) ulaşma süresi 3 ila 5 saat arasındadır. Fenfluraminin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %68-83'tür. Yiyeceklerin fenfluramin veya norfenfluraminin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde fenfluramin için C_{max} değerine tek bir oral dozun ardından ~3 saat sonra ulaşılır ve 0,35 mg/kg'lık bir fenfluramin dozunun ardından 28,6 ng/mL ve 0,7 mg/kg'lık bir fenfluramin dozunun ardından 59,3 ng/mL'dir. 0,35 mg/kg ve 0,7 mg/kg dozdan sonra AUC_{inf} sırasıyla 673 ng × h/mL ve 1660 ng × h/mL'dir. Sağlıklı gönüllülerde norfenfluramin için C_{max} değerine tek bir oral dozu takiben ~12 saat sonra ulaşılır ve sırasıyla 0,35 mg/kg veya 0,7 mg/kg'lık bir dozu takiben 11,7 ng/mL ve 16,1 ng/mL'dir. 0,35 mg/kg ve 0,7 mg/kg dozu takiben AUC_{inf} sırasıyla 798 ng × h/mL ve ~800 ng × h/mL'dir. Sağlıklı gönüllülerde fenfluraminin C_{max} ve AUC_{inf} değerleri 0,35 ila 0,7 mg/kg doz aralığında dozla orantılı görünmektedir. Sağlıklı gönüllülerde norfenfluraminin C_{max} ve AUC_{inf} değerleri 0,35 ila 0,7 mg/kg doz aralığında dozla orantılılığından daha düşüktür. AUC_{inf} değerindeki artış 0,35 mg/kg

doza kıyasla 0,7 mg/kg doz için 0,5 kat olmuştur. C_{max} değerindeki artış 0,7 mg/kg doz için 0,35 mg/kg doza kıyasla 0,7 kat olmuştur.

Dravet sendromlu pediyatrik hastalarda günde iki kez uygulanan 0,2 mg/kg/gün fenfluramin dozunu takiben, kararlı durum maruziyeti (AUC_{0-24}) fenfluramin için 371 ng*h/mL ve norfenfluramin için 222 ng*h/mL'dir. Pediyatrik hastalarda, maksimum 26 mg/gün olmak üzere günde iki kez uygulanan 0,7 mg/kg/gün fenfluramin dozunu takiben; günde iki kez uygulanan 0,7 mg/kg/gün dozunun ardından kararlı durum AUC_{0-24} fenfluramin için 1400 ng*h/mL ve norfenfluramin için 869 ng*h/mL'dir. $C_{max,ss}$ değeri fenfluramin için 68,6 ng/mL ve norfenfluramin için 37,8 ng/mL olmuştur. Eşzamanlı olarak stiripentol verildiğinde, günde iki kez uygulanan 0,2 mg/kg/gün dozun ardından kararlı durum AUC_{0-24} fenfluramin için 1030 ng*h/mL ve norfenfluramin için 139 ng*h/mL'dir; günde iki kez uygulanan 0,35 mg/kg/gün dozun ardından kararlı durum AUC_{0-24} fenfluramin için 3240 ng*h/mL ve norfenfluramin için 364 ng*h/mL'dir.

Günlük toplam 26 mg fenfluramin dozuna kadar günde iki kez uygulanan 0,7 mg/kg/gün FİNTEPLA alan Lennox-Gastaut sendromlu pediyatrik ve erişkin hastalarda, fenfluraminin kararlı durum sistemik maruziyeti (C_{max} ve AUC_{0-24}) ortalama olarak biraz daha düşüktür ancak Dravet sendromlu hastalardan anlamlı derecede farklı olduğu düşünülmemektedir.

Fenfluramin ve norfenfluraminin plazma yarılanma ömrü, fenfluramin için yaklaşık 4 günde ve norfenfluramin için 5 günde (4 yarılanma ömrü) kararlı durumun yaklaşık %94'üne ulaşılacağını göstermektedir. Sağlıklı bireylerde, C_{max} birikim oranı fenfluramin için 3,7 kat ve norfenfluramin için 6,4 kat ve AUC_{0-24} birikim oranı fenfluramin için 2,6 kat ve norfenfluramin için 3,7 kattır.

