

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (*fenfluramine*) (fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Glikoze (kukurūza): 0,627 mg/ml

Nātrija etilparahidroksibenzoāts (E 215): 0,23 mg/ml

Nātrija metilparahidroksibenzoāts (E 219): 2,3 mg/ml

Sēra dioksīds (E 220): 0,000009 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains, viegli viskozs šķidrums ar pH = 5.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Fintepla ir paredzētas, lai ārstētu krampjus, kas saistīti ar Dravē sindromu un Lenoksa-Gasto sindromu, kā papildterapija citām pretepilepsijas zālēm pacientiem no 2 gadu vecuma.

### 4.2. Devas un ievadīšanas veids

Fintepla lietošana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā.

Fintepla tiek nozīmētas un izsniegtas saskaņā ar Fintepla kontrolētās piekļuves programmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Devas

### Pediātriskā (2 gadus veci un vecāki bērni) un pieaugušo populācija

#### **1. tabula. Ieteikumi par devām Dravē sindroma gadījumā**

	<b><u>Nelietojot</u></b> stiripentolu	<b><u>Lietojot</u></b> stiripentolu
Sākumdeva – pirmā nedēļa	0,1 mg/kg, lietojot divas reizes dienā (0,2 mg/kg dienā)	
7. diena – otrā nedēļa*	0,2 mg/kg divas reizes dienā (0,4 mg/kg dienā)	Uzturošā deva 0,2 mg/kg divas reizes dienā (0,4 mg/kg dienā)
14. diena – papildu titrēšana pēc vajadzības*	0,35 mg/kg divas reizes dienā (0,7 mg/kg dienā)	Neattiecas
Maksimālā ieteicamā deva	26 mg (13 mg divas reizes dienā, tas ir, 6,0 ml divas reizes dienā)	17 mg (8,6 mg divas reizes dienā, tas ir, 4,0 ml divas reizes dienā)

\* Pacientiem, kuri panes fenfluramīnu un kuriem nepieciešama turpmāka krampju samazināšana. Pacientiem, kuriem nepieciešama ātrāka titrēšana, devu var palielināt ik pēc 4 dienām.

Ja aprēķinātā deva ir 3,0 ml vai mazāka, jālieto 3 ml šļirce ar zaļo apdruku.

Ja aprēķinātā deva ir lielāka par 3,0 ml, jālieto 6 ml šļirce ar violeto apdruku.

Aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

#### **2. tabula. Ieteikumi par devām Lenoksa-Gasto sindroma gadījumā**

Sākumdeva — pirmā nedēļa	0,1 mg/kg, lietojot divas reizes dienā (0,2 mg/kg dienā)
7. diena — otrā nedēļa**	0,2 mg/kg divas reizes dienā (0,4 mg/kg dienā)
14. diena — uzturošā deva**	0,35 mg/kg divas reizes dienā (0,7 mg/kg dienā)
Maksimālā ieteicamā deva	26 mg (13 mg divas reizes dienā, tas ir, 6,0 ml divas reizes dienā)

\*\* Devu jāpalielina atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas līdz ieteicamai uzturošai devai (t. i., 14. dienai).

Ja aprēķinātā deva ir 3,0 ml vai mazāka, jālieto 3 ml šļirce ar zaļo apdruku.

Ja aprēķinātā deva ir lielāka par 3,0 ml, jālieto 6 ml šļirce ar violeto apdruku.

Aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

#### *Terapijas pārtraukšana*

Pārtraucot terapiju, deva jāsamazina pakāpeniski. Tāpat kā lietojot citas pretepilepsijas zāles, pēc iespējas jāizvairās no pēkšņas lietošanas pārtraukšanas, lai samazinātu krampju lēkmju biežuma un *status epilepticus* risku.

## Īpašas populācijas

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Vispārīgi, lietojot Fintepla pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav ieteicama, tomēr var apsvērt lēnāku titrēšanu. Ja tiek ziņots par nevēlamām blakusparādībām, var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Fintepla nav pētīts pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā. Nav zināms, vai fenfluramīns vai tā aktīvais metabolīts norfenfluramīns ir dializējams.

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Nav pieejami klīniskie dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Ievadīšana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama.

### *Gados vecāki cilvēki*

Nav pieejami dati par Fintepla lietošanu gados vecākiem pacientiem.

### *Pediātriskā populācija*

Fintepla lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 2 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Fintepla lieto iekšķīgi.

Fintepla var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

Fintepla ir savietojama ar komerciāli pieejamām kuņģa un nazogastrālās barošanas caurulītēm (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Fintepla satur ļoti ierobežotu daudzumu sagremojamu ogļhidrātu un ir saderīgas ar ketogēnu diētu.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aortas vai mitrālā vārstuļa sirds slimība.

Plaušu arteriālā hipertensija.

14 dienu laikā pēc monoamīnooksidāzes inhibitoru ievadīšanas paaugstināta serotonīna sindroma riska dēļ.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Aortas vai mitrālā vārstuļa sirds slimība un plaušu arteriālā hipertensija

Saistībā ar ziņotajiem sirds vārstuļu slimību gadījumiem, ko, iespējams, izraisīja fenfluramīns lielākās devās, kuru lieto pieaugušo aptaukošanās ārstēšanai, jāveic sirds monitorings, izmantojot ehokardiogrāfiju. Pacienti ar sirds vārstuļu slimību vai plaušu arteriālo hipertensiju netika iekļauti fenfluramīna kontrolētajos klīniskajos pētījumos Dravē sindroma un Lenoksa-Gasto sindroma ārstēšanai. Sirds vārstuļu slimība netika novērota šo pētījumu laikā.

Pirms terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic ehokardiogramma, lai noteiktu sākotnējo līmeni (skatīt 4.3. apakšpunktu) un izslēgtu jebkādu jau esošu sirds vārstuļu slimību vai plaušu hipertensiju.

Pirmos 2 gadus ehokardiogrammas monitorings jāveic ik pēc 6 mēnešiem, bet pēc tam reizi gadā. Ja ehokardiogramma norāda uz patoloģiskām vārstuļu izmaiņām, agrākā laika posmā jāapsver atkārtota ehokardiogrammas veikšana, lai novērtētu, vai novirze ir pastāvīga. Ja ehokardiogrammā tiek novērotas patoloģiskas novirzes, ieteicams kopā ar ārstu, aprūpētāju un kardiologu novērtēt ieguvumus un risku, turpinot fenfluramīna lietošanu.

Ja ārstēšana tiek pārtraukta aortas vai mitrālā vārstuļa sirds slimības dēļ, jānodrošina attiecīga uzraudzība un novērošana saskaņā ar vietējām vadlīnijām aortas vai mitrālā vārstuļa sirds slimības ārstēšanai.

