

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Gliukozė (kukurūzų) – 0,627 mg/ml,
etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 215) – 0,23 mg/ml,
metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 219) – 2,3 mg/ml,
sieros dioksidas (E 220) – 0,000009 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis, šiek tiek klampus skystis, kurio pH 5.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Terapinės indikacijos

Fintepla skiriamas gydant su Dravet sindromu ir Lenokso-Gasto (*Lennox-Gastaut*) sindromu susijusius traukulius, kaip papildoma terapija kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos, vyresniems kaip 2 metų amžiaus pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Fintepla turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis epilepsijos gydymo patirties.

Fintepla išrašomas ir išduodamas pagal Fintepla kontroliuojamos prieigos programą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Vaikų (2 metų ir vyresnių) ir suaugusiųjų populiacijos

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos sergantiesiems Dravet sindromu

	<u>be</u> stiripentolio	<u>su</u> stiripentoliu
Pradinė dozė – pirmoji savaitė	0,1 mg/kg, vartojama du kartus per parą (0,2 mg/kg per parą)	
7 diena – antroji savaitė*	0,2 mg/kg du kartus per parą (0,4 mg/kg per parą)	Palaikomoji dozė 0,2 mg/kg du kartus per parą (0,4 mg/kg per parą)
14 diena – tolesnis titravimas pagal poreikį*	0,35 mg/kg du kartus per parą (0,7 mg/kg per parą)	Netaikoma
Didžiausia rekomenduojama dozė	26 mg (13 mg du kartus per parą, t. y. 6,0 ml du kartus per parą)	17 mg (8,6 mg du kartus per parą, t. y. 4,0 ml du kartus per parą)

* Pacientams, kurie toleruoja fenfluraminą ir kuriems reikia dar labiau nuslopinti traukulius. Pacientams, kuriems būtina greičiau titruoti vaistinį preparatą, vaistinio preparato dozę galima didinti kas 4 paras.

Jeigu apskaičiuota dozė yra 3,0 ml arba mažesnė, reikia naudoti žalia spalva sužymėtą 3 ml švirkštą. Jeigu apskaičiuota dozė yra didesnė nei 3,0 ml, reikia naudoti violetine spalva sužymėtą 6 ml švirkštą. Apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausios aukštesnės padalos.

2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos sergantiesiems Lenokso-Gasto sindromu

Pradinė dozė – pirmoji savaitė	0,1 mg/kg du kartus per parą (0,2 mg/kg per parą)
7 diena – antroji savaitė**	0,2 mg/kg du kartus per parą (0,4 mg/kg per parą)
14 diena – palaikomoji dozė**	0,35 mg/kg du kartus per parą (0,7 mg/kg per parą)
Didžiausia rekomenduojama dozė	26 mg (13 mg du kartus per parą, t. y. 6,0 ml du kartus per parą)

**Dozė turi būti didinama iki toleruojamos rekomenduojamos palaikomosios dozės (t. y. 14 dienos).

Jeigu apskaičiuota dozė yra 3,0 ml arba mažesnė, reikia naudoti žalia spalva sužymėtą 3 ml švirkštą. Jeigu apskaičiuota dozė yra didesnė kaip 3 ml, reikia naudoti violetine spalva sužymėtą 6 ml švirkštą. Apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausios aukštesnės padalos.

Gydymo nutraukimas

Kai norima nutraukti gydymą, vaistinio preparato dozę reikia mažinti laipsniškai. Kaip ir visų kitų vaistinių preparatų nuo epilepsijos atveju, jei įmanoma, reikia vengti jų vartojimą nutraukti staiga, siekiant kuo labiau sumažinti traukulių padažnėjimo ir epilepsinės būklės pavojų.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Paprastai, kai Fintepla vartoja pacientai, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau gali reikėti lėtesnio titravimo. Jeigu pranešama apie nepageidaujamas reakcijas, gali prirreikti sumažinti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Fintepla poveikis nebuvo tirtas su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais pacientais. Nežinoma, ar fenfluraminą arba jo veiklųjį metabolitą norfenfluraminą galima pašalinti dializės būdu.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

Vaistinio preparato nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas.

Senyviems pacientams

Duomenų apie Fintepla vartojimą senyvų pacientų populiacijoje nėra.

Vaikų populiacija

Fintepla saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Fintepla vartojamas per burną.

Fintepla galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Fintepla suderinamas su prekyboje esančiais gastrostominiais ir nazogastriniais maitinimo zondais (žr. 6.6 skyrių).

Fintepla sudėtyje yra labai nedaug virškinamų angliavandenių ir jis yra suderinamas su ketogenine mityba.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aortos arba dviburio vožtuvo yda.

Plaučių arterinė hipertenzija.

Likus 14 parų iki arba praėjus 14 parų po monoamino oksidazės inhibitorių vartojimo – dėl padidėjusios serotonino sindromo grėsmės.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Aortos arba dviburio vožtuvo yda ir plaučių arterinė hipertenzija

Dėl nustatytos širdies vožtuvų ligos, kurią galėjo sukelti gydant suaugusiųjų nutukimą didesnėmis dozėmis vartotas fenfluraminas, atvejų, reikia atlikti echokardiografinį tyrimą širdies funkcijai įvertinti. Pacientai, sergantys širdies vožtuvų liga arba plaučių arterine hipertenzija nebuvo įtraukti į kontroliuojamus fenfluramino poveikio gydant Dravet sindromą ir Lenokso-Gasto sindromą klinikinius tyrimus. Šių tyrimų metu širdies vožtuvų ligos atvejų nestebėta.

Prieš pradėdant gydymą, pacientams turi būti atlikta echokardiograma, kad būtų galima nustatyti pradinius rodiklius prieš pradėdant gydymą (žr. 4.3 skyrių) ir atmesti jau esančią širdies vožtuvų ligą arba plaučių hipertenziją.

Pirmus 2 metus echokardiogramą reikia atlikti kas 6 mėnesius, vėliau – kas metus. Pagal echokardiogramos rodiklius nustačius patologinių vožtuvų pakitimų, reikia apsvastyti galimybę paskesnę echokardiogramą atlikti anksčiau, kad būtų galima įvertinti, ar tai ilgalaikis rodiklių nukrypimas nuo normos, arba ne. Echokardiogramoje pastebėjus patologinių anomalijų,

rekomenduojama kartu su vaistinių preparatų paskyrusiu gydytoju, pacientą slaugančiu asmeniu ir gydytoju kardiologu įvertinti tolesnio gydymo fenfluraminu naudos ir rizikos santykį.

Jeigu gydymas nutraukiamas dėl aortos arba dviburio vožtuvo ydos, turi būti taikoma atitinkama paciento sveikatos būklės stebėseną ir tolesnė kontrolė, vadovaujantis vietos gairėmis dėl aortos arba dviburio vožtuvo ydos gydymo.

Praeityje, kai didesnėmis dozėmis vartojamu fenfluraminu buvo gydomas suaugusiųjų nutukimas, buvo pranešimų apie šio vaistinio preparato sąsają su plaučių arterinė hipertenzija. Atliekant klinikinius tyrimus, plaučių arterinės hipertenzijos atvejų nenustatyta, bet, dėl nedidelio šios ligos atvejų skaičiaus, klinikinių tyrimų metu sukauptos su fenfluraminu susijusios patirties nepakanka, siekiant nustatyti, ar fenfluraminas didina plaučių arterinės hipertenzijos riziką Dravet sindromu ir Lenokso-Gasto sindromu sergantiems pacientams, ar ne.

Jeigu echokardiogramos rodikliai leidžia manyti, kad tai gali būti plaučių arterinė hipertenzija, reikia kuo greičiau ir ne vėliau kaip per tris mėnesius pakartoti echokardiogramą ir šiuos rodiklius patvirtinti. Jeigu echokardiograma rodo, kad plaučių arterijos hipertenzijos tikimybė yra padidėjusi ir pagal 2015 m. Europos kardiologijos draugijos (angl. *European Society of Cardiology* - ESC) ir Europos kvėpavimo ligų specialistų draugijos (angl. *European Respiratory Society* - ERS) gaires tokia tikimybė apibrėžiama kaip „vidutinė tikimybė“, vaistinių preparatų paskyręs gydytojas, pacientą slaugantis asmuo ir gydytojas kardiologas turi įvertinti tolesnio gydymo Fintepla naudos ir rizikos santykį. Jeigu echokardiograma rodo, kad plaučių arterinės hipertenzijos tikimybė yra didelė, kaip apibrėžta 2015 m. ESC ir ERS gairėse, rekomenduojama gydymą fenfluraminu nutraukti.

Sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas

Fenfluraminas gali sukelti apetito sumažėjimą ir svorio mažėjimą (žr. 4.8 skyrių). Papildomas poveikis apetito mažėjimui gali pasireikšti, kai fenfluraminas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos, pvz., stiripentoliu. Atrodo, kad svorio sumažėjimas susijęs su vaistinio preparato doze. Tęsiant gydymą, daugumos tiriamųjų svoris ilgainiui vėl pradėjo didėti. Reikia stebėti paciento svorį. Prieš pradėdant fenfluraminu gydyti pacientus, kuriems praeityje buvo diagnozuota *anorexia nervosa* arba *bulimia nervosa*, reikia įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Fintepla kontroliuojamos prieigos programa

Kontroliuojamos prieigos programa sukurta, 1) kad šis vaistinis preparatas nebūtų vartojamas ne pagal patvirtintas indikacijas ir nebūtų skiriamas nutukusių pacientų svoriui kontroliuoti, 2) taip pat siekiant įsitikinti, kad vaistinius preparatus skiriantys gydytojai informuoti apie tai, kad būtina periodiškai tikrinti Fintepla vartojančių pacientų širdies veiklą.

Mieguistumas

Fenfluraminas gali sukelti mieguistumą.

Kitos centrinę nervų sistemą slopinančios medžiagos, įskaitant alkoholį, gali sustiprinti fenfluramino sukeltą mieguistumą (žr. 4.5 ir 4.7 skyrius).

Suicidinis elgesys ir mintys apie savižudybę

Gauta pranešimų apie antiepilepsiniais vaistiniais preparatais pagal kelias indikacijas gydomiems pacientams pasireiškusių suicidalinių elgesį ir mintis. Atlikus atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų su vaistiniais preparatais nuo epilepsijos, kurių sudėtyje nėra fenfluramino, metaanalizę, nustatyta šiek tiek padidėjusi suicidalinio elgesio ir minčių apie savižudybę rizika. Šios rizikos mechanizmas neištirtas ir, remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti galimybės, kad vartojant fenfluraminą ši rizika gali būti didesnė. Pacientus ir juos slaugančius asmenis reikia informuoti apie tai, kad, pastebėję suicidalinių minčių ar elgesio požymių, jie turi kreiptis medicininės pagalbos.

Serotonino sindromas

Kaip ir vartojant kitus serotoninerginčius vaistinius preparatus, taikant gydymą fenfluraminu, gali išsivystyti galimai gyvybei pavojinga liga, serotonino sindromas, ypač jei tuo pat metu vartojami kiti serotoninerginčiai vaistiniai preparatai (įskaitant selektyviuosius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (SSRI), serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitorius (SNRI), triciklius antidepresantus arba triptanus), serotonino metabolizmą silpninantys vaistiniai preparatai, pvz., monoamino oksidazės inhibitoriai (MOI) arba antipsichoziniai vaistiniai preparatai, kurie gali pakenkti serotoninerginių neuromediatorių sistemoms (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Serotonino sindromas gali sukelti šiuos simptomus: psichikos būklės pokyčius (pvz., ažitaciją, haliucinacijas, komą), autonominių nestabilumą (pvz., tachikardiją, nuolat kintantį kraujospūdį, hipertermiją), neuromuskuliniai nukrypimai nuo normos (pvz., hiperrefleksiją, koordinacijos sutrikimą) ir (arba) virškinamojo trakto simptomus (pvz., pykinimą, vėmimą, viduriavimą).