Dağılım
Fenfluramin *in vitro* olarak insan plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır ve bağlanma fenfluramin konsantrasyonlarından bağımsızdır. Sağlıklı bireylerde fenfluraminin geometrik ortalama (%CV) dağılım hacmi (V_z/F), fenfluraminin oral uygulamasını takiben 11,9 (%16,5) L/kg'dır.

Biyotransformasyon
Fenfluraminin %75'inden fazlası eliminasyondan önce, ağırlıklı olarak CYP1A2, CYP2B6 ve CYP2D6 tarafından norfenfluramine metabolize edilir. Norfenfluramin daha sonra deamine olur ve inaktif metabolitler oluşturmak üzere oksitlenir. Bu inaktif metabolitlerin plazma ve idrarda ne ölçüde bulunduğu bilinmemektedir. CYP'ler dışındaki enzimlerin (örn. UGT'ler) norfenfluramin metabolizmasına katılımı bilinmemektedir, ancak literatür verileri norfenfluraminin önemli ölçüde glukuronidasyona uğrayabileceğini göstermektedir.

Taşıyıcılar
Fenfluramin ve norfenfluramin, P-glikoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ve MATE2-K'nin *in vitro* substratları değildir.

Eliminasyon
Ağızdan alınan fenfluramin dozunun çoğu (>%90) esas olarak metabolit olarak idrarla atılır; feçeste %5'ten azı bulunur. Sağlıklı bireylerde fenfluraminin geometrik ortalama (%CV) klirensi (CL/F) 6,9 L/saat (%29) ve yarılanma ömrü fenfluraminin oral uygulamasını takiben 20 saattir. Norfenfluraminin eliminasyon yarılanma ömrü ~30 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Genetik polimorfizmler:
CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4 genotipinin fenfluramin veya norfenfluramin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Renal eliminasyon fenfluraminin başlıca eliminasyon yoludur ve uygulanan dozun %90'ından fazlası idrarda ana ilaç veya metabolitler olarak elimine edilir. Şiddetli böbrek yetmezliği (böbrek hastalığında beslenmenin değiştirilmesi ile belirlenen tahmini glomerüler filtrasyon hızı ≤30 mL/dak/1,73m^2) olan denekler ve eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerde tek doz 0,35 mg/kg fenfluraminin farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, şiddetli böbrek yetmezliğinde fenfluraminin C_{max} ve AUC_{0-t} değerleri sırasıyla %20 ve %87 oranında artmıştır. Fenfluramin maruziyetindeki bu artışlar klinik olarak anlamlı değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde norfenfluraminin AUC_{0-t} ve C_{max} değerlerinde küçük ve önemsiz değişiklikler gözlenmiştir. Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara FİNTEPLA uygulandığında doz ayarlaması önerilmemektedir, ancak daha yavaş bir titrasyon düşünülebilir. Advers reaksiyonlar bildirilirse, dozun azaltılması gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği (sırasıyla Child-Pugh Sınıf A, B veya C) olan deneklerde tek doz 0,35 mg/kg fenfluraminin farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, fenfluraminin AUC_{0-t} değeri normal karaciğer fonksiyonuna sahip eşleştirilmiş deneklere göre hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %95, orta derece karaciğer yetmezliği olan deneklerde %113 ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde %185 artmıştır. Fenfluraminin C_{max} değerindeki artışlar karaciğer yetmezliğinde %19 ila %29 arasında değişmiştir. Karaciğer yetmezliği olan deneklerde norfenfluraminin sistemik maruziyeti ya %18'e kadar hafifçe artmış (AUC_{0-t}) ya da %45'e kadar azalmıştır (C_{max}). Hafif, orta derece ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde, fenfluraminin ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü, normal karaciğer fonksiyonuna sahip deneklerdeki 22,8 saate kıyasla sırasıyla 34,5 saat, 41,1 saat ve 54,6 saate yükselmiştir. Norfenfluraminin karşılık gelen ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü, normal karaciğer fonksiyonuna sahip deneklerdeki 30,2 saate kıyasla sırasıyla 54 saat, 72,5 saat ve 69 saat olmuştur. Hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinde maruziyetteki farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda fenfluramin dozu azaltılmalıdır. [bkz. Bölüm 4.2, Özel popülasyonlar için pozoloji ve uygulama şekli]