Iepriekš izmantojot lielākas devas pieaugušo aptaukošanās ārstēšanai, tika ziņots, ka fenfluramīns ir saistīts ar plaušu arteriālo hipertensiju. Plaušu arteriālā hipertensija klīniskajā programmā netika novērota, taču, ņemot vērā šīs slimības mazo sastopamību, klīniskā pētījuma pieredze ar fenfluramīnu nav pietiekama, lai noteiktu, vai fenfluramīns palielina plaušu arteriālās hipertensijas risku pacientiem ar Dravē sindromu un Lenoksa-Gasto sindromu.

Ja ehokardiogrammas atrades liecina par plaušu arteriālo hipertensiju, pēc iespējas ātrāk un trīs mēnešu laikā jāveic atkārtota ehokardiogramma, lai apstiprinātu šīs atrades. Ja apstiprinās ehokardiogrammas atrade, kas liecina par paaugstinātu plaušu arteriālās hipertensijas varbūtību, ko 2015. gada Eiropas Kardiologu biedrības (*ESC*) un Eiropas Respiratorās biedrības (*ERS*) vadlīnijās definē kā “vidēju varbūtību”, aprūpētājam un kardiologam jāveic Fintepla lietošanas ieguvumu un riska novērtējums. Ja ehokardiogrammas atrade pēc apstiprināšanas liek domāt par augstu plaušu arteriālās hipertensijas varbūtību, kā noteikts 2015. gada *ESC* un *ERS* vadlīnijās, ieteicams pārtraukt fenfluramīna terapiju.

#### Samazināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums

Fenfluramīns var izraisīt ēstgribas samazināšanos un ķermeņa masas samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu iedarbība uz ēstgribas samazināšanos var rasties, ja fenfluramīns tiek kombinēts ar citām pretepilepsijas zālēm, piemēram, stiripentolu. Ķermeņa masas samazināšanās, šķiet, ir saistīta ar devu. Vairumam pētījuma dalībnieku laika gaitā, turpinot ārstēšanu, radās ķermeņa masas pieaugums. Jākontrolē pacienta ķermeņa masa. Ieguvumu un riska novērtējums jāveic pirms fenfluramīna terapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi *anorexia nervosa* vai *bulimia nervosa*.

#### Fintepla kontrolētās piekļuves programma

Ir izveidota kontrolētās piekļuves programma, lai 1) novērstu neapstiprinātu lietošanu ķermeņa masas samazināšanas nolūkos pacientiem ar aptaukošanos un 2) nodrošinātu, ka ārsti, kuri paraksta zāles, ir informēti par nepieciešamību periodiski kontrolēt sirdsdarbību pacientiem, kuri lieto Fintepla.

#### Miegainība

Fenfluramīns var izraisīt miegainību.

Citi centrālās nervu sistēmas darbību nomācoši līdzekļi, ieskaitot alkoholu, var pastiprināt fenfluramīna izraisītu miegainību (skatīt 4.5. un 4.7. apakšpunktu).

#### Pašnāvnieciska uzvedība un domas

Ir saņemti ziņojumi par pašnāvnieciskām domām un uzvedību pacientiem, kurus ārstē ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Randomizētu, ar placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas līdzekļiem, kuri nesaturēja fenfluramīnu, metaanalīze parādīja nelielu paaugstinātu pašnāvnieciskas uzvedības un domu risku. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz paaugstināta riska iespēju fenfluramīna gadījumā. Pacientiem un viņu aprūpētājiem jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja pacientam rodas pašnāvniecisku domu vai uzvedības pazīmes.

#### Serotonīna sindroms

Līdzīgi citiem serotonīnerģiskiem aģentiem, lietojot fenfluramīna terapiju, var rasties serotonīna sindroms, kas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis, īpaši vienlaicīgi lietojot citus serotonīnerģiskos

aģentus (ieskaitot SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), aģentus, kas pasliktina serotonīna metabolismu, piemēram, MAOI, vai antipsihotiskos līdzekļus, kas var ietekmēt serotonīnērgisko neurotransmiteru sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroma simptomi var būt garīgā stāvokļa izmaiņas (piemēram, uzbudinājums, halucinācijas, koma), autonomā nestabilitāte (piemēram, tahikardija, labils asinsspiediens, hipertermija), neiomuskulārās aberācijas (piemēram, hiperrefleksija, koordinācijas traucējumi) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja).

Ja lietošana vienlaicīgi ar fenfluramīnu un citiem serotonīnērgiskiem aģentiem, kas var ietekmēt serotonīnērgiskās sistēmas, ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

#### Palielināts krampju lēkmju biežums

Līdzīgi citām pretepilepsijas zālēm ārstēšanas laikā ar fenfluramīnu var rasties klīniski nozīmīgs krampju lēkmju biežuma pieaugums, kam var būt nepieciešams pielāgot fenfluramīna un/vai vienlaicīgi lietoto pretepilepsijas zāļu devu vai pārtraukt fenfluramīna lietošanu, ja ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

#### Ciproheptadīns

Ciproheptadīns ir spēcīgs serotonīna receptoru antagonists, un tāpēc tas var samazināt fenfluramīna efektivitāti. Ja fenfluramīna terapijai pievieno ciproheptadīnu, pacienti jānovēro, vai nepastiprinās krampji. Ja fenfluramīna terapija tiek uzsākta pacientam, kurš lieto ciproheptadīnu, fenfluramīna efektivitāte var samazināties.

#### Glaukoma

Fenfluramīns var izraisīt midriāzi un paātrināt slēgta kakta glaukomu. Pārtrauciet terapiju pacientiem ar akūtu redzes asuma samazināšanos. Apsveriet pārtraukšanu, ja rodas acu sāpes un citu cēloni nevar noteikt.

#### CYP1A2 un CYP2B6 induktoru iedarbība

Vienlaicīga ievadīšana ar spēcīgiem CYP1A2 induktoriem vai CYP2B6 induktoriem mazinās fenfluramīna koncentrāciju plazmā, kas var pazemināt fenfluramīna efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama fenfluramīna vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP1A2 vai CYP2B6 induktoru, pacients jānovēro, vai nesamazinās efektivitāte, un var apsvērt fenfluramīna devas palielināšanu; ar nosacījumu, ka tā nepārsniedz maksimālo dienas devu (52 mg dienā) vairāk nekā divas reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja uzturošās terapijas ar fenfluramīnu laikā tiek pārtraukta spēcīga CYP1A2 vai CYP2B6 induktora lietošana, jāapsver fenfluramīna devas pakāpeniska samazināšana līdz devai, kas lietota pirms induktora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### CYP1A2 un CYP2B6 inhibitoru iedarbība

Vienlaicīgas terapijas uzsākšana ar spēcīgu CYP1A2 vai CYP2D6 inhibitoru var izraisīt lielāku kopējo iedarbību, tādēļ jāuzrauga nevēlamās blakusparādības, un dažiem pacientiem var būt nepieciešama devas samazināšana.