Jeigu kartu vartojamas gydymas fenfluraminu ir kitais serotoninerginčiais vaistiniais preparatais, kurie gali turėti įtakos serotoninerginėms sistemoms, yra kliniškai pagrįstas, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą, ypač kai gydymas pradedamas ir didinamos vaistinio preparato dozės.

Traukulių padažnėjimas

Kaip ir vartojant kitus vaistinius preparatus nuo epilepsijos, taikant gydymą fenfluraminu, traukuliai gali kliniškai reikšmingai padažnėti, dėl to gali tekti pakoreguoti fenfluramino ir (arba) tuo pat metu vartojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos dozę arba nutraukti gydymą fenfluraminu, jeigu naudos ir rizikos santykis būtų neigiamas.

Ciproheptadinas

Ciproheptadinas yra stiprus serotonino receptorių antagonistas, todėl gali sumažinti fenfluramino veiksmingumą. Jeigu gydymas fenfluraminu papildomas ciproheptadinu, reikia stebėti, ar nepasunkėjo pacientui pasireiškiantys traukuliai. Jeigu gydymas fenfluraminu pradedamas pacientui jau vartojant ciproheptadiną, fenfluramino veiksmingumas gali sumažėti.

Glaukoma

Fenfluraminas gali sukelti midriazę ir paskatinti uždaro kampo glaukomos vystymąsi. Nutraukite gydymą, jeigu staiga sumažėjo paciento regėjimo aštrumas. Reikia apsvarstyti, ar nereikėtų nutraukti gydymo, jeigu pacientui skauda akis ir nepavyksta nustatyti kitos priežasties.

CYP1A2 ir CYP2B6 induktorių poveikis

Fenfluraminą vartojant kartu su stipriais CYP1A2 arba CYP2B6 induktoriais, sumažės fenfluramino koncentracija plazmoje, o tai gali sumažinti fenfluramino veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Jeigu kartu su fenfluraminu būtina vartoti stiprų CYP1A2 arba CYP2B6 induktorių, reikia stebėti pacientą, ar nemažėja fenfluramino veiksmingumas, ir apsvarstyti, ar nereikia padidinti jo dozės, neviršijant dvigubos didžiausios paros dozės (52 mg per parą) (žr. 4.2 skyrių). Jeigu stiprus CYP1A2 arba CYP2B6 induktorius nustojamas vartoti palaikomojo gydymo fenfluraminu laikotarpiu, reikia apsvarstyti poreikį palaipsniui sumažinti fenfluramino dozę iki tos, kuri buvo vartota prieš pradėdant vartoti induktorių (žr. 4.2 skyrių).

CYP1A2 arba CYP2D6 inhibitorių poveikis

Kartu pradėjus gydymą stiprių CYP1A2 arba CYP2D6 inhibitoriumi galima didesnė ekspozicija, todėl reikia stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių, o kai kuriems pacientams gali reikėti sumažinti dozę.

Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su fluvoksamino (stipraus CYP1A2 inhibitoriaus) pastovia doze (po 50 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo padidėjo 2,1 karto, o C_{max} – 1,2 karto, norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 1,3 karto, o C_{max} – 1,4 karto, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą.

Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su paroksetino (stipraus CYP2D6 inhibitoriaus) pastovia doze (po 30 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo padidėjo 1,8 karto, o C_{max} – 1,1 karto, norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 1,2 karto, o C_{max} – 1,3 karto, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E 215) ir metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E 219), kurie gali sukelti alerginių reakcijų (galimai uždelstų).

Vaistiniame preparate taip pat yra sieros dioksido (E 220), kuris retais atvejais gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Didžiausioje šio vaistinio preparato paros dozėje (12 ml) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šiame vaistiniame preparate yra gliukozės, kuri gali kenkti dantims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Farmakodinaminė sąveika su kitomis centrinę nervų sistemą slopinančiomis medžiagomis didina sunkaus centrinės nervų sistemos slopinimo riziką. Tokios slopinančios medžiagos – tai kiti serotonerginiai vaistiniai preparatai (įskaitant SSRI, SNRI, triciklius antidepresantus arba triptanus), vaistiniai preparatai, kurie silpnina serotonino metabolizmą, pvz., MOI, arba antipsichoziniai vaistiniai preparatai, kurie gali pakenkti serotonerginių neuromediatorių sistemoms (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Klinikiniai tyrimai

Stiripentolio ir klobazamo ir (arba) valproato poveikis fenfluraminui nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, atliekant 3 fazės tyrimus, fenfluraminą vartojant po 0,2 mg/kg du kartus per parą (0,4 mg/kg per parą), ne daugiau kaip 17 mg per parą, ir kartu taikant standartinį gydymo vaistiniais preparatais nuo epilepsijos – stiripentoliu ir klobazamu ir (arba) valproatu – režimą, fenfluramino AUC_{0-24} buvo 130 proc. didesnis, o norfenfluramino AUC_{0-24} buvo 60 proc. mažesnis, nei fenfluraminą vartojant po 0,35 mg/kg du kartus per parą (0,7 mg/kg per parą), ne daugiau kaip 26 mg per parą, ir nevartojant stiripentolio (žr. 4.2 skyrių).

Kanabidiolio poveikis fenfluraminui nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

Vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę pavartojus kartu su kartotinėmis kanabidiolio dozėmis, fenfluramino AUC_{0-INF} ir C_{max} buvo atitinkamai 59 proc. ir 10 proc. didesnis, o norfenfluramino

AUC_{0-INF} ir C_{max} buvo atitinkamai 22 proc. ir 33 proc. mažesnis, nei vartojant vieną fenfluraminą. Vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę pavartojus kartu su kartotinėmis kanabidiolio dozėmis, kanabidiolio farmakokinetika buvo tokia pati, kaip vartojant vieną kanabidiolį. Fenfluraminą vartojant kartu su kanabidioliu, jo dozės nereikia koreguoti.

Rifampicino (stipraus CYP3A ir 2C19 ir vidutinio CYP1A2, 2B6, 2C8 ir 2C9 induktoriaus) arba stiprių CYP1A2 arba CYP2B6 induktorių poveikis

Rifampicinas indukuoja keletą CYP fermentų, kurie metabolizuoja fenfluraminą ir norfenfluraminą. Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su rifampicino pastovia doze (po 600 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 58 proc., o C_{max} – 40 proc., norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 50 proc., o C_{max} padidėjo 13 proc., palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą. Fenfluramino dozę gali reikėti padidinti, kai vartojama kartu su rifampicinu arba stiprių CYP1A2 arba CYP2B6 induktoriais (žr. 4.4 skyrių).

CYP1A2 arba CYP2D6 inhibitorių poveikis

Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su fluvoksamino (stipraus CYP1A2 inhibitoriaus) pastovia doze (po 50 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo padidėjo 2,1 karto, o C_{max} – 1,2 karto, norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 1,3 karto, o C_{max} – 1,4 karto, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą.

Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su paroksetino (stipraus CYP2D6 inhibitoriaus) pastovia doze (po 30 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo padidėjo 1,8 karto, o C_{max} – 1,1 karto, norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 1,2 karto, o C_{max} – 1,3 karto, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą.

In vitro tyrimai

Fenfluramino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vieną 0,7 mg/kg fenfluramino dozę pavartojus kartu su viena stiripentolio, klobazamo ir valpro rūgšties derinio doze, stiripentolio, klobazamo ir jo N-dezmetil-metabolito norklobazamo bei valpro rūgšties farmakokinetika buvo tokia pati, kaip vartojant vieną stiripentolio, klobazamo ir valpro rūgšties derinį.

Fenfluramino poveikis CYP2D6 substratams

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad fenfluraminas gali slopinti CYP2D6. Gaunama pranešimų, kad nusistovėjusi dezipramino pusiausvyrinė koncentracija padidėja maždaug 2 kartus, kai kartu vartojamas fenfluraminas. Fenfluraminą vartojant kartu su CYP2D6 substratais, jų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Fenfluramino poveikis CYP2B6 ir CYP3A4 substratams

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad fenfluraminas gali indukuoti CYP2B6 ir gali indukuoti žarnyno CYP3A4. Fenfluraminą vartojant kartu su CYP2B6 arba CYP3A4 substratais, jų koncentracija plazmoje gali sumažėti.

Fenfluramino poveikis MATE1 substratams

Iš *in vitro* tyrimų duomenų matyti, kad, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, norfenfluraminas (pagrindinis ir farmakologiškai aktyvus metabolitas) gali slopinti MATE1. Fenfluraminą vartojant kartu su MATE1 substratais, jų koncentracija plazmoje gali padidėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie fenfluramino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumo baigčių).

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. (žr. 5.3 skyrių).

Atsargumo sumetimais nėštumo metu Fintepla geriau nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar fenfluraminas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis turimais farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, fenfluraminas ir jo metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomam naujagimiui ar kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Fintepla.

Vaisingumas

Vartojant 104 mg per parą dozės neviršijančias klinikines fenfluramino dozes, poveikio žmogaus vaisingumui nenustatyta. Tačiau tyrimų su gyvūnais duomenys leidžia manyti, kad Fintepla galimai gali pakenkti moterų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fintepla vidutiniškai veikia gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus, nes jis gali sukelti mieguistumą ir nuovargį. Pacientus reikia informuoti apie tai, kad jie neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų, kol jie bus pakankamai patyrę įvertinti, ar tai nepakenks jų gebėjimams (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka, skirta sergantiesiems Dravet sindromu

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama, yra sumažėjęs apetitas (44,2 proc.), viduriavimas (30,8 proc.), pireksija (25,6 proc.), nuovargis (25,6 proc.), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (20,5 proc.), letargija (17,5 proc.), mieguistumas (15,4 proc.) ir bronchitas (11,6 proc.).

Saugumo duomenų santrauka, skirta sergantiesiems Lenokso-Gasto sindromu

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama, yra apetito sumažėjimas (35,6 proc.), nuovargis (18,4 proc.), mieguistumas (17,2 proc.), vėmimas (13,5 proc.) ir viduriavimas (12,6 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Atliekant placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateiktose lentelėse pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) arba dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos sergant Dravet sindromu

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos	Bronchitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Ausies infekcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	
Psichikos sutrikimai		Neįprastas elgesys Dirglumas
Nervų sistemos sutrikimai	Letargija Mieguistumas Epilepsinė būklė Tremoras	
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Vėmimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija Nuovargis	
Tyrimai	Sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje Echokardiogramos rodiklių nukrypimai nuo normos (labai nedidelis vožtuvo nesandarumas) Sumažėjęs kūno svoris	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Kritimas	

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos sergant Lenokso-Gasto sindromu

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Bronchitas Gripas Vidurinėsios ausies infekcija Plaučių uždegimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas	Traukuliai Epilepsinė būklė Letargija Tremoras
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Vėmimas	Vidurių užkietėjimas Seilių hipersekrecija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	
Tyrimai		Padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje Sumažėjęs kūno svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir		Kritimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*Sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas*

Fenfluraminas gali sukelti apetito sumažėjimą ir svorio mažėjimą. Atliekant kontroliuojamus tyrimus su Dravet sindromu sergančiais vaikais ir jaunais suaugusiais, 34,4 proc. fenfluraminu gydytų pacientų patyrė sumažėjusio apetito nepageidaujamą reakciją, o placebo grupėje tokių pacientų buvo 8,3 proc.; maždaug 18,9 proc. fenfluraminu gydytų pacientų svoris nuo gydymo pradžios sumažėjo ≥ 7 proc., o placebo grupėje buvo 2,4 proc. tokių pacientų. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su Lenokso-Gasto sindromu sergančiais vaikais ir suaugusiais 35,6 proc. fenfluraminu gydytų pacientų pasireiškė sumažėjusio apetito nepageidaujama reakcija, palyginti su 10,3 proc. tokių pacientų placebo grupėje, o maždaug 8,0 proc. fenfluraminu gydytų pacientų svoris nuo gydymo pradžios sumažėjo ≥ 7 proc., kai placebo grupėje šis rodiklis buvo 0 procentų. Nustatyta, kad svorio sumažėjimas buvo susijęs su vaistinio preparato doze. Tęsiant gydymą fenfluraminu, daugumos tiriamųjų svoris ilgainiui vėl pradėjo didėti.