Çalışma 2, Kohort 2'de (n=12) fenfluramin ve norfenfluraminin kararlı durum maruziyetlerinin retrospektif analizi, Faz 3 çalışmalarında stabil stiripentol dozları ile veya olmadan normal karaciğer fonksiyonuna (AST/ALT ve BILI ≤ ULN) sahip olanlara kıyasla hafif karaciğer bozukluğu ile kategorize edilen Dravet sendromlu hastalarda klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Fenfluraminin stiripentol ile tedavi edilen orta derece ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Vücut ağırlığı:
Fenfluramin ve norfenfluraminin ilaç klirensi ve farmakokinetik maruziyeti geniş bir VKİ (Vücut Kitle İndeksi) aralığında (12,3 ila 35 kg/m^2) tutarlıdır.

Cinsiyet:
Fenfluramin ve norfenfluraminin farmakokinetiği erkekler ve kadınlar arasında tutarlı olmuştur.

Irk:
Değerlendirme, beyaz olmayan deneklerin küçük örneklem boyutu ile sınırlı olmuş ve bu nedenle ırkın farmakokinetik üzerindeki etkisi hakkında bir sonuca varılamamıştır. Fenfluramini metabolize eden enzimlerin genetik polimorfları ırklar arasında benzerdir, sadece sıklıkları farklıdır. Bu nedenle, ortalama maruziyet ırka bağlı olarak biraz farklılık gösterse de maruziyet aralığının benzer olması beklenmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur.

Bir laktasyon çalışmasında, sıçanlara oral olarak 1,2 mg/kg dozunda radyoaktif işaretli deksfenfluramin uygulanmış ve dozdan sonraki 24 saat boyunca plazma ve süt örnekleri alınmıştır. Doz uygulamasından 2 saat sonra sütte hem deksfenfluramin hem de nordeksfenfluramin bulunmuş ve seviyeler 24 saat içinde düşmüştür. Sütte 24 saat sonra deksfenfluramin bulunmamıştır. 24 saatte küçük miktarlarda nordeksfenfluramin mevcut olmuştur. Radyoaktivite süt:plazma oranı 2 saatte 9 ± 2 ve 24 saatte 5 ± 1 olmuştur. Vücut ağırlığı karşılaştırmasına dayalı olarak, insan eşdeğer dozu (0,2 mg/kg deksfenfluramin) fenfluramin'in önerilen maksimum insan dozundan daha düşüktür.

Üreme ve gelişim
Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda fenfluramin ve norfenfluramin plasentaya geçmiştir. Plazma maruziyetleri sıçan fetüslerinde dişilere göre daha yüksekken, tavşanlarda plazma maruziyetleri dişiler ve fetüsler arasında karşılaştırılabilir olmuştur; ancak insan fetüslerindeki etkiler bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan bir embriyofetal gelişim çalışmasında, maternal toksisite ile ilişkili olarak yüksek doz seviyesinde fetal vücut ağırlığında azalma ve dış ve iskelet malformasyonları insidansında artış gözlenmiştir. Fenfluramin'in önerilen maksimum terapötik dozunun uygulandığı insanlarda plazma AUC değerinin en az beş katı maruziyetlerde fetuslarda hiçbir anormallik kaydedilmemiştir.

Tavşanlarda yapılan embriyofetal gelişim çalışmasında fenfluramin ile ilişkili dış, viseral veya iskelet malformasyonları veya varyasyonları tespit edilmemiştir, ancak fenfluramin maternal toksisitesine (vücut ağırlığında ve besin tüketiminde azalma) bağlı olarak tüm dozlarda implantasyon sonrası kayıplarda artış görülmüştür. Göz bebeklerinde büyüme, solunum hızında artış ve titreme gibi ilave klinik belirtiler gözlenmiştir. Tavşanlarda plazma maruziyetleri (AUC), Fenfluramin'in önerilen maksimum terapötik dozunda insanlarda gözlenenin altında olmuştur.