Vienlaicīga vienreizējas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas ievadīšana kopā ar fluvoksamīnu (spēcīgs CYP1A2 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (50 mg vienu reizi dienā) veseliem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 2,1 reizi un  $C_{max}$  ar attiecību 1,2 reizes un samazināja

norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,3 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,4 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.

Vienlaicīga vienreizējas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas ievadīšana kopā ar paroksetīnu (spēcīgs CYP2D6 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (30 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,8 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,1 reizi un pazemināja norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,2 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,3 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.

### Palīgvielas

Šīs zāles satur nātrija etilparahidroksibenzoātu (E 215) un nātrija metilparahidroksibenzoātu (E 219), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, aizkavētas).

Tās satur arī sēra dioksīdu (E 220), kas retos gadījumos var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhu spazmas.

Pacienti ar retu glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) maksimālajā dienas devā 12 ml – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur glikozi, kas var kaitēt zobiem.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Farmakodinamiskā mijiedarbība ar citiem centrālās nervu sistēmas darbību nomācošajiem līdzekļiem palielina centrālās nervu sistēmas pastiprinātas depresijas risku. Šādu depresantu piemēri ir citi serotonīnerģiski līdzekļi (ieskaitot SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), līdzekļi, kas pasliktina serotonīna metabolismu, piemēram, MAOI, vai antipsihotiskie līdzekļi, kas var ietekmēt serotonīnerģisko neurotransmiteru sistēmas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### *Klīniskie pētījumi*

#### Līdzsvara koncentrācijas stiripentola kombinācijā ar klobazāmu un/vai valproātu ietekme uz fenfluramīnu

Līdzsvara koncentrācijas apstākļos 3. fāzes pētījumos, vienlaicīgi ievadot fenfluramīnu 0,2 mg/kg divas reizes dienā (0,4 mg/kg dienā), maksimāli 17 mg dienā kombinācijā ar standarta pretepilepsijas zāļu shēmu – stiripentolu kombinācijā ar klobazāmu un/vai valproātu, izraisīja fenfluramīna  $AUC_{0-24}$  pieaugumu par 130 % un norfenfluramīna  $AUC_{0-24}$  samazinājumu par 60 %, salīdzinot ar fenfluramīna lietošanu 0,35 mg/kg divas reizes dienā (0,7 mg/kg/dienā), maksimāli 26 mg/dienā, bez stiripentola (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Līdzsvara koncentrācijas kanabidiola ietekme uz fenfluramīnu

Vienlaicīga fenfluramīna 0,35 mg/kg devas ievadīšana ar atkārtotām kanabidiola devām palielināja fenfluramīna  $AUC_{0-INF}$  par 59 % un  $C_{maks}$  par 10 % un samazināja norfenfluramīna  $AUC_{0-INF}$  par 22 % un  $C_{max}$  par 33 % salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu. Vienlaicīgas fenfluramīna 0,35 mg/kg devas ievadīšana ar atkārtotām kanabidiola devām neietekmēja kanabidiola farmakokinētiku salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu kanabidiolu. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja fenfluramīnu lieto vienlaicīgi ar kanabidiolu.

*Rifampicīna (spēcīgs CYP3A un 2C19 induktors un vidēji spēcīgs CYP1A2, 2B6, 2C8 un 2C9 induktors) vai spēcīgu CYP1A2 vai CYP2B6 induktoru iedarbība*

Rifampicīns inducē vairākus CYP enzīmus, kas metabolizē fenfluramīnu un norfenfluramīnu. Vienlaicīga vienreizējas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas lietošana ar rifampicīnu līdzsvara koncentrācijā (600 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem samazināja fenfluramīna  $AUC_{0-t}$  par 58 % un  $C_{max}$  par 40 %, kā arī samazināja norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  par 50 % un palielināja norfenfluramīna  $C_{max}$  par 13 %, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu. Var būt nepieciešama fenfluramīna devas palielināšana, ja to lieto vienlaikus ar *rifampicīnu vai spēcīgu CYP1A2 vai CYP2B6 induktoru* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*CYP1A2 vai CYP2D6 inhibitoru iedarbība*

Vienlaicīga vienreizējas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas ievadīšana kopā ar fluvoksamīnu (spēcīgs CYP1A2 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (50 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 2,1 reizi un  $C_{max}$  ar attiecību 1,2 reizes un pazemināja norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,3 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,4 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.

Vienlaicīga vienreizējas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas lietošana kopā ar paroksetīnu (spēcīgs CYP2D6 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (30 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,8 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,1 reizi un pazemināja norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  ar attiecību 1,2 reizes un  $C_{max}$  ar attiecību 1,3 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.

*In vitro pētījumi*

*Fenfluramīna ietekme uz citām zālēm*

Vienlaicīga fenfluramīna 0,7 mg/kg devas ievadīšana kopā ar stiripentola, klobazāma un valproīnskābes kombinācijas vienu devu neietekmēja ne stiripentola, ne klobazāma vai tā N-desmetilmetabolīta norklobazāma farmakokinētiku, ne valproīnskābes farmakokinētiku, salīdzinot ar tikai stiripentola, klobazāma un valproīnskābes kombināciju.

*Fenfluramīna ietekme uz CYP2D6 substrātiem*

*In vitro* pētījumi liecina, ka fenfluramīns var inhibēt CYP2D6. Ir ziņots, ka līdzsvara koncentrācijas apstākļos desipramīna koncentrācija palielinās aptuveni 2 reizes, ievadot to vienlaicīgi ar fenfluramīnu. Fenfluramīna vienlaicīga ievadīšana ar CYP2D6 substrātiem var palielināt to koncentrāciju plazmā.

*Fenfluramīna ietekme uz CYP2B6 un CYP3A4 substrātiem*

*In vitro* pētījumi liecina, ka fenfluramīns var inducēt CYP2B6 un inducēt zarnu CYP3A4. Fenfluramīna vienlaicīga ievadīšana ar CYP2B6 substrātiem vai CYP3A4 substrātiem var mazināt to koncentrāciju plazmā.

*Fenfluramīna ietekme uz MATE1 substrātiem*

*In vitro* pētījumi liecina, ka norfenfluramīns (galvenais un farmakoloģiski aktīvais metabolīts) var inhibēt MATE1 klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Fenfluramīna vienlaicīga ievadīšana ar MATE1 substrātiem var palielināt to koncentrāciju plazmā.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Dati par fenfluramīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu).

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ne tiešu, ne netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti, ja nav tēva vai mātes toksicitātes (skatīt 5.3. apakšpunktu).



Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Fintepla lietošanas grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fenfluramīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem norāda uz fenfluramīna/tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar Fintepla jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Netika novērota fenfluramīna ietekme uz cilvēka fertilitāti līdz klīniskajām devām 104 mg/dienā.

Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka Fintepla var ietekmēt sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Fintepla mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tās var izraisīt miegainību un nogurumu. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai novērtētu, vai zāļu lietošana negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums Dravē sindroma gadījumā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir samazināta ēstgriba (44,2 %), caureja (30,8 %), drudzis (25,6 %), nogurums (25,6 %), augšējo elpceļu infekcija (20,5 %), letargija (17,5 %), miegainība (15,4 %) un bronhīts (11,6 %).

### Drošuma profila kopsavilkums Lenoksa-Gasto sindroma gadījumā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir samazināta ēstgriba (35,6 %), nogurums (18,4 %), miegainība (17,2 %), vemšana (13,5%) un caureja (12,6%).

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot fenfluramīnu ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas nākamajā tabulā pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums tiek definēts kā ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ) vai bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ).

## **3. tabula. Nevēlamās blakusparādības Dravē sindroma gadījumā**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>
Infekcijas un infestācijas	Bronhīts Augšējo elpceļu infekcija	Ausu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Patoloģiska uzvedība Aizkaitināmība
Nervu sistēmas traucējumi	Letargija	

	Miegainība <i>Status epilepticus</i> Trīce	
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Caureja Vemšana	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis Nogurums	
Izmeklējumi	Pazemināts glikozes līmenis asinīs Patoloģiska ehokardiogramma (palieku regurgitācija) Ķermeņa masas samazināšanās	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Kritiens	

#### 4. tabula. Nevēlamās blakusparādības Lenoksa-Gasto sindroma gadījumā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Bronhīts Gripa Vidusauss iekaisums Pneimonija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība	Krampji <i>Status epilepticus</i> Letarģija Trīce
Kuņģa–zarnu trakta traucējumi	Caureja Vemšana	Aizcietējums Siekalu hipersekrēcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	
Izmeklējumi		Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs Ķermeņa masas samazināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Kritiens

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Samazināta ēstgriba un ķermeņa masas samazināšanās*

Fenfluramīns var izraisīt ēstgribas samazināšanos un ķermeņa masas samazināšanos. Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās bērni un jauni pieaugušie ar Dravē sindromu, 34,4 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu bija tāda nevēlama blakusparādība kā samazināta ēstgriba, salīdzinot ar 8,3 % pacientu, kuri lietoja placebo, un aptuveni 18,9 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu ķermeņa masas

samazināšanās bija par  $\geq 7\%$  salīdzinājumā ar sākotnējo ķermeņa masu, salīdzinot ar 2,4 % pacientu, kuri lietoja placebo. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās bērni un pieaugušie ar Lenoksa-Gasto sindromu, 35,6 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu bija tāda nevēlama blakusparādība kā samazināta ēstgriba, salīdzinot ar 10,3 % pacientu, kuri lietoja placebo, un aptuveni 8,0 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu ķermeņa masas samazināšanās bija par  $\geq 7\%$  salīdzinājumā ar sākotnējo ķermeņa masu, salīdzinot ar 0 % pacientu, kuri lietoja placebo. Ēstgribas un ķermeņa masas samazināšanās, šķiet, ir saistīta ar devu. Vairumam pētījuma dalībnieku laika gaitā, turpinot ārstēšanu ar fenfluramīnu, atjaunojās ķermeņa masas pieaugums.

### *Status epilepticus un krampji*

Dravē sindroma 3. fāzes klīniskajos pētījumos novērotais *status epilepticus* biežums placebo grupā bija 2,4 % un kombinētajā fenfluramīna grupā — 6,6 %. LGS 3. fāzes klīniskajā pētījumā novērotais *status epilepticus* biežums placebo grupā bija 1,1 % un fenfluramīna grupā — 3,4 %. *Status epilepticus* dēļ zāļu lietošana Dravē sindroma un LGS 3. fāzes klīniskajos pētījumos netika pārtraukta.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar Dravē sindromu par krampju blakusparādībām biežāk ziņoja ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo, 4,1 % ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar 2,3 % pacientu, kuri saņēma placebo. LGS ziņojumu biežums par krampjiem ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem (6,8 %) un pacientiem, kuri saņēma placebo (6,9 %), bija līdzīgs. Tomēr par krampjiem, kas tika novērtēti kā saistīti ar pētījuma zālēm, biežāk ziņoja ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem nekā ar placebo — 6,3 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,1 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Vidējais dienu skaits līdz krampju sākumam LGS 3. fāzes pētījumā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija 26,3 dienas fenfluramīna 0,2 mg/kg/dienā grupā, 31,3 dienas fenfluramīna 0,8 mg/kg/dienā un 31,3 dienas placebo grupā.

### *Vārstuļu regurgitācijas ehokardiogrāfiskie drošuma novērtējumi*

Sirds vārstuļu slimība un plaušu arteriālā hipertensija, izmantojot ehokardiogrāfiju, tika novērtētas ar placebo kontrolētos un atklātā tipa pagarinājuma pētījumos 341 Dravē sindroma pacientam un 263 Lenoksa-Gasto sindroma pacientiem. Nevienam pacientam neattīstījās sirds vārstuļu slimība vai plaušu arteriāla hipertensija ar placebo kontrolētos pētījumos vai nemaskētos pētījumu pagarinājumos līdz 3 gados ilgā laikposmā. Dravē sindroma dubultmaskētajos pētījumos par palieku mitrālā vārstuļa regurgitāciju ziņoja 17,9 % pacientu fenfluramīna grupā, kuri lietoja 0,2 mg/kg/dienā (n=7/39), 23,3 % pacientu fenfluramīna grupā, kuri lietoja 0,4 mg/kg/dienā (n=10/43), 22,5 % pacientu fenfluramīna grupā, kuri lietoja 0,7 mg/kg/dienā (n=9/40) un 9,5 % pacientu placebo grupā (n=8/84). Par vieglu mitrālo regurgitāciju ziņoja 2,3 % pacientu fenfluramīna grupā, kuri lietoja 0,4 mg/kg/dienā (n=1/43). Par palieku aortas regurgitāciju ziņoja 7,9 % fenfluramīna pacientu grupā, kuri lietoja 0,7 mg/kg/dienā (n=3/40). Lenoksa-Gasto sindroma dubultklā pētījumā par palieku mitrālā vārstuļa regurgitāciju ziņoja 14,8 % pacientu grupā, kurā lietoja fenfluramīnu 0,2 mg/kg/dienā (n=13/89), 17,6 % pacientu grupā, kurā lietoja fenfluramīnu 0,7 mg/kg/dienā (n=15/87) un 22,1 % pacientu placebo grupā (n=19/87). Par vieglu mitrālo regurgitāciju ziņoja 1,1 % pacientu grupā, kurā lietoja fenfluramīnu 0,7 mg/kg/dienā (n=1/87). Par palieku aortas regurgitāciju ziņoja 5,6 % pacientu grupā, kurā lietoja fenfluramīnu 0,2 mg/kg/dienā (n=5/89), un 2,3% pacientu placebo grupā (n=2/87). Vienam 11 gadus vecam pacientam fenfluramīna 0,2 mg/kg/dienā grupā bija viegla aortas vārstuļa regurgitācija. Netika novērotas nekādas novirzes vārstuļu morfoloģijā, un, veicot diagnostisko novērtējumu ar transezofageālās ehokardiogrammas metodi, atrade tika pazemināta uz neesošu. Palieku un viegla mitrālā regurgitācija un palieku aortas regurgitācija ir nepatoloģiskas atrades, kā noteikts 2015. gada ESC un ERS vadlīnijās. Ja tika novērota mitrālā vai aortas regurgitācija, ziņotie gadījumi bieži bija pārejoši.