Epilepsinė būklė ir traukuliai

Dravet sindromo 3 fazės klinikiniuose tyrimuose stebėtas epilepsinės būklės dažnis placebo grupėje buvo 2,4 proc., o jungtinėje fenfluramino grupėje – 6,6 proc. LGS 3 fazės klinikiniame tyrime stebėtas epilepsinės būklės dažnis placebo grupėje buvo 1,1 proc., o fenfluramino grupėje – 3,4 proc. Dravet sindromo ir LGS 3 fazės klinikiniuose tyrimuose nebuvo pasitraukusių iš tyrimo dėl epilepsinės būklės.

Kontroliuojamuose tyrimuose su Dravet sindromu sergančiais pacientais traukulių nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė fenfluraminu gydytiems pacientams (4,1 proc.) nei placebo vartojusiems pacientams (2,3 proc.). LGS tyrime traukuliai fiksuoti panašiu dažniu tiek fenfluraminu gydytų pacientų grupėje (6,8 proc.), tiek placebo vartojusių pacientų grupėje (6,9 proc.). Tačiau traukuliai, įvertinti kaip susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu, dažniau fiksuoti fenfluraminu gydytų pacientų grupėje (6,3 proc.) nei placebo vartojusių grupėje (1,1 proc.).

LGS 3 fazės tyrime vidutinis dienų skaičius iki traukulių reiškinių pasireiškimo pradžios po gydymo pradžios fenfluramino 0,2 mg/kg per parą grupėje buvo 26,3 dienos, fenfluramino 0,8 mg/kg per parą grupėje – 31,3 dienos, o placebo grupėje – 31,3 dienos.

Echokardiografinis saugumo vertinimas dėl vožtuvo nesandarumo

Placebu kontroliuojamuose ir atvirojo gydymo tęstiniuose tyrimuose 341 Dravet sindromu sergantis pacientas ir 263 Lenokso-Gasto sindromu sergantis pacientai buvo įvertinti dėl širdies vožtuvų ligos ir plaučių arterinės hipertenzijos taikant echokardiografiją. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose ir atvirojo gydymo tęstiniuose tyrimuose, kuriuose ekspozicija truko iki 3 metų, nė vienam pacientui neišsivystė širdies vožtuvų liga arba plaučių arterinė hipertenzija. Dravet sindromo dvigubai koduotuose tyrimuose labai mažas dviburio vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 17,9 proc. fenfluramino 0,2 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 7/39$), 23,3 proc. fenfluramino 0,4 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 10/43$), 22,5 proc. fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 9/40$) ir 9,5 proc. placebo grupės pacientų ($n = 8/84$). Mažas dviburio vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 2,3 proc. fenfluramino 0,4 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 1/43$). Labai mažas aortos vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 7,9 proc. fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 3/40$). Lenokso-Gasto sindromo dvigubai koduotame tyrime labai mažas dviburio vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 14,8 proc. fenfluramino 0,2 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 13/89$), 17,6 proc. fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 15/87$) ir 22,1 proc. placebo grupės pacientų ($n = 19/87$). Mažas dviburio vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 1,1 proc. fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 1/87$). Labai mažas aortos vožtuvo nesandarumas užfiksuotas 5,6 proc. fenfluramino 0,2 mg/kg per parą grupės pacientų ($n = 5/89$) ir 2,3 proc. placebo grupės pacientų ($n = 2/87$). Vienam 11 metų pacientui iš fenfluramino 0,2 mg/kg per parą grupės pasireiškė

mažas aortos vožtuvo nesandarumas. Vožtuvų morfologijos defektų nebuvo stebėta ir po diagnostinio įvertinimo naudojant transezofaginę echokardiogramą padaryta išvada, kad radinio nėra. Kaip apibrėžta 2015 m. ESC ir ERS gairėse, labai mažas ir mažas dviburio vožtuvo nesandarumas ir labai mažas aortos vožtuvo nesandarumas yra nepatologiniai radiniai. Kai stebėtas labai mažas dviburio vožtuvo arba aortos nesandarumas, rezultatai dažnai buvo laikini.

Letargija, mieguistumas ir nuovargis

Kontroliuojamuose tyrimuose su Dravet sindromu sergančiais tiriamaisiais letargija, mieguistumas ir nuovargis / astenija visose gydymo fenfluraminu grupėse bendrai buvo fiksuojami labai dažnai, atitinkamai 13,9 proc., 10,7 proc. ir 15,6 proc. dažniu. Lenokso-Gasto sindromo kontroliuojamame tyrime letargija buvo fiksuojama dažnai – 4 proc. tiriamųjų. Nuovargis / astenija ir mieguistumas buvo fiksuojami labai dažnai – atitinkamai 18,8 proc. ir 13,6 proc. tiriamųjų. Dauguma letargijos, mieguistumo ir nuovargio / astenijos nepageidaujamų reakcijų buvo fiksuojamos per pirmąsias 2 gydymo fenfluraminu savaites ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Pasitraukimų iš tyrimo dėl letargijos, mieguistumo ir nuovargio / astenijos buvo reta ir daugeliu atvejų šie nepageidaujami reiškiniai pranyko arba pagerėjo tęsiant gydymą. Dravet sindromo kontroliuojamuose tyrimuose visose gydymo fenfluraminu grupėse bendrai iš tyrimo dėl letargijos ir mieguistumo atitinkamai pasitraukė 0,8 proc. ir 1,6 proc. tiriamųjų. LGS tyrime gydymo fenfluraminu grupėje iš tyrimo dėl mieguistumo pasitraukė 1,7 proc. tiriamųjų.

Virškinimo trakto sutrikimai

3 fazės LGS kontroliuojamame tyrime su vaikais ir jaunais suaugusiaisiais per 14 savaitių dozės didinimo ir palaikomojo gydymo laikotarpius viduriavimas (11,9 proc.) ir vėmimas (10,8 proc.) dažniau stebėti bendrose fenfluramino grupėse nei placebo grupėje (atitinkamai 4,6 proc. ir 5,7 proc.). Vidutinis laikas iki viduriavimo pradžios fenfluramino grupėse buvo 25,0 ir 26,1 paros atitinkamai 0,2 mg/kg per parą ir 0,8 mg/kg per parą grupėse, palyginti su 46,0 paros placebo grupėje, o vidutinis laikas iki vėmimo pradžios fenfluramino grupėse buvo 29,8 ir 29,1 paros atitinkamai 0,2 mg/kg per parą ir 0,8 mg/kg per parą grupėse, palyginti su 42,8 paros placebo grupėje.

LGS kontroliuojamame atvirojo gydymo tyrime viduriavimas ir vidurių užkietėjimas buvo dažniau stebimi didesnės dozės grupėse. Vidutinis laikas iki viduriavimo pradžios buvo 215,7 paros, 95,2 paros ir 79,6 paros atitinkamai >0 – $<0,4$ mg/kg per parą, $0,4$ – $<0,6$ mg/kg per parą ir $\geq 0,6$ mg/kg per parą vidutinės paros dozės grupėse, o vidutinis laikas iki vidurių užkietėjimo pradžios – 113,0 paros, 173,7 paros ir 140,1 paros atitinkamai >0 – $<0,4$ mg/kg per parą, $0,4$ – $<0,6$ mg/kg per parą ir $\geq 0,6$ mg/kg per parą vidutinės paros dozės grupėse.

Visi pranešti viduriavimo ir vidurių užkietėjimo atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Infekcijos ir infestacijos

3 fazės LGS kontroliuojamame tyrime su vaikais ir jaunais suaugusiaisiais per 14 savaitių dozės didinimo ir palaikomojo gydymo laikotarpius viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7,4 proc.) dažniau stebėta bendrose fenfluramino grupėse nei placebo grupėje (3,4 proc.). Vidutinis laikas iki viršutinių kvėpavimo takų infekcijos pradžios fenfluramino grupėse buvo 42,9 ir 40,8 paros atitinkamai 0,2 mg/kg per parą ir 0,8 mg/kg per parą grupėse, palyginti su 46,7 paros placebo grupėje.

LGS kontroliuojamame tyrime infekcijų dažnis buvo didesnis veikliojo preparato grupės 2–6 metų amžiaus tiriamųjų grupėje. Bendras viršutinių kvėpavimo takų infekcijų (įskaitant streptokokinį faringitą, faringotonzilitą, rinitą, sinusitą ir virusinę viršutinių kvėpavimo takų infekciją) dažnis buvo 14,2 proc. tiriamųjų iš gydymo fenfluraminu grupės. Dažnai fiksuotas bronchitas (2,3 proc.), gripas (2,3 proc.), vidurinėsios ausies infekcija (1,1 proc.) ir plaučių uždegimas (2,3 proc.). Dauguma šių infekcijų pasireiškė 2 ir daugiau tiriamųjų iš gydymo fenfluraminu grupės ir nepasitaikė placebo grupėje. LGS kontroliuojamame atvirojo gydymo tyrime nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, virusinis gastroenteritas ir plaučių uždegimas dažniau stebėti didesnės dozės grupėse. Vidutinis laikas iki šių reiškinų pradžios buvo 6,0–155,1 paros, 107,1–212,5 paros ir 155,7–

320,7 paros atitinkamai >0–<0,4 mg/kg per parą, 0,4–<0,6 mg/kg per parą ir ≥0,6 mg/kg per parą vidutinės paros dozės grupėse.

Visi fiksuoti nazofaringito, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir virusinio gastroenterito atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Tyrimo atvirojo gydymo dalyje buvo pranešta apie du sunkaus plaučių uždegimo atvejus 0,4–<0,6 mg/kg per parą vidutinės paros dozės grupėje.

Pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas teikimas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pateikta nedaug duomenų apie klinikinį fenfluramino perdozavimo poveikį ir gydymą. Pavartojus daug didesnes fenfluramino dozes, nei vartota atliekant klinikinius tyrimus, pacientams pasireiškė ažitacija, mieguistumas, sumišimas, raudonis, tremoras (arba drebulys), karščiavimas, prakaitavimas, pilvo skausmas, hiperventiliacija ir išsiplėtę nereaguojantys vyzdžiai.