Sıçanlarda doğum öncesi ve sonrası yüksek dozda yapılan bir çalışmada, maternal toksisite ölü doğumlarda bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Fenfluramin'in önerilen maksimum terapötik dozunda insanlardakinden beş kat daha yüksek plazma maruziyetlerinde (AUC) F_0 ve F_1 nesiller üzerinde herhangi bir advers etki doğrulanmamıştır. İlk nesil yavrularda, genel üreme fonksiyonu üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

Fenfluramin erkek sıçanların üreme performansını etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, maternal toksik dozlarda, daha az korpus luteum, önemli ölçüde daha az implantasyon bölgesi ve daha

yüksek implantasyon öncesi ve sonrası kayıp yüzdesi ile ilişkili olarak (gebelikle sonuçlanan çiftleşmelerin oranı ile tanımlanan) fertilite indeksinde bir azalma gözlenmiştir. Fenfluramin'in önerilen maksimum terapötik dozunda; insanlardakine yaklaşık olarak eşdeğer plazma maruziyetlerinde (AUC) fertilite indeksi üzerinde hiçbir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum etil para-hidroksibenzoat (E 215)
Sodyum metil para-hidroksibenzoat (E 219)
Sukraloz (E 955)
Hidroksietilselüloz (E 1525)
Monosodyum fosfat (E 339)
Disodyum fosfat (E 339)
Toz vişne aroması:
- Akasya (E 414)
- Dekstroz (mısır nişastası)
- Etil benzoat
- Doğal tatlandırıcı preparatlar
- Doğal tatlandırıcı maddeler
- Tatlandırıcı maddeler
- Maltodekstrin (mısır)
- Sülfür dioksit (E 220)

Potasyum sitrat monohidrat (E 332)
Sitrik asit monohidrat (E 330)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığından bu tıbbi ürünler diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

48 ay.

Şişe ilk açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı ve 3 ay içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Buzdolabında saklamayınız veya dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FİNTEPLA, bir karton kutu içinde; çocuk kilitli, emniyet korumalı kapağı olan beyaz Yüksek Yoğunluklu Polietilen (HDPE) şişe, Düşük Yoğunluklu Polietilen (LDPE) bastırmalı şişe adaptörü ve Polipropilen (PP)/HDPE oral enjektör ile sunulmaktadır. Reçete edilen dozu uygulamak için ambalajda bulunan oral enjektör kullanılmalıdır.

Sunumlar:
- 120 mL oral çözelti içeren şişe, bir şişe adaptörü, iki adet 0,1 mL dereceli 3 mL'lik oral enjektör ve iki adet 0,2 mL dereceli 6 mL'lik enjektör.
- 360 mL oral çözelti içeren şişe, bir şişe adaptörü, iki adet 0,1 mL dereceli 3 mL'lik oral enjektör ve iki adet 0,2 mL dereceli 6 mL'lik enjektör.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Şişe adaptörünün takılması:
Şişe ilk açıldığında şişe adaptörü şişenin içine doğru itilmelidir.
Ellerinizi yıkayın ve kurulayın.
Şişe adaptörünü ambalajından çıkarın.
Şişeyi düz, sert bir yüzeye yerleştirin.
Şişeyi açın.
Şişeyi sıkıca tutun.
Şişe adaptörünü şişenin açık üst kısmıyla hizalayın.
Avuç içinizi kullanarak şişe adaptörünü şişenin içine doğru itin.
Şişe adaptörü şişenin üst kısmı ile aynı hizada olmalıdır.
Şişe adaptörü her kullanımdan sonra çıkarılmamalıdır.
Şişe kapağı, şişe adaptörü yerindeyken şişeye takılabilir.

Enjektörün temizlenmesi:
Her bir parçayı yıkamak için pistonu enjektörden ayırın. Enjektör ve pistonu temizlemek için deterjan kullanmayın.
Her kullanımdan sonra oral enjektörü soğuk suyla yıkayın ve kurumaya bırakın.
Enjektörün içini ve pistonu yıkayın.
Enjektör ve pistonu bulaşık makinesinde temizlemeyin.
Enjektörü temizlemek için piston ile enjektörün içine soğuk su çekilebilir ve birkaç kez dışarı atılabilir.
Enjektör ve piston bir sonraki kullanımdan önce tamamen kuru olmalıdır.

Besleme tüpleri
FİNTEPLA oral çözeltisi enteral beslenme tüplerinin çoğu ile uyumludur.
Besleme tüpünü yıkamak için, doz uygulaması için kullanılan enjektörü suyla doldurun ve tüpü yıkayın. Bunu 3 kez tekrarlayın.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.
Palladium Tower, Barbaros Mah.
Kardelen Sok.
No:2 Kat: 24/80
Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/406

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2025

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-