### *Letarģija, miegainība un nogurums*

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar Dravē sindromu ļoti bieži tika ziņots par letarģiju, miegainību un nogurumu/astēniju - attiecīgi 13,9 %, 10,7 % un 15,6 % fenfluramīna terapijas grupās kopā. Kontrolētā Lenoksa-Gasto sindroma pētījumā par letarģiju ziņoja bieži - 4 % pacientu. Par nogurumu/astēniju un miegainību ziņoja ļoti bieži - attiecīgi 18,8 % un 13,6 % pacientu. Par vairumu šo nevēlamo blakusparādību, proti, letarģijas, miegainības un noguruma/astēnijas gadījumu tika ziņots pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās ar fenfluramīnu, un tās bija vieglas vai vidēji smagas. Letarģijas, miegainības un noguruma/astēnijas dēļ terapija tika pārtraukta reti, un vairumā gadījumu šīs nevēlamās blakusparādības izzuda vai mazinājās, turpinot ārstēšanu. Kontrolētos Dravē sindroma pētījumos 0,8 % un 1,6 % pacientu fenfluramīna terapijas grupās kopā pārtrauca ārstēšanu attiecīgi letarģijas un miegainības dēļ. LGS pētījumā 1,7 % pacientu fenfluramīna terapijas grupā pārtrauca lietošanu miegainības dēļ.

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

LGS 3. fāzes kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās bērni un jauni pieaugušie, 14 nedēļu titrēšanas un uzturošās terapijas periodā caureju (11,9 %) un vemšanu (10,8 %) biežāk novēroja fenfluramīna grupās nekā placebo grupā (attiecīgi 4,6 % un 5,7 %). Vidējais laiks līdz caurejas sākumam fenfluramīna grupās bija 25,0 un 26,1 diena, lietojot attiecīgi 0,2 mg/kg/dienā un 0,8 mg/kg/dienā, salīdzinot ar 46,0 dienām placebo grupā, savukārt vidējais laiks līdz vemšanas sākumam fenfluramīna grupās bija 29,8 un 29,1 diena, lietojot attiecīgi 0,2 mg/kg/dienā un 0,8 mg/kg/dienā, salīdzinot ar 42,8 dienām placebo grupā.

LGS kontrolētā atklātā pētījumā caureju un aizcietējumu biežāk novēroja lielāku devu grupās. Vidējais laiks līdz caurejas sākumam bija 215,7 dienas, 95,2 dienas un 79,6 dienas grupās, lietojot vidējo dienas devu attiecīgi >0 – <0,4 mg/kg/dienā, 0,4–<0,6 mg/kg/dienā un  $\geq$ 0,6 mg/kg/dienā, savukārt vidējais laiks līdz aizcietējuma sākumam bija 113,0 dienas, 173,7 dienas un 140,1 diena grupās, lietojot attiecīgi >0 – <0,4 mg/kg/dienā, 0,4–<0,6 mg/kg/dienā un  $\geq$ 0,6 mg/kg/dienā.

Visi ziņotie caurejas un aizcietējumu gadījumi bija viegli vai vidēji smagi.

### *Infekcijas un infestācijas*

3. fāzes kontrolētā LGS pētījumā, kurā piedalījās bērni un jauni pieaugušie, augšējo elpceļu infekcija (7,4 %) tika novērota biežāk kombinētajās fenfluramīna grupās nekā placebo grupā (3,4 %) 14 nedēļu titrēšanas un uzturēšanas periodos. Vidējais laiks līdz augšējo elpceļu infekcijas sākumam fenfluramīna grupās bija 42,9 dienas un 40,8 dienas, lietojot attiecīgi 0,2 mg/kg/dienā un 0,8 mg/kg/dienā, salīdzinot ar 46,7 dienām placebo grupā.

LGS kontrolētajā pētījumā tika ziņots par lielāku infekciju biežumu aktīvajā grupā 2–6 gadus veciem pētījuma dalībniekiem. Par kombinēto augšējo elpceļu infekciju (tostarp streptokoku faringītu, faringotonsilītu, rinītu, sinusītu un augšējo elpceļu vīrusu infekciju) sastopamību visbiežāk ziņoja 14,2 % pacientu fenfluramīna terapijas grupā. Bieži tika ziņots par bronhītu (2,3 %), gripu (2,3 %), vidusauss iekaisumu (1,1 %) un pneimoniju (2,3 %). Lielākā daļa šo infekciju tika ziņotas 2 vai vairākiem pētījuma dalībniekiem fenfluramīna terapijas grupā, un par tām netika ziņots placebo grupā. LGS kontrolētajā atklātajā pētījumā nazofaringītu, augšējo elpceļu infekciju, vīrusu gastroenterītu un pneimoniju biežāk novēroja lielāku devu grupās. Vidējais laiks līdz šo notikumu sākumam bija 6,0–155,1 dienas, 107,1–212,5 dienas un 155,7–320,7 dienas vidējās dienas devas grupās attiecīgi >0–<0,4 mg/kg/dienā, 0,4–<0,6 mg/kg/dienā un  $\geq$ 0,6 mg/kg/dienā.

Visi ziņotie nazofaringīta, augšējo elpceļu infekciju, vīrusu izraisīta gastroenterīta gadījumi bija viegli vai vidēji smagi. Pētījuma atklātajā daļā tika ziņots par diviem smagas pneimonijas gadījumiem vidējās dienas devas grupā no 0,4 līdz < 0,6 mg/kg/dienā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Ir saņemti tikai ierobežoti dati par fenfluramīna pārdozēšanas klīnisko iedarbību un ārstēšanu. Par uzbudinājumu, miegainību, apjukumu, pietūkumu, trīci (vai drebuļiem), drudzi, svīšanu, sāpēm vēderā, hiperventilāciju un paplašinātām, nereaģējošām acu zīlītēm ziņots attiecībā uz daudz lielākām fenfluramīna devām nekā tām, kas iekļautas klīnisko pētījumu programmā.