Pasireiškus traukuliams, aritmijai ir kvėpavimo sunkumams, reikia atidžiai stebėti gyvybinius rodiklius ir taikyti pagalbines priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistai nuo epilepsijos, kiti vaistai nuo epilepsijos; ATC kodas: N03AX26

Veikimo mechanizmas

Fenfluraminas yra serotoniną atpalaiduojantis vaistinis preparatas ir, atpalaiduodamas serotoniną, stimuliuoja kelių potipių 5-HT receptorius. Fenfluraminas gali sumažinti traukulius veikdamas kaip galvos smegenyse esančių specifinių serotonino receptorių, įskaitant 5-HT1D, 5-HT2A ir 5-HT2C receptorius, agonistas, taip pat veikdamas receptorių sigma-1. Kaip tiksliai veikia fenfluraminas gydant Dravet sindromą ir Lenokso-Gasto sindromą, neiširta.

Klinikinis veiksmingumas

Dravet sindromas

Vaikai ir jauni suaugusieji, sergantys Dravet sindromu

Fenfluramino veiksmingumas gydant Dravet sindromu sergančius vaikus ir jaunus suaugusiuosius buvo vertinamas atliekant du atsitiktinių imčių, daugiacentrius, placebo kontroliuojamus tyrimus.

Tyrimas Nr. 1 (N=119) buvo 3 atšakų, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, paralelinių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas, sudarytas iš 6 savaičių pradinio laikotarpio, 2 savaičių titravimo laikotarpio ir 12 savaičių palaikomojo laikotarpio, gydymą tęsiant iš viso 14 savaičių. Kriterijus atitinkantys pacientai atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1:1 buvo priskirti vienai iš dviejų fenfluramino dozių grupių (0,7 mg/kg per parą arba 0,2 mg/kg per parą, ne daugiau kaip 26 mg per parą) arba placebo grupei. Vidutinis (standartinis nuokrypis) į tyrimą Nr. 1 įtrauktų pacientų amžius buvo 9,0 (4,7) metai, pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 18 metų. Dauguma (73,9 proc.) pacientų buvo ≥6 metų amžiaus, mažuma (26,1 proc.) – <6 metų; vyr. lyties pacientai sudarė 53,8 proc., baltosios rasės pacientai – 82,4 proc. visų tiriamųjų. Visų į tyrimą įtrauktų pacientų liga buvo nepakankamai kontroliuojama, jiems vartojant bent vieną vaistinį preparatą nuo epilepsijos,

taikant nervo klajoklio stimuliaciją ir (arba) ketogeninę mitybą arba jų netaikant. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai vartojo nuo vieno iki penkių vaistinių preparatų nuo epilepsijos. Dažniausiai tuo pat metu vartojami vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (≥ 25 proc. visų atvejų) buvo valproatas (59,6 proc.), klobazamas (58,8 proc.) ir topiramatas (25,2 proc.). Atliekant tyrimą Nr. 1, pradinis konvulsinių traukulių dažnio mediana placebo, fenfluramino 0,2 mg/kg per parą ir fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėse buvo atitinkamai 34,0, 17,5 ir 21,2 konvulsinio traukulio per 28 dienas.

Tyrimas Nr. 2 (anksčiau – tyrimas Nr. 1504) (N=87) buvo 2 atšakų, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, paralelinių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas, sudarytas iš 6 savaičių pradinio laikotarpio, 3 savaičių titravimo laikotarpio ir 12 savaičių palaikomojo laikotarpio, gydymą tęsiant iš viso 15 savaičių. Kriterijus atitinkantiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1 buvo paskirta fenfluramino 0,4 mg/kg per parą dozė (ne daugiau kaip 17 mg per parą) arba placebo, kurie buvo vartojami papildomai kartu su jiems paskirtu nekintamu standartiniu gydymo stiripentoliu (su klobazamu ir (arba) valproatu) ir galimai kitais vaistiniais preparatais nuo epilepsijos režimu. Vidutinis (standartinis nuokrypis) į tyrimą Nr. 2 įtrauktų pacientų amžius buvo 9,1 (4,80) metų, pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 19 metų. Dauguma (72,9 proc.) pacientų buvo ≥ 6 metų amžiaus, mažuma (27,6 proc.) – < 6 metų; vyr. lyties pacientai sudarė 57,5 proc., baltosios rasės pacientai (jei nurodyta) – 59,8 proc. visų tiriamųjų. Visų į tyrimą įtrauktų tiriamųjų liga buvo nepakankamai kontroliuojama, jiems vartojant bent vieną vaistinį preparatą nuo epilepsijos, tarp jų – stiripentolį, taikant nervo klajoklio stimuliaciją ir (arba) ketogeninę mitybą arba jų netaikant. Pradinio konvulsinių traukulių dažnio mediana placebo ir fenfluramino 0,4 mg/kg per parą grupėse buvo atitinkamai 10,7 ir 14,3 konvulsinio traukulio per 28 dienas.

5 lentelė. Dravet sindromas. Tyrimas Nr. 1 ir tyrimas Nr. 2 (anksčiau – tyrimas Nr. 1504). Pirminės ir tam tikrų antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai

		Tyrimas Nr. 1			Tyrimas Nr. 2	
		Placebas	Fenfluraminas 0,2 mg/kg per parą	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą	Placebas + stiripentolis	Fenfluramina s 0,4 mg/kg per parą + stiripentolis
Konvulsinių traukulių dažnis	N	39	39	40	44	43
	Prieš pradedant gydymą	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
	Mediana (min, max)					
Palaikomojo gydymo laikotarpis	N	39	39	40	44	42
	Palaikomojo gydymo laikotarpio pabaigoje	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Mediana (min, max)					
	Vidutinio pradinio mėnesinio konvulsinių traukulių dažnio sumažėjimas, palyginti su placebo	-	36,7 proc. p=0,016	67,3 proc. p<0,001	-	54,9 proc. p<0,001
Konvulsinių traukulių sumažėjimas (proc.)	Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškianč	4 (10,3 proc.)	17 (43,6 proc.) PD=33,3 proc. SR: 4,25	29 (72,5 proc.) PD=62,2 proc. SR: 7,07	4 (9,1 proc.)	23 (54,8 proc.) PD=45,7 SR: 6,02

		Tyrimas Nr. 1			Tyrimas Nr. 2	
		Placebas	Fenfluraminas 0,2 mg/kg per parą	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą	Placebas + stiripentolis	Fenfluramina s 0,4 mg/kg per parą + stiripentolis
Palaikomojo gydymo laikotarpis	ių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥50 proc., skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios Poveikio dydis ¹ Santykinė rizika					
	Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškianč ių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥75 proc., skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios Poveikio dydis ¹ Santykinė rizika	2 (5,1 proc.)	10 (25,6 proc.) PD=20,5 proc. SR: 5,00	21 (52,5 proc.) PD=47,4 proc. SR: 10,24	2 (4,5 proc.)	17 (40,5 proc.) PD=36,0 proc. SR: 8,90
	Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškianč ių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥100 proc., skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios Poveikio dydis ¹	0 (0 proc.)	6 (15,4 proc.) PD=15,4 proc.	6 (15,0 proc.) PD=15,0 proc.	0 (0 proc.)	2 (4,8 proc.) PD=4,8 proc.
Ilgiausias laikotarpis be		9,5 paros	15,0 parų	25,0 paros	13,0 parų	22,0 paros

	Tyrimas Nr. 1			Tyrimas Nr. 2	
	Placebas	Fenfluraminas 0,2 mg/kg per parą	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą	Placebas + stiripentolis	Fenfluramina s 0,4 mg/kg per parą + stiripentolis
traukulių (mediana)		p=0,035	p<0,001		p=0,004
Titravimas + palaikomojo gydymo laikotarpis					

¹ Poveikio dydis (PD) (rizikos skirtumas), apskaičiuotas kaip veikliosios medžiagos ir placebo poveikio santykis; SR – santykinė rizika

Suaugusieji

Dauguma į tyrimus Nr. 1 ir Nr. 2 įtrauktų Dravet sindromu sergančių pacientų buvo vaikai ir tik 7 tiriamieji (3,4 proc.) buvo suaugusieji, kuriems buvo 18–19 metų, todėl Dravet sindromu sergančių suaugusiųjų populiacijoje surinkta nedaug veiksmingumo ir saugumo duomenų.

Atviro modelio tyrimo duomenys

Dravet sindromu sergantys pacientai, kurie dalyvavo 1 ir 2 tyrimuose, galėjo dalyvauti atvirojo gydymo tęstiniame tyrime (3 tyrimas). Atvirojo gydymo tyrimo pagrindinis tikslas buvo nustatyti fenfluramino 0,2–0,7 mg/kg per parą dozės ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą, o jo dozė galėjo būti didinama gydymui optimizuoti. Duomenys gauti apie 330 pacientų, kurie dalyvavo atvirojo gydymo tyrime ir vartojo fenfluraminą iki 3 metų (gydymo laikotarpio mediana – 631 diena; intervalas – 7–1 086). Iš viso 23 proc. pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime per atvirojo gydymo tęstinį laikotarpį, įskaitant 15 proc. dėl veiksmingumo stokos ir 1 proc. dėl nepageidaujamų reiškinių.

Lenokso-Gasto sindromas

Vaikai ir suaugusieji, sergantieji Lenokso-Gasto sindromu

Fenfluramino veiksmingumas gydant 2–35 metų pacientų traukulius, susijusius su Lenokso-Gasto sindromu, buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime (4 tyrimo 1 dalis).

4 tyrimo 1 dalyje buvo lyginama 0,7 mg/kg per parą (N = 87) ir 0,2 mg/kg per parą (N = 89) fenfluramino dozė (iki didžiausios 26 mg/kg dozės per parą) ir placebo. Pacientams buvo nustatyta Lenokso-Gasto sindromo diagnozė ir liga buvo nepakankamai kontroliuojama bent vienu vaistiniu preparatu nuo epilepsijos su klajoklio nervo stimuliavimu ir (arba) ketogenine mityba arba be jų. Tyrime buvo 4 savaitių pradinio įvertinimo laikotarpis, per kurį pacientai turėjo patirti bent 8 generalizuotus traukulius, pastoviai vartodami stabilų vaistinių preparatų nuo epilepsijos dozę. Generalizuotiems traukuliams buvo priskiriami: generalizuoti toniniai-kloniniai, antriniai generalizuoti toniniai-kloniniai, toniniai, atoniniai arba toniniai-atoniniai traukuliai, kurie patvirtintai baigdavosi nukritimu. Po pradinio įvertinimo laikotarpio pacientai atsitiktine tvarka buvo pervedami į 2 savaitių dozės didinimo laikotarpį, po kurio buvo 12 savaitių trukmės palaikomojo gydymo laikotarpis, kai fenfluramino dozė liko pastovi.

4 tyrimo 1 dalyje 99 proc. pacientų kartu vartojo nuo 1 iki 4 vaistinių preparatų nuo epilepsijos. Dažniausiai kartu vartojami vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (bent 25 proc. pacientų) buvo klobazamas (45,2 proc.), lamotriginas (33,5 proc.) ir valproatas (55,9 proc.).

4 tyrimo 1 dalies pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo generalizuotų traukulių su nukritimu dažnio per 28 dienas procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo per 14 savaitių dozės didinimo ir palaikomojo gydymo laikotarpius (t. y. gydymo laikotarpį) fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, pasiekusių generalizuotų traukulių dažnio per 28 dienas ≥ 50 proc. sumažėjimą nuo pradinio įvertinimo fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe, ir dalis pacientų,

pasiekusių pagerėjimą (minimalų, didelį arba labai didelį pagerėjimą) pagal Bendrojo klinikinio pagerėjimo išpūdžio (angl. *Clinical Global Impression - Improvement*, CGI-I) skalę pagrindinio tyrėjo vertinimu fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe.

4 tyrimo 1 dalyje generalizuotų traukulių dažnio per 28 dienas procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo (sumažėjimo) mediana buvo reikšmingai didesnė fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe (6 lentelė). Generalizuotų traukulių sumažėjimas buvo pastebėtas per 2 savaites nuo gydymo fenfluraminu pradžios, o poveikis išliko pastovus 14 savaičių gydymo laikotarpiu.

Tarp tiriamųjų, pradinio įvertinimo metu turėjusių ≥ 124 generalizuotus traukulius per 28 dienas, generalizuotų traukulių dažnio (GTD) sumažėjimas fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, 0,2 mg/kg per parą grupėje ir placebo grupėje atitinkamai buvo -19,98 proc., -7,37 proc. ir -11,21 proc.

6 lentelė Lenokso-Gasto sindromas. 4 tyrimo 1 dalies tam tikrų vertinamųjų baigčių rezultatai (palaikomojo gydymo laikotarpis)

	Placebas (N = 87)	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą (N = 87)
Pagrindinė vertinamoji baigtis: GTD procentinis pokytis nuo PĮ per P		
GTD suvestinė statistika ^a		
Mediana per PĮ	53,00	82,00
Mediana per P	47,33	55,73
Procentinio pokyčio mediana nuo PĮ per P	-7,28	-27,16
Neparametrinis modelis ^b		
Palyginimo su placebo p vertė	—	0,0018
Skirtumo medianos HL įvertis (A-P)		
Įvertis (std. pakl.)	—	-20 (5,795)
95 proc. PI	—	-31,61; -8,89
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis: procentinė dalis pacientų su ≥ 50 proc. GTD sumažėjimu nuo PĮ (50 proc. reagavusiųjų dažnis) per P		
≥ 50 proc. GTD sumažėjimas, n (proc.)	11 (12,6)	27 (31,4)
Palyginimo su placebo p vertė ^c		0,0044
Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis: procentinė dalis pacientų, su pagerėjusiu ^d CGI-I tyrėjo vertinimu P pabaigoje		
Tiriamųjų, kurių įvertis yra 1, 2 arba 3, n (proc.)	27 (33,8)	39 (48,8)
p vertė plg. su placebo ^e		0,0567

ANCOVA – kovariantiškumo analizė; A-P – veikliosios medžiagos ir placebo grupė; PĮ – pradinio įvertinimo laikotarpis; CGI-I – Bendrojo klinikinio išpūdžio apie pagerėjimą skalė; PI = pasikliautinis intervalas; GTD – generalizuotų traukulių dažnis per 28 dienas; HL – Hodžesas-Lemanas; std. pakl. – standartinė paklaida; DD+P = dozės didinimo ir palaikomasis laikotarpiai

- Traukulių dažnio per 28 dienas PĮ, DD+P ir procentinio pokyčio nuo PĮ per P vertės pateiktos originalioje skalėje.
- Rezultatai yra pagrįsti neparametriniu ANCOVA modeliu, kuriame gydymo grupės (3 lygiai) ir kūno svorio sluoksniai (<37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) yra veiksniai, PĮ traukulių dažnio kategorija – kovariatė, o traukulių dažnio procentinio pokyčio nuo PĮ per gydymo laikotarpį (P) kategorija – atsakas.
- Remiantis logistinės regresijos modeliu, į kurį įtrauktas kategorinis atsako kintamasis (pasiektas procentinio punkto sumažėjimas – taip arba ne), svorio grupių sluoksniai (<37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) ir pradinio įvertinimo GTD kaip kovariatė.
- Minimalus, didelis arba labai didelis pagerėjimas.
- Remiantis Kochrano, Mantelio ir Henselio (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu, lyginant veiklųjį preparatą su placebo, pakoregavus pagal svorio sluoksnius.

Generalizuotų traukulių dažnio per 28 dienas procentinio sumažėjimo nuo pradinio įvertinimo mediana mažiausios fenfluramino dozės (0,2 mg/kg per parą) grupėje per palaikomojo gydymo laikotarpį nepasiekė statistinio reikšmingumo, palyginti su placebo poveikiu (procentinio pokyčio tarp

0,2 mg/kg pacientų grupės ir placebo pagal procentinį pokytį nuo pradinio įvertinimo per palaikomojo gydymo laikotarpį mediana yra -11,48 [95 proc. PI: -26,61; 3,31]).

Traukulių tipas, kurio procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo mediana buvo didžiausia fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo generalizuoti toniniai-kloniniai traukuliai (-45,7 proc. fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje [n = 38], plg. su 3,7 proc. placebo grupėje [n = 38]).

Lenokso-Gasto sindromu sergantys pacientai, kurie pabaigė 4 tyrimo 1 dalį, galėjo dalyvauti 2 dalyje – atvirojo gydymo 52 savaičių trukmės lanksčios dozės tęstiniame tyrime, skirtame Lenokso-Gasto sindromu sergantiems pacientams, baigusiems 1 dalį. 4 tyrimo 2 dalies pagrindinis tikslas buvo įvertinti ilgalaikį fenfluramino dozių nuo 0,2 mg/kg per parą iki 0,7 mg/kg per parą saugumą ir toleravimą. Visi pacientai 1 mėnesį vartojo 0,2 mg/kg per parą fenfluramino dozę, o paskui dozė buvo didinama gydymui optimizuoti.

Iš 172 LGS tiriamųjų, gydytų Fintepla ≥ 12 mėnesių, 46,5 proc. vartojo 0,4–<0,6 mg/kg per parą vidutinę paros dozę, 33,7 proc. – $\geq 0,6$ mg/kg per parą vidutinę paros dozę, 19,8 proc. – >0–<0,4 mg/kg per parą vidutinę paros dozę.

Duomenys gauti apie 247 pacientus, įtrauktus į 4 tyrimo 2 dalį ir vartojusius fenfluraminą laikotarpį, kurio mediana buvo 364 dienos (intervalas: 19–542 dienos). Tyrimą pabaigė iš viso 143 tiriamieji; 19 tęsė dalyvavimą, o 85 tiriamieji pasitraukė iš tyrimo. Dažniausia pasitraukimo priežastis buvo veiksmingumo stoka (55 [22,3 proc.]), nepageidaujamas reiškinys (13 [5,3 proc.]) ir pasitraukimas tiriamojo iniciatyva (13 [5,3 proc.]).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Fintepla tyrimų su viena ar daugiau Dravet sindromu sergančių vaikų populiacijos pogrupių rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių tyrimų duomenys

Fenfluramino ir norfenfluramino farmakokinetika buvo tiriama su sveikais tiriamaisiais, Dravet sindromu sergančiais pacientais vaikais ir Lenokso-Gasto sindromu sergančiais vaikais bei suaugusiais pacientais.

Absorbcija

Laikas iki didžiausios fenfluramino koncentracijos plazmoje (T_{max}) yra intervale nuo 3 iki 5 valandų, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai. Absoliutus fenfluramino biologinis prieinamumas yra maždaug 68–83 proc. Maistas neturėjo poveikio fenfluramino arba norfenfluramino farmakokinetikai.

Fenfluramino C_{max} sveikų savanorių kraujyje susidaro praėjus maždaug 3 h nuo vienos dozės išgėrimo ir išgėrus 0,35 ir 0,7 mg/kg fenfluramino dozes siekia atitinkamai 28,6 ir 59,3 ng/ml. Po 0,35 ir 0,7 mg/kg fenfluramino dozių AUC_{inf} yra atitinkamai 673 ir 1 660 ng \times h/ml. Norfenfluramino C_{max} sveikų savanorių kraujyje susidaro praėjus maždaug 12 h po vienos dozės išgėrimo ir išgėrus 0,35 ir 0,78 mg/kg dozes siekia atitinkamai 11,7 ir 16,1 ng/ml. Po 0,35 ir 0,7 mg/kg dozių AUC_{inf} yra atitinkamai 798 ir maždaug 800 ng \times h/ml. Sveikiems savanoriams vartojant 0,35–0,7 mg/kg dozes, fenfluramino C_{max} ir AUC_{inf} yra proporcingi vaistinio preparato dozei. Sveikiems savanoriams vartojant 0,35–0,7 mg/kg dozes, norfenfluramino C_{max} ir AUC_{inf} yra mažesni už proporcingus vaistinio

preparato dozei. Vartojant 0,7 mg/kg dozę, AUC_{inf} buvo 0,5 karto didesnis, palyginti su 0,35 mg/kg doze. Vartojant 0,7 mg/kg dozę, C_{max} buvo 0,7 karto didesnis, palyginti su 0,35 mg/kg doze.

Fenfluraminą vartojant po 0,2 mg/kg du kartus per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai fenfluramino ir norfenfluramino ekspozicija (AUC_{0-24}) vaikų, sergančių Dravet sindromu, organizme siekia atitinkamai 371 ir 222 ng*h/ml. Vaikams vartojant fenfluraminą po 0,7 mg/kg du kartus per parą, ne daugiau kaip 26 mg per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai fenfluramino ir norfenfluramino AUC_{0-24} siekia atitinkamai 1 400 ir 869 ng*h/ml. Fenfluramino ir norfenfluramino $C_{max,ss}$ buvo atitinkamai 68,6 ir 37,8 ng/ml. Kai kartu vartojamas stiripentolis, fenfluraminą vartojant po 0,2 mg/kg du kartus per parą, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai fenfluramino ir norfenfluramino AUC_{0-24} siekia atitinkamai 1 030 ir 139 ng*h/ml, o vartojant po 0,35 mg/kg du kartus per parą – atitinkamai 3 240 ir 364 ng*h/ml.

Remiantis Lenokso-Gasto sindromu sergančių vaikų ir suaugusiųjų pacientų, vartojusių Fintepla 0,7 mg/kg per parą dozę du kartus per parą (iki 26 mg fenfluramino bendros paros dozės), duomenimis, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai fenfluramino sisteminė ekspozicija (C_{max} ir AUC_{0-24h}) vidutiniškai yra šiek tiek mažesnė, bet nelaikoma reikšmingai skirtinga nuo Dravet sindromu sergančių pacientų rodmenų.

Iš fenfluramino ir norfenfluramino pusinės eliminacijos iš plazmos laiko matyti, kad maždaug 94 proc. fenfluramino ir norfenfluramino nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija būtų pasiekta atitinkamai per maždaug 4 ir 5 paras (4 pusinės eliminacijos laikotarpiai). Sveikų tiriamųjų organizme fenfluramino ir norfenfluramino C_{max} akumuliacijos santykis yra atitinkamai 3,7 ir 6,4 karto, o AUC_{0-24} akumuliacijos santykis – atitinkamai 2,6 ir 3,7 karto.

Pasiskirstymas

50 proc. fenfluramino *in vitro* jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ir tas junginys nepriklauso nuo vaistinio preparato koncentracijos. Fenfluraminą išgėrus sveikiems tiriamiesiems, jo pasiskirstymo tūrio (V_z/F) geometrinis vidurkis yra 11,9 (16,5 proc.) l/kg.

Biotransformacija

Daugiau kaip 75 proc. fenfluramino, prieš pasišalinant iš organizmo, metabolizuojamas daugiausia CYP1A2, CYP2B6 ir CYP2D6 pavirsta į norfenfluraminą. Norfenfluraminas deaminuojamas ir oksiduojamas ir iš jo susidaro neaktyvūs metabolitai. Kiek šių neaktyvių metabolitų yra plazmoje ir šlapime, nežinoma. Nežinoma, ar, be CYP izofermentų, norfenfluramino metabolizme dalyvauja kiti fermentai (pvz., UDP-gliukuroniltransferazės (UGT)), ar ne.