Cieši jāuzrauga galvenie organisma stāvokļa rādītāji un krampju, aritmiju vai elpošanas grūtību gadījumā jāveic atbalsta terapija.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi; ATK kods: N03AX26

##### Darbības mehānisms

Fenfluramīns ir serotonīnu atbrīvojošs aģents, tādējādi tas stimulē vairākus 5-HT receptoru apakštipus, izdalot serotonīnu. Fenfluramīns var mazināt krampjus, iedarbojoties kā agonists uz specifiskiem serotonīna receptoriem smadzenēs, ieskaitot 5-HT1D, 5-HT2A un 5-HT2C receptorus, kā arī iedarbojoties uz sigma-1 receptoriem. Precīzs fenfluramīna darbības mehānisms Dravē sindroma un Lenoksa-Gasto sindroma gadījumā nav zināms.

##### Klīniskā efektivitāte

#### **Dravē sindroms**

##### *Bērni un jauni pieaugušie ar Dravē sindromu*

Fenfluramīna efektivitāte bērniem un jauniem pieaugušajiem ar Dravē sindromu tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, ar placebo kontrolētos pētījumos.

1. pētījums (N=119) bija 3 grupu, daudzcentru, randomizēts, dubultakls, paralēlu grupu, ar placebo kontrolēts pētījums, kas sastāvēja no 6 nedēļu sākuma perioda, kam sekoja 2 nedēļas ilgs titrēšanas periods un 12 nedēļas ilgs uzturošais periods, kopumā 14 nedēļas. Atbilstošie pacienti tika randomizēti 1:1:1, lai saņemtu vienu no divām fenfluramīna devām (0,7 mg/kg dienā vai 0,2 mg/kg dienā, maksimāli 26 mg dienā) vai placebo. 1. pētījumā iesaistīto pacientu vidējais (standartnovirze) vecums bija 9,0 (4,7) gadi, diapazonā no 2 līdz 18 gadiem. Lielākā daļa pacientu bija  $\geq 6$  gadus veci (73,9 %), bet mazākā daļa  $< 6$  gadi (26,1 %), vīriešu dzimuma (53,8 %) un baltās rases (82,4 %). Visiem uzņemtajiem pacientiem slimība nebija pietiekami kontrolēta, lietojot vismaz vienas pretepilepsijas zāles ar klejotājnerva stimulāciju vai bez tās un/vai ar ketogēnu diētu. Sākot pētījumu, pacienti lietoja no vienas līdz piecām pretepilepsijas zālēm. Visbiežāk vienlaicīgi lietotās pretepilepsijas zāles (kopumā  $\geq 25$  %) bija valproāts (59,6 %), klobazāms (58,8 %) un topiramāts (25,2 %). 1. pētījumā mediānais sākotnējais konvulsīvo krampju lēkmju biežums 28 dienu laikā bija 34,0, 17,5 un 21,2 attiecīgi placebo grupā, fenfluramīna 0,2 mg/kg/dienā un fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā.

2. pētījums (iepriekš zināms kā 1504) (N=87) bija 2 grupu, daudzcentru, randomizēts, dubultakls, paralēlu grupu, ar placebo kontrolēts pētījums, kas sastāvēja no 6 nedēļu sākuma perioda, kam sekoja 3 nedēļas ilgs titrēšanas periods un 12 nedēļas ilgs uzturošais periods, kopumā 15 nedēļas. Atbilstošos pacientus 1:1 randomizēja grupā, kas saņēma fenfluramīnu 0,4 mg/kg dienā (maksimāli 17 mg dienā), vai grupā, kas saņēma placebo, kas tika pievienots viņu stabilajam stiripentola (kombinācijā ar klobazāmu un/vai valproātu) un, iespējams, citu pretepilepsijas zāļu standarta terapijas režīmam. 2. pētījumā iesaistīto pacientu vidējais (standartnovirze) vecums bija 9,1 (4,80) gadi, diapazonā no 2

līdz 19 gadiem. Lielākā daļa pacientu bija  $\geq 6$  gadus veci (72,4 %), bet mazākā daļa  $< 6$  gadi (27,6 %), vīriešu dzimuma (57,5 %) un, kā ziņots, baltās rases (59,8 %). Visiem uzņemtajiem pacientiem slimība nebija pietiekami kontrolēta, lietojot vismaz vienas pretepilepsijas zāles, kurās ietilpa stiripentols, ar klejotājnerva stimulāciju vai bez tās un/vai ar ketogēnu diētu. Mediānais sākotnējais konvulsīvo krampju lēkmju biežums 28 dienu laikā bija 10,7 un 14,3 attiecīgi placebo grupā un 0,4 mg/kg/dienā fenfluramīna grupā.

**5. tabula. Dravē sindroms: 1. un 2. pētījums (iepriekš zināms kā 1504): primārie un izvēlētie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji**

		1. pētījums			2. pētījums	
		Placebo	Fenfluramīns 0,2 mg/kg/die nā	Fenfluramīns 0,7 mg/kg/die nā	Placebo + s tiripentols	Fenfluramīns 0,4 mg/kg/die nā + stiripent ols
<b>Konvulsīvu krampju lēkmju biežums</b>	N	39	39	40	44	43
	Sākotnējais līmenis.	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)
	Mediāna (min, maks.)					
<b>Uzturošais periods</b>	N	39	39	40	44	42
	Uzturošā perioda beigās. Mediāna (min, maks.)	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)
	Vidējā ikmēneša sākotnēji koriģētā konvulsīvo krampju lēkmju biežuma samazināšanās salīdzinājumā ar placebo	-	36,7 % p=0,016	67,3 % p<0,001	-	54,9 % p<0,001
<b>Konvulsīvo krampju lēkmju samazināšan ās, %</b>	To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās krampju lēkmes ir samazinājušās par $\geq 50$ % – izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni Iedarbības apmērs <sup>1</sup> Relatīvais risks	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES=33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES=62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES=45,7 RR: 6,02
	<b>Uzturošais periods</b>					
	To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES=20,5% RR: 5,00	21 (52,5 %) ES=47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES=36,0 % RR: 8,90

		1. pētījums			2. pētījums	
		Placebo	Fenfluramīns 0,2 mg/kg/die nā	Fenfluramīns 0,7 mg/kg/die nā	Placebo + s tiripentols	Fenfluramīns 0,4 mg/kg/die nā + stiripent ols
	krampju lēkmes ir samazinājušās par $\geq 75\%$ – izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni Iedarbības apmērs <sup>1</sup> Relatīvais rīskis					
	To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās krampju lēkmes ir samazinājušās par $\geq 100\%$ – izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni Iedarbības apmērs <sup>1</sup>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES=15,4 %	6 (15,0 %) ES=15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES=4,8 %
	<b>Ilgākais intervāls bez krampjiem (mediāna)</b>	9,5 dienas	15,0 dienas p=0,035	25,0 dienas p<0,001	13,0 dienas	22,0 dienas p=0,004
	<b>Titrešana + uzturošais periods</b>					

<sup>1</sup> Iedarbības apmērs (ES) (riska starpība), kas aprēķināta kā aktīvās vielas proporcija pret placebo; RR: Relatīvais risks

### *Pieaugušie*

Dravē sindroma populācija 1. un 2. pētījumā pārsvarā bija bērni un tikai 7 pieauguši pacienti, kuri bija 18–19 gadus veci (3,4 %), un tāpēc tika iegūti ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar Dravē sindromu.