Nešikliai

Fenfluraminas ir norfenfluraminas nebuvo P-glikoproteino, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ir MATE2-K *in vitro* substratai.

Eliminacija

Didžioji dalis (>90 proc.) išgertos fenfluramino dozės išsiskiria su šlapimu, daugiausia metabolito forma; mažiau nei 5 proc. randami išmatose. Fenfluraminą išgėrus sveikiems tiriamiesiems, jo klirensas (CL/F) geometrinis vidurkis CV proc.) 6,9 l/h (29 proc.), o pusinės eliminacijos laikas – 20 val. Norfenfluramino pusinės eliminacijos laikas – maždaug 30 val.

Ypatingos populiacijos

Genetiniai polimorfizmai

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 genotipo poveikio fenfluramino ar norfenfluramino farmakokinetikai nenustatyta,

Sutrikusi inkstų funkcija

Fenfluraminas daugiausia pašalinamas per inkstus; daugiau kaip 90 proc. išgertos dozės pašalinama su šlapimu pirminio vaistinio preparato arba metabolitų pavidalu. Tyrime, kuriame buvo lyginama vienos 0,35 mg/kg fenfluramino dozės farmakokinetika sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip glomerulų filtracijos greitis <30 ml/min./1,73 m², apskaičiuotas taikant mitybos pakeitimo sergant inkstų liga formulę) turinčių pacientų ir atrinktų sveikų savanorių organizme, turintiesiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą fenfluramino C_{\max} ir AUC_{0-t} rodmenys atitinkamai padidėjo 20 proc. ir 87 proc. Šis fenfluramino ekspozicijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas. Sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turinčių pacientų organizme stebėti nedideli ir nereikšmingi norfenfluramino AUC_{0-t} ir C_{\max} rodmenų pokyčiai. Kai Fintepla vartoja pacientai, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau gali reikėti lėtesnio titravimo. Jeigu pranešama apie nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nė vieno tyrimo metu nenustatyta sutrikusios kepenų funkcijos poveikio fenfluramino farmakokinetikai suaugusiųjų arba vaikų organizme. Kadangi fenfluraminas metabolizuojamas kepenyse, sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai gali turėti įtakos vaistinio preparato koncentracijai plazmoje. Tiriamieji, turintys vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, nebuvo įtraukiami į 3 fazės klinikinius tyrimus.

Kūno svoris

Fenfluramino ir norfenfluramino klirensas ir farmakokinetinė ekspozicija yra nuoseklūs dideliame KMI intervale (nuo 12,3–35 kg/m²).

Lytis

Fenfluramino ir norfenfluramino farmakokinetika vyr. ir mot. lyties tiriamųjų organizme buvo nuosekli.

Rasė

Į vertinimą įtraukta nedaug ne baltosios rasės tiriamųjų, todėl negalima padaryti išvados dėl rasės įtakos farmakokinetikai. Fenfluraminą metabolizuojančių fermentų genetiniai polimorfai yra panašūs skirtingų rasių individų organizme, skiriasi tik jų dažnis. Todėl nors vidutinė ekspozicija gali šiek tiek skirtis priklausomai nuo rasės, ekspozicijos intervalas turėtų būti panašus.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant vaistinio preparato išsiskyrimo į pieną tyrimą, žiurkėms sugirdyta 1,2 m/kg radioaktyviai pažymėto deksfenfluramino ir 24 val. po vaistinio preparato sugirdymo buvo imami jų plazmos bei pieno ėminiai. Po 2 val. piene rasta ir deksfenfluramino, ir nordeksfenfluramino, ir jų koncentracija per 24 val. mažėjo. Po 24 val. deksfenfluramino piene nerasta. Po 24 val. rasti nedideli nordeksfenfluramino kiekiai. Po 2 valandų radioaktyviųjų dalelių koncentracijos piene ir plazmoje santykis siekė 9 ± 2 , po 24 val. – 5 ± 1 . Lyginant kūno svorius, atitinkama žmogui skiriama dozė (0,2 mg/kg deksfenfluramino) yra mažesnė už didžiausią žmonėms rekomenduojamą Fintepla dozę.

Reprodukcija ir vystymasis

Fenfluramino sugirdžius vaikingoms žiurkėms ir triušingoms triušėms, naudojant dozes, kurias siejamos su toksiniu poveikiu motininėms patelėms, nustatyta toksinio poveikio vystymuisi požymių.

Atliekant poveikio žiurkių embriono ir vaisiaus vystymuisi, naudojant dideles vaistinio preparato dozes ir tik tais atvejais, kai pasireiškė toksinis poveikis motininėms patelėms, nustatytas vaisiaus svorio sumažėjimas ir išorinių formavimosi ydų bei skeleto formavimo ydų atvejų skaičiaus

padidėjimas. Vidutinė dozė, kurios poveikio vaisiaus vystymuisi nenustatyta, buvo susijusi su penkis kartus už žmonėms rekomenduojamą Fintepla dozę didesne ekspozicija plazmoje (AUC).

Atliekant poveikio triušių embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, fenfluramino poveikis pasireiškė vaisiaus rezorbcijos, kuri lėmė persileidimą po implantacijos, atvejų skaičiaus padidėjimu; tai nustatyta naudojant visas dozes, kai pasireiškė fenfluramino toksinis poveikis motininėms patelėms (kūno svorio mažėjimas ir sumažėjęs maisto suvartojimas). Taip pat nustatyti šie klinikiniai požymiai: išsiplėtę vyzdžiai ir padažnėjęs kvėpavimas bei tremoras. Fenfluraminą naudojant įvairiomis dozėmis, jokių su juo siejamų išorinių, visceralinių ir skeleto formavimosi ydų ar variacijų nenustatyta. Nedidelė dozė, kuri lėmė tiek toksinį poveikį motininėms patelėms, tiek persileidimą po implantacijos, buvo susijusi su mažesne už didžiausią žmonėms rekomenduojamą Fintepla dozę ekspozicija plazmoje (AUC).

Atliekant poveikio žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus, fenfluraminas ir norfenfluraminas prasiskverbė pro placenta. Vaistinio preparato ekspozicija žiurkių vaisiaus plazmoje pagal koncentraciją buvo didesnė motininių patelių plazmoje, o triušių atveju – panaši, tačiau poveikis žmogaus vaisiui nežinomas.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi tyrimą, didelių dozių toksinis poveikis motininėms patelėms buvo susijęs su didesniu negyvagimių atvejų skaičiumi. Vidutinė dozė, kuri neturėjo nepageidaujamo poveikio F₀ ir F₁ kartoms, buvo susijusi su penkis kartus už žmonėms rekomenduojamą Fintepla dozę didesne ekspozicija plazmoje (AUC). Pirmoje palikuonių kartoje poveikio bendrai reprodukcinei funkcijai nenustatyta.

Atliekant poveikio žiurkių vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi tyrimą, poveikio *in vivo* patinų vaisingumui nenustatyta. Tiriant pateles, nustatytas vaisingumo indekso (vaikingumu pasibaigusį poravimosi kartų dalies) sumažėjimas, kuris susietas su poveikiu patelėms. Nustatytas sumažėjęs *corpora lutea* ir reikšmingai mažesnis gimdoje įsitvirtinusių embrionų skaičius, taip pat didesnė persileidimo prieš implantaciją ir po jos atvejų procentinė dalis. Vaisingumo sumažėjimas nustatytas naudojant toksinį poveikį patelėms sukėlusias dozes. Nedidelė dozė, kurią taikant nenustatyta poveikio vaisingumo indeksui, buvo susijusi su tokia ekspozicija plazmoje (AUC), kuri maždaug yra tokia pati kaip susidaranti vartojant didžiausią žmonėms rekomenduojamą Fintepla dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 215)
Metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 219)
Sukralozė (E 955)
Hidroksietilceliuliozė (E 1525)
Mononatrio fosfatas (E 339)
Dinatrio fosfatas (E 339)
Vyšnių skonio aromatinės medžiagos milteliai:
gumiarabikas (E 414)
gliukozė (kukurūzų)
etilo benzoatas
natūralūs aromatiniai preparatai
natūralios aromatinės medžiagos
aromatinės medžiagos
maltodekstrinas (kukurūzų)
sieros dioksidas (E 220)
Kalio citratas (E 332)
Citrinų rūgštis monohidratas (E 330)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Tinkamumo laikas pirmąkart atidarius

Pirmąkart atidarius buteliuką, šį vaistinį preparatą reikia suvartoti per 3 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Fintepla tiekiamas į kartono dėžutę supakuotame baltos spalvos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuke su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu su nuplėšiama plomba, prie kurio pridamas į buteliuką įstumiamas mažo tankio polietileno (MTPE) adapteris ir polipropileno (PP)/DTPE geriamieji švirkštai. Į pakuotę įdėtas geriamasis švirkštas turėtų būti naudojamas paskirtai dozei suvartoti.

Vaistinio preparato pateikimo formos

Buteliukas, kuriame yra 60 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

Buteliukas, kuriame yra 120 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

Buteliukas, kuriame yra 250 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

Buteliukas, kuriame yra 360 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Buteliuko adapterio įstatymas

Pirmą kartą atidarius buteliuką, į jį reikia įstumti adapterį.

Nusiplaukite ir nusauskite rankas.

Išimkite buteliuko adapterį iš jo pakuotės.

Pastatykite buteliuką ant lygaus kieto paviršiaus.

Atidarykite buteliuką.

Tvirtai laikykite buteliuką.

Sulyginkite buteliuko adapterį su atidaryto buteliuko viršumi.

Delnu įstumkite buteliuko adapterį į buteliuką.

Buteliuko adapteris turi būti viename lygyje su buteliuko viršumi.

Buteliuko adapterio nereikia išimti po kiekvieno panaudojimo.

Buteliuko dangtelį galima užsukti neišėmus adapterio.

Švirkšto plovimas

Ištraukite stūmoklį iš švirkšto, kad galėtumėte atskirai praplauti kiekvieną detalę. Kiekvieną kartą panaudoję geriamąjį švirkštą, praplaukite jį švariu vandeniu ir palikite išdžiūti. Išplaukite švirkšto vidų ir stūmoklį. Švirkštą ir stūmoklį galima plauti indaplovėje. Norint išplauti švirkštą, galima kelis kartus stūmokliu pritraukti švaraus vandens į švirkštą ir jį išstumti. Prieš naudojant švirkštą ir stūmoklį kitą kartą, jie turi būti visiškai sausi.

Maitinimo vamzdeliai

Fintepla geriamasis tirpalas yra suderinamas su dauguma enterinio maitinimo zondu. Norėdami praplauti maitinimo zondu, pripildykite dozavimui naudojamą švirkštą vandeniu ir juo praplaukite zondu. Padarykite tai 3 kartus.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1491/001
EU/1/20/1491/002
EU/1/20/1491/003
EU/1/20/1491/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. Gruodžio 18 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas turi pateikti pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Fintepla kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo susitarti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis dėl mokomosios medžiagos turinio ir formos ir kontroliuojamos prieigos programos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai Fintepla pateiktas, būtų įgyvendinta **kontroliuojamos prieigos programa** (KPP), kad šis vaistinis preparatas nebūtų

naudojamas ne pagal patvirtintas indikacijas ir nebūtų skiriamas nutukusių asmenų svoriui kontroliuoti, nes šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis šioje populiacijoje yra neigiamas.

Be to, KPP turi būti įgyvendinta siekiant įsitikinti, kad vaistinį preparatą skiriantys gydytojai informuoti apie tai, kad reikia periodiškai tikrinti Fintepla vartojančių pacientų širdies veiklą dėl galimos širdies vožtuvų ligos ir plaučių arterinės hipertenzijos rizikos.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai Fintepla pateiktas, sveikatos priežiūros specialistai, kurie galimai išrašinės šį vaistinį preparatą savo pacientams, žinotų apie KPP ir gautų mokomosios medžiagos rinkinį, kurį sudaro:

- preparato charakteristikų santrauka,
- sveikatos priežiūros specialistams skirtas (SPS) vadovas.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje mokomojoje medžiagoje (**SPS vadove**) turi būti aptartos šios grėsmės:

- širdies vožtuvų liga (ŠVL),
- plaučių arterinė hipertenzija (PAH),
- vaisto vartojimas ne pagal patvirtintą indikaciją svoriui mažinti.

SPS vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- glausta informacija apie fenfluramino vartojimą praeityje ir apie tai, kad jis buvo išimtas iš rinkos dėl ŠVL ir PAH rizikos;
- informacija apie tai, kad būtina griežtai laikytis šiuo metu patvirtintos indikacijos ir kad dėl šios priežasties prieiga prie šio vaisto yra kontroliuojama, siekiant užtikrinti, kad gydytojai būtų gerai informuoti prieš išrašydami šį vaistinį preparatą;
- gydytojams skirta informacija apie Fintepla kontroliuojamos prieigos programos sąlygas (jos suderinamos nacionaliniu lygmeniu);
- nurodymai dėl su fenfluraminu siejamos ŠVL ir PAH nustatymo, stebėjimo ir (arba) tinkamo valdymo;
- rekomendacija paraginti pacientus ir (arba) juos slaugančius asmenis užsiregistruoti fenfluramino vartojimo registre, kuriame renkami ilgalaikiai saugumo duomenys.

Pacientams ir (arba) juos slaugantiems asmenims skirtoje mokomojoje medžiagoje turėtų būti aptartos šios grėsmės:

- širdies vožtuvų liga (ŠVL),
- plaučių arterinė hipertenzija (PAH).

Pacientui ir (arba) jį slaugančiam asmeniui skirtame vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

- informacija apie tai, kad svarbu periodiškai tikrintis širdies veiklą (atlikti echokardiogramą);

- mokomoji informacija apie su fenfluraminu siejamos ŠVL ir PAH nustatymą ir tinkamą valdymą;
- raginimas užsiregistruoti fenfluramino vartojimo registre, kuriame renkami ilgalaikiai saugumo duomenys.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p>Fintepla ilgalaikio saugumo registras Registruotojas privalo sukurti stebėjimo duomenų registrą, kad galėtų surinkti duomenis apie ilgalaikį fenfluramino vartojimo įprastinėje praktikoje saugumą, ypatingą dėmesį skirdamas svarbių galimų grėsmių – ŠVL ir PAH (pirminis tikslas) ir sulėtėjusio augimo (antrinis tikslas) – charakteristikų tyrimui ir kiekybiniam įvertinimui. Be to, duomenys apie echokardiografinio tyrimo dažnumą padės įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą.</p>	<p>Galutinė ataskaita: 2034 m. 1-asis ketvirtis</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas
fenfluraminas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
E 215, E 219,
vyšnių skonio aromatinė medžiaga (gliukozė, E 220).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

60 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
120 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
250 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
360 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 3 mėnesius.

Buteliuko pirmo atidarymo data: __ / __ / ____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/0/00/000/001 60 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/002 120 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/003 250 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/004 360 ml geriamasis tirpalas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fintepla

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas
fenfluraminas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
E 215, E 219,
vyšnių skonio aromatinė medžiaga (gliukozė, E 220).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas

60 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
120 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
250 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai
360 ml buteliukas, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai ir du 6 ml geriamieji švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 3 mėnesius.

Buteliuko pirmo atidarymo data: __ / __ / ____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/0/00/000/001 60 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/002 120 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/003 250 ml geriamasis tirpalas
EU/0/00/000/004 360 ml geriamasis tirpalas

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fintepla

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas fenfluraminas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums arba Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums arba Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip pasireiškiantys Jums ar Jūsų vaikui).
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Fintepla ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fintepla
3. Kaip vartoti Fintepla
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fintepla
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Fintepla ir kam jis vartojamas

Fintepla sudėtyje yra veikliosios medžiagos fenfluramino.

Fintepla gydomi vyresni kaip 2 metų pacientai, kuriems diagnozuota tam tikros rūšies epilepsija, vadinama Dravet sindromu arba Lenokso-Gasto sindromu, ir kuriems pasireiškia traukuliai (priepuoliai). Šis vaistas gali padėti sumažinti traukulių skaičių ir sunkumą.

Kaip Fintepla veikia, nevisiškai ištirta. Tačiau manoma, kad jis veikia galvos smegenyse padidindamas natūralios medžiagos, vadinamos serotoninu, ir sigma 1 receptoriaus aktyvumą, ir tai gali sumažinti traukulius.

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Fintepla

Fintepla vartoti draudžiama

- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija fenfluraminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui diagnozuotas širdies veiklos sutrikimas, kaip antai širdies vožtuvų liga arba plaučių arterinė hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijoje);
- jeigu per pastarąsias 2 savaites Jūs arba Jūsų vaikas vartojote vaistus, vadinamus monoamino oksidazės inhibitoriais.

Nevartokite Fintepla, jeigu Jums aktuali bent viena iš nurodytų sąlygų. Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Fintepla, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Fintepla:

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui diagnozuota glaukoma;
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui kyla minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę;
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate vaistą, vadinamą ciproheptadinu, kuriuo gydomos alergijos arba gerinamas apetitas.

Jeigu Jums aktuali bent viena iš nurodytų sąlygų (arba Jūs nesate dėl to tikri), prieš pradėdami vartoti Fintepla, pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums arba Jūsų vaikui pradėdami vartoti Fintepla, Jūsų gydytojas turi patikrinti Jūsų arba Jūsų vaiko širdies veiklą, atlikdamas echokardiogramą. Gydytojas patikrins, ar gerai veikia širdies vožtuvai ir, ar nepadidėjęs kraujospūdis širdį ir plaučius jungiančioje arterijoje. Pradėjus vartoti Fintepla, pirmus 2 metus echokardiograma bus atliekama kas 6 mėnesius, vėliau – kas metus. Nutraukus gydymą Fintepla, Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti echokardiogramą po 6 mėnesių nuo paskutinės dozės išgėrimo.

Jūsų gydytojas taip pat turi patikrinti Jūsų ar Jūsų vaiko svorį prieš pradėdami gydymą ir gydymo laikotarpiu, nes Fintepla gali sukelti svorio mažėjimą.

Serotonino sindromas

Prieš pradėdami vartoti Fintepla, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate vaistus, dėl kurių gali padidėti serotonino koncentracija galvos smegenyse. Tai yra svarbu dėl to, kad šių vaistų vartojimas kartu su Fintepla gali sukelti gyvybei pavojingą ligą serotonino sindromą. Vaistai, kuriuos vartojant gali padidėti serotonino koncentracija:

- vadinamieji triptanai (pvz., sumatriptanas), kuriuo gydoma migrena;
- monoamino oksidazės inhibitoriai (MOI), kuriais gydoma depresija;
- selektyvieji serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) arba serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI), kuriais gydoma depresija ir nerimas.

Stebėkite, ar Jums nepasireiškia serotonino sindromo požymiai, pvz.:

- ažitacija, dalykų, kurių nėra, matymas (haliucinacijos) arba sąmonės praradimas;
- širdies ir kraujotakos sutrikimai, pvz., pagreitinėjęs širdies ritmas, kraujospūdžio svyravimas, padidėjusi kūno temperatūra, prakaitavimas;
- raumenų trūkčiojimas ir koordinacijos sutrikimas;
- pykinimas arba vėmimas ir viduriavimas.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš minėtų sunkaus šalutinio poveikio reiškinių.

Kiti vaistai ir Fintepla

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai būtina, nes Fintepla gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui. Kiti vaistai taip pat gali turėti įtakos Fintepla veikimui.

Fintepla Jums arba Jūsų vaikui gali sukelti mieguistumą. Jūs arba Jūsų vaikas galite tapti dar mieguistesni, jeigu kartu su Fintepla Jūs taip pat vartosite kitus vaistus, pvz., antidepresantus, arba alkoholį.

Ypač svarbu, kad savo gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte, jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite:

- stiripentolį – vaistą nuo epilepsijos, kadangi gali reikėti sumažinti Jums paskirtą Fintepla dozę;
- vadinamuosius triptanus, MOI, SNRI arba SSRI vaistus (žr. informaciją pateiktą skyriuje „Serotonino sindromas“);

- karbamazepiną, primidoną, rifampiciną, fenobarbitalį ir kitus barbituratus, fenitoiną ir efavirenzą, kadangi gali reikėti padidinti Jums paskirtą Fintepla dozę.

Taip pat pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu Jūs arba Jūsų vaikas rūkote, nes gali reikėti padidinti Fintepla dozę.

Nėštumas ir žindymas

Jeigu Jūs arba Jūsų dukra yra nėščia, manote, kad Jūs arba Jūsų dukra gali būti nėščia, planuojate pastoti arba žindote, prieš vartojant šį vaistą reikia pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pasitarkite su savo gydytoju apie vairavimą, mechanizmų valdymą arba jeigu Jūs arba Jūsų vaikas, pvz., važinėjate dviračiais arba užsiimate kitomis sporto šakomis, nes išgėrę vaistų Jūs arba Jūsų vaikas galite jaustis mieguisti.

Fintepla sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E 215) ir metilo parahidroksibenzoato natrio druskos (E 219)

Tai gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Fintepla sudėtyje yra sieros dioksido (E 220)

Retais atvejais tai gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų ir bronchų spazmą.

Fintepla sudėtyje yra gliukozės

Tai gali kenkti dantims.

Jeigu Jūsų gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Fintepla sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 12 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Fintepla

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į juos.

Kiek vaisto vartoti

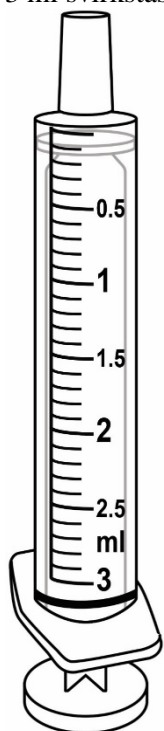
- Jums pasakys, kiek mililitrų išgerti, kad gautumėte vieną vaisto dozę.
- Vartokite vaistą du kartus per parą.
- Pirmiausia Jūsų gydytojas Jums arba Jūsų vaikui paskirs nedidelę vaisto dozę. Vėliau ji gali būti laipsniškai didinama, atsižvelgiant į tai, kaip vaistas toleruojamas ir kaip jis veikia Jūsų arba Jūsų vaiko savijautą.
- Didžiausias kiekis, kurį galite išgerti, yra 6 ml du kartus per parą.
- Jeigu vartojate stiripentolį, didžiausias kiekis, kurį galite išgerti, yra 4 ml du kartus per parą.
- Nevartokite didesnės nei išrašyta vaisto dozės, nes tai gali sukelti sunkų šalutinį poveikį.