### Atklātā tipa dati

Dravē sindroma pacienti, kuri piedalījās 1. un 2. pētījumā, varēja piedalīties nemaskētā pētījuma pagarinājumā (3. pētījums). Nemaskētā pētījuma primārais mērķis bija fenfluramīna ilgtermiņa efektivitātes un drošuma noteikšana, lietojot devas no 0,2 līdz 0,7 mg/kg/dienā, turklāt fenfluramīna devu varēja titrēt, lai optimizētu ārstēšanu. Ziņoti dati par 330 pacientiem, kuri piedalījās nemaskētajā pētījumā un saņēma fenfluramīnu līdz 3 gadiem (ārstēšanas ilguma mediāna: 631 diena; diapazons: 7–1086). Kopumā 23 % pacientu pārtrauca dalību pētījumā nemaskētās pagarinājuma ārstēšanas periodā, tostarp 15 % efektivitātes trūkuma dēļ, bet 1 % nevēlamo blakusparādību dēļ.

### **Lenoksa-Gasto sindroms**

#### *Bērni un pieaugušie ar Lenoksa-Gasto sindromu*

Fenfluramīna efektivitāte ar Lenoksa-Gasta sindromu saistītu krampju ārstēšanā pacientiem vecumā no 2 līdz 35 gadiem tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (4. pētījuma 1. daļa).

4. pētījuma 1. daļā tika salīdzinātas fenfluramīna devas 0,7 mg/kg/dienā (N=87) un 0,2 mg/kg/dienā (N=89) (līdz maksimālajai devai dienā 26 mg/kg) ar placebo. Pacienti bija diagnosticēti Lenoksa-Gasto sindroms, un viņu stāvoklis netika atbilstoši kontrolēts, lietojot vismaz vienu pretepilepsijas līdzekli ar vagālā nerva stimulāciju un/vai ketogēnu diētu vai bez tām. Pētījumā bija 4 nedēļu sākuma periods, kura laikā pacientiem, saņemot stabilu pretepilepsijas zāļu terapiju, bija jābūt vismaz 8 krampju lēkmēm. Krampji ietvēra: ģeneralizētus toniski-kloniskus, sekundāri ģeneralizētus toniski-kloniskus, toniskus, atoniskus vai toniski-atoniskus krampjus. Sākuma periodam sekoja randomizācija 2 nedēļu titrēšanas periodā un sekojošā 12 nedēļu uzturošās terapijas periodā, kurā fenfluramīna deva palika stabila.

4. pētījuma 1. daļā 99 % pacientu vienlaikus lietoja 1 līdz 4 pretepilepsijas zāles. Visbiežāk lietotās vienlaikus lietotās pretepilepsijas zāles (vismaz 25 % pacientu) bija klobazams (45,2 %), lamotrigīns (33,5 %) un valproāts (55,9 %).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs 4. pētījuma 1. daļā bija lēkmju biežuma 28 dienu laikā procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 14 nedēļu titrēšanas un uzturošās terapijas periodā kopā (t. i., ārstēšanas periodā) fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra to pacientu īpatsvaru, kuriem fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, salīdzinot ar placebo grupu, lēkmju biežums 28 dienu laikā samazinājās par  $\geq 50$  % salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni, un to pacientu īpatsvaru, kuriem fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, salīdzinot ar placebo grupu, atbildīgā pētnieka vērtējumā bija *Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I)* rādītāja uzlabojums (minimāls, ievērojams vai ļoti ievērojams uzlabojums).

4. pētījuma 1. daļā mediānās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni (samazinājums) attiecībā uz lēkmju biežumu 28 dienās bija ievērojami lielākas fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, salīdzinot ar placebo grupu (6. tabula). Krampju samazināšanās tika novērota 2 nedēļu laikā pēc fenfluramīna terapijas uzsākšanas, un efekts saglabājās nemainīgs 14 nedēļu ārstēšanas periodā.

Pacienti, kuriem sākotnējā periodā bija  $\geq 124$  krampju lēkmes 28 dienās, DSF samazinājums pacientiem fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, 0,2 mg/kg/dienā un placebo grupā bija attiecīgi - 19,98 %, -7,37 %, -11,21 %.

**6. tabula. Lenoksa-Gasto sindroms: izvēlēto mērķa kritēriju rezultāti 4. pētījuma 1. daļā (uzturošās terapijas periods)**

	Placebo (N = 87)	Fenfluramīns 0,7 mg/kg/day (N = 87)
<b>Primārais mērķa kritērijs: procentuālās izmaiņas no sākuma perioda (BS) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) uzturošās terapijas periodā (M)</b>		
DSF statistikas kopsavilkums <sup>a</sup>		
Mediāna sākumā	53,00	82,00
Mediāna M	47,33	55,73
Mediānās procentuālās izmaiņas no M laikā salīdzinājumā sākumu	-7,28	-27,16
Neparametrisks modelis <sup>b</sup>		
p vērtība salīdzinājumam ar placebo	—	0,0018
HL aprēķins mediānai starpībai (A–P)		
Aprēķins (standarta kļūda)	—	-20 (5,795)
95 % TI	—	-31,61, -8,89



	Placebo (N = 87)	Fenfluramīns 0,7 mg/kg/day (N = 87)
<b>Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pacientu procentuālā daļa ar <math>\geq 50</math> % samazinājumu no sākuma perioda (BS) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) (50 % atbildes reakcijas rādītājs) uzturošās terapijas periodā (M)</b>		
DSF samazinājums par $\geq 50$ %, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p vērtība salīdzinājumam ar placebo <sup>c</sup>		0,0044
<b>Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pacientu procentuālā daļa, kuriem pētnieka vērtējumā ir CGI-I rādītāja uzlabojums <sup>d</sup> uzturošās terapijas perioda (M) beigās</b>		
Pētāmās personas ar punktu skaitu 1, 2, or 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p vērtība salīdzinājumam placebo <sup>e</sup>		0,0567