Šio vaisto vartojimas

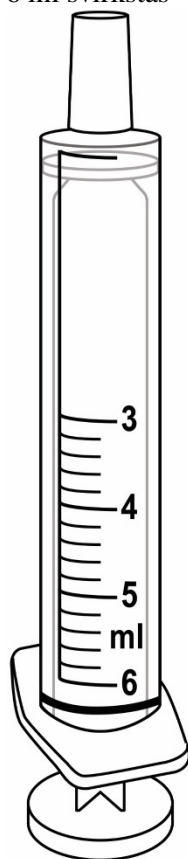
- Vartokite šį vaistą per burną.
- Išgerkite vaistą pavalgę arba tarp valgių.
- Fintepla geriamasis tirpalas yra suderinamas su ketogenine mityba.
- Šis vaistas yra skystis. Taip, kaip paaiškinta toliau, dozei atmatuoti naudokite prie vaisto pridėdamus geriamuosius švirkštus.
- Iki 3,0 ml dozėms naudokite žalią 3 mg švirkštą.
- 3,2–6,0 ml dozėms naudokite violetinį 6 ml švirkštą.
- Fintepla geriamasis tirpalas yra suderinamas su dauguma enterinio maitinimo zondų.

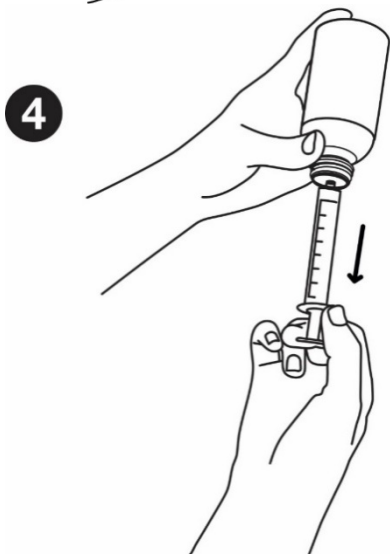
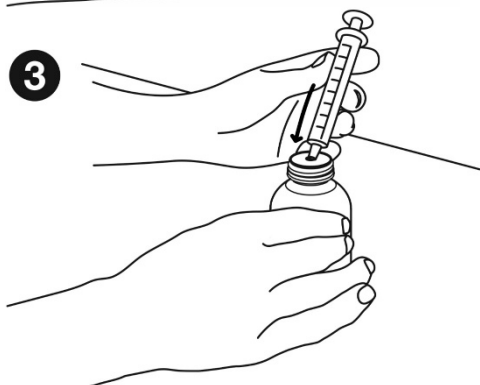
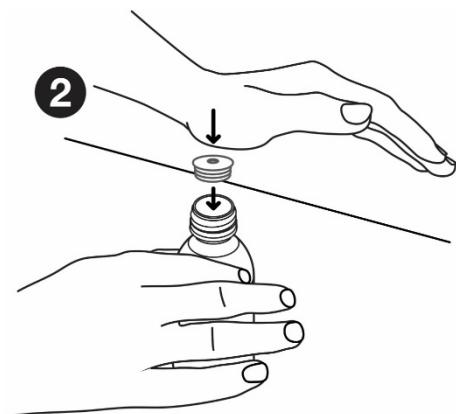
- Norėdami praplauti maitinimo zondą, pripildykite dozavimui naudojamą švirkštą vandeniu ir juo praplaukite zondą. Padarykite tai 3 kartus.

3 ml švirkštas – žalias.



6 ml švirkštas – violetinis.





Užrašykite ant dėžutės, kada pirmą kartą atidarytas buteliukas.

Pirmąkart atidare buteliuką, į jį įstumkite buteliuko adapterį. Toliau pateikti nurodymai, kaip įstatyti adapterį.

Buteliuko adapterio įstatymas

Į pirmąkart atidarytą buteliuką reikia įstumti adapterį.

Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

Išimkite buteliuko adapterį iš jo pakuotės.

Pastatykite buteliuką ant lygaus kieto paviršiaus.

Atidarykite buteliuką.

Tvirtai laikykite buteliuką.

Sulyginkite buteliuko adapterį su atidaryto buteliuko viršumi.

Delnu stumkite buteliuko adapterį į buteliuką, kol adapteris susilygins su buteliuko viršumi.

Išgėrę vaisto, buteliuko adapterio neištraukite iš buteliuko.

Dangteliu užsukite buteliuką su jame paliktu buteliuko adapteriu.

Vaisto vartojimas

Prieš atmatuodami vaisto dozę, įsitikinkite, kad geriamojo švirkšto stūmoklis sustumtas iki pat galo.

Tvirtai laikykite vaisto buteliuką pastatę jį ant kieto, lygaus paviršiaus.

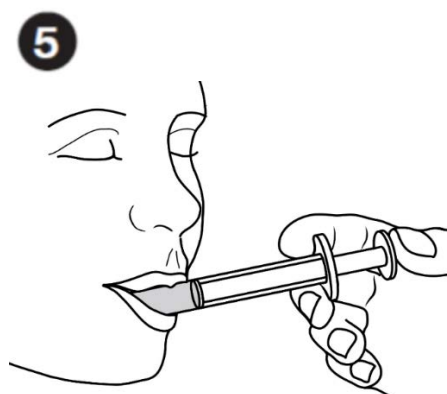
Stumkite geriamojo švirkšto viršūnę į buteliuko adapterį tiek, kiek ji lenda.

Kartu laikydami geriamąjį švirkštą ir buteliuką, apverskite juos.

Iš lėto traukdami stūmoklį, pritraukite reikiamą dozę.

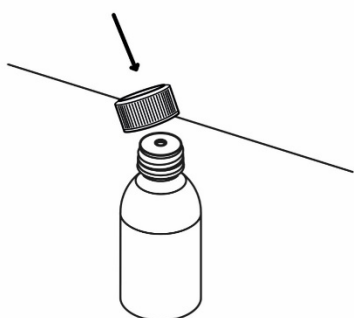
Kartu laikydami geriamąjį švirkštą ir buteliuką, atverskite juos atgal.

Tvirtai laikydami buteliuką, švelniai ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio.



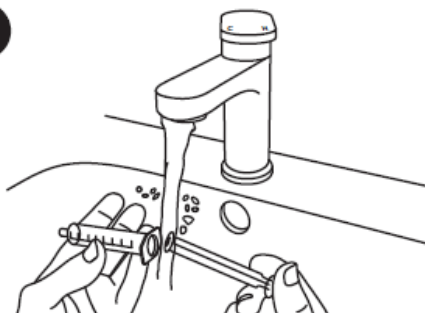
Įstatykite geriamąjį švirkštą pacientui į burną po žandu.
 Švelniai nustumkite stūmoklį iki galo.
 Švirkšto viršūnėje liks nedidelis vaisto kiekis.
 Tai yra normalu.
 Nešvirkškite vaisto į galinę gerklės ertmės dalį, nes pacientas gali užspringti.

6



Uždėkite dangtelį ir užsukite buteliuką.
 Visada palikite adapterį buteliuke.

7



Švirkšto plovimas

Kaskart panaudoję geriamąjį švirkštą, praplaukite jį švriu vandeniu ir palikite išdžiūti.

Išplaukite švirkšto vidų ir stūmoklį.
 Norint išplauti švirkštą, galima kelis kartus stūmokliu pritraukti švaraus vandens į švirkštą ir jį išstumti.

Stūmoklį galima ištraukti iš švirkšto, kad būtų galima atskirai praplauti kiekvieną detalę.

Švirkštą ir stūmoklį saugu plauti indaplovėje.
 Prieš naudojant švirkštą ir stūmoklį kitą kartą, jie turi būti visiškai sausi.

Išgėrus per didelę Fintepla dozę

Pasitarkite su gydytoju arba nedelsdami vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto buteliuką su savimi. Jums gali pasireikšti toks poveikis: ažitacija, mieguistumas arba sumišimas, raudonis arba karščio bangos, drebulys ir prakaitavimas.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas pamiršumėte pavartoti Fintepla

- Išgerkite vaistą, kai tik prisiminsite. Tačiau, jeigu jau beveik laikas išgerti kitą vaisto dozę, praleistos dozės nebeįgerkite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Fintepla

Nenustokite vartoti Fintepla, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Jeigu Jūsų gydytojas nuspręs nutraukti gydymą šiuo vaistu, jis nurodys iš lėto mažinti kasdien vartojamą vaisto kiekį. Iš lėto mažinant vaisto dozę, traukulių ir epilepsinės būklės rizika mažesnė.

Praėjus 6 mėnesiams nuo paskutinės Fintepla dozės išgėrimo, Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti echokardiogramą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dravet sindromas

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kritimas,
- viduriavimas,
- vėmimas,
- svorio mažėjimas,
- vidurių užkietėjimas,
- apetito sumažėjimas,
- pakilusi temperatūra,
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- echokardiogramos rodiklių nukrypimai nuo normos,
- nuovargis, mieguistumas arba silpnumas,
- krūtinės infekcija ir bronchitas,
- plaštakų, rankų arba kojų drebėjimas,
- ilgalaikiai traukuliai (epilepsinė būklė).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- dirglumas,
- ausies infekcija,
- neįprastas elgesys.

Lenokso-Gasto sindromas

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas,
- vėmimas,
- krūtinės infekcija,
- nuovargis, mieguistumas arba silpnumas,
- apetito sumažėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vidurių užkietėjimas,
- seilių hipersekrecija,
- bronchitas,
- gripas,
- vidurinėsios ausies infekcija,
- plaučių uždegimas,
- kritimas,
- svorio mažėjimas,
- traukuliai,
- ilgalaikiai traukuliai (epilepsinė būklė),
- letargija,
- plaštakų, rankų arba kojų drebėjimas,
- padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje.

Kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba slaugytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš minėtų šalutinio poveikio reiškinių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Fintepla

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Negalima šaldyti ar užšaldyti.
- Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 3 mėnesius.
- Kaskart panaudojus, švirkštą reikia išplauti.
- Jeigu pamestumėte arba sulaužytumėte švirkštą arba nebegalėtumėte įžiūrėti ant jo pažymėtų dozės padalų, naudokite kitą pakuotėje esantį geriamąjį švirkštą arba pasitarkite su savo vaistininku.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fintepla sudėtis

Veiklioji medžiaga yra fenfluraminas. Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

- etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 215),
- metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 219),
- sukralozė (E 955),
- hidroksietilceliuliozė (E 1525),
- mononatrio fosfatas (E 339),
- dinatrio fosfatas (E 339);
- vyšnių skonio aromatinės medžiagos milteliai:
 - gumiarabikas (E 414),
 - gliukozė (kukurūzų),
 - etilo benzoatas,
 - natūralūs aromatiniai preparatai,
 - natūralios aromatinės medžiagos,
 - aromatinės medžiagos,
 - maltodekstrinas (kukurūzų),
 - sieros dioksidas (E 220),
- kalio citratas (E 332),
- citrinų rūgštis monohidratas (E 330),
- injekcinis vanduo.

Fintepla išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Fintepla geriamasis tirpalas tiekiamas šiek tiek klampaus, skaidraus, bespalvio, vyšnių skonio skysčio forma.
- Tirpalas tiekiamas baltame buteliuke su vaikų neatidaruomu uždoriu ir dangteliu su nuplėšiama plomba.
- Kiekvienoje dėžutėje yra:
 - Buteliukas, kuriame yra 60 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

- Buteliukas, kuriame yra 120 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
- Buteliukas, kuriame yra 250 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
- Buteliukas, kuriame yra 360 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
- Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.