ANCOVA = kovariācijas analīze; A-P = aktīvā grupa – placebo grupa; BL = sākuma periods; CGI I = Kopējais klīniskais iespaids–uzlabojums; TI = ticamības intervāls; DSF = krampju biežums 28 dienās; HL = Hodžess-Lēmans; Std Err = standarta kļūda; T+M = titrēšanas un uzturošās terapijas periods

- BL, T+M un procentuālās izmaiņas no sākuma līmeņa uzturošā perioda krampju biežumam 28 dienu laikā ir parādītas sākotnējā skalā.
- Rezultāti ir balstīti uz neparametrisku ANCOVA modeli ar ārstēšanas grupu (3 līmeņi) un svara slāņiem ( $< 37,5$  kg,  $\geq 37,5$  kg) kā faktoriem, sākotnējā līmeņa krampju biežuma pakāpi kā kovariātu un krampju biežuma procentuālās izmaiņas no sākuma līmeņa ārstēšanas laikā (M) kā atbildes reakciju.
- Pamatojoties uz loģistikas regresijas modeli, kas ietvēra kategorisku atbildes mainīgo lielumu (sasniegts procentpunkta samazinājums, jā vai nē), svara grupu slāņi ( $< 37,5$  kg,  $\geq 37,5$  kg) un sākuma perioda DSF kā kovariāts.
- Minimāli, daudz vai ļoti daudz uzlabojies
- Pamatojoties uz *Cochran-Mantel-Haenszel* testu, salīdzinot aktīvo ārstēšanu ar placebo, pēc pielāgošanas atbilstoši svaram

Krampju lēkmju biežuma 28 dienu laikā procentuālā samazinājuma mediāna uzturošās terapijas periodā mazākās fenfluramīna devas (0,2 mg/kg/dienā) grupā nerasniedza statistisko nozīmīgumu, salīdzinot ar placebo (mediānās izmaiņas starp 0,2 pacientu grupu un placebo, vērtējot procentuālās uzturošās terapijas laikā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli -11,48 [95 % TI -26,61, 3,31]).

Krampju veids ar lielāko mediāno procentuālo izmaiņu no sākotnējā līmeņa fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija ģeneralizēti toniski-kloniski krampji (-45,7 % fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā [n=38], salīdzinot ar 3,7 % placebo [n=38]).

Lenoksa-Gasto sindroma pacienti, kuri pabeidza 4. pētījuma 1. daļu, varēja piedalīties 2. daļā — nemaskētā 52 nedēļas ilgā elastīgas devas pagarinājuma pētījumā pacientiem ar Lenoksa-Gasto sindromu, kuri pabeiguši 1. daļu. 4. pētījuma 2. daļas primārais mērķis bija novērtēt fenfluramīna, lietota devās no 0,2 mg/kg/dienā līdz 0,7 mg/kg/dienā, ilgtermiņa drošumu un panesamību. Visi pacienti 1 mēnesi saņēma fenfluramīnu 0,2 mg/kg/dienā, un pēc tam devu titrēja, lai optimizētu ārstēšanu.

No 172 pētāmajām personām ar LGS, kuras tika ārstētas ar Fintepla  $\geq 12$  mēnešus, 46,5 % bija saņēmušas vidējo dienas devu no 0,4 līdz  $< 0,6$  mg/kg/dienā, 33,7 % saņēma vidējo dienas devu  $\geq 0,6$  mg/kg/dienā, un 19,8 % saņēma vidējo dienas devu  $> 0$  līdz  $< 0,4$  mg/kg/dienā.

Ir sniegti dati par 247 pacientiem, kuri tika iekļauti 4. pētījuma 2. daļā un saņēma fenfluramīnu mediāni 364 dienas (diapazons: 19–542 dienas). Kopumā 143 pētījuma dalībnieki bija pabeiguši pētījumu, 19 pētījuma dalībnieki turpināja dalību pētījumā, un 85 pētījuma dalībnieki bija izstājušies. Visbiežākais zāļu lietošanas pārtraukšanas iemesls bija efektivitātes trūkums (55 [22,3 %]), blakusparādība (13 [5,3 %]) un pacienta izstāšanās (13 [5,3 %]).

## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Fintepla vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar Dravē sindromu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Farmakokinētika

Fenfluramīna un norfenfluramīna farmakokinētika tika pētīta veseliem pētījuma dalībniekiem, bērniem ar Dravē sindromu un bērniem un pieaugušiem pacientiem ar Lenoksa-Gasto sindromu.

#### Uzsūkšanās

Līdzsvara koncentrācijas apstākļos fenfluramīna maksimālā koncentrācija plazmā ( $T_{max}$ ) tiek sasniegta 3 līdz 5 stundu laikā. Fenfluramīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 68%–83 %. Pārtika neietekmēja fenfluramīna vai norfenfluramīna farmakokinētiku.

Fenfluramīnam  $C_{maks}$  tiek sasniegta ~3 stundas pēc vienas perorālas devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un ir 28,6 g/ml pēc 0,35 mg/kg lielas devas un 59,3 ng/ml pēc 0,7 mg/kg lielas fenfluramīna devas.  $AUC_{inf}$  ir 673 ng × h/ml un 1660 ng × h/ml pēc attiecīgi 0,35 mg/kg un 0,7 mg/kg lielas fenfluramīna devas. Norfenfluramīnam  $C_{maks}$  tiek sasniegta ~12 stundas pēc vienas perorālas devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem un ir attiecīgi 11,7 g/ml un 16,1 ng/ml pēc 0,354 mg/kg un 0,78 mg/kg lielas devas.  $AUC_{inf}$  ir 798 ng × h/ml un ~800 ng × h/ml pēc attiecīgi 0,35 mg/kg un 0,7 mg/kg lielas fenfluramīna devas. Fenfluramīnam  $C_{maks}$  un  $AUC_{inf}$  šķiet proporcionāli veseliem brīvprātīgajiem devu diapazonā no 0,35 līdz 0,7 mg/kg. Norfenfluramīnam  $C_{maks}$  un  $AUC_{inf}$  veseliem brīvprātīgajiem ir mazāki nekā proporcionāli devai diapazonā 0,35 līdz 0,7 mg/kg.  $AUC_{inf}$  palielinājums bija 0,5 reizes lielāks 0,7 mg/kg devai salīdzinājumā ar 0,35 mg/kg devu.  $C_{maks}$  palielinājums bija 0,7 reizes lielāks 0,7 mg/kg devai salīdzinājumā ar 0,35 mg/kg devu.

Bērniem ar Dravē sindromu pēc fenfluramīna devas 0,2 mg/kg/dienā, lietojot to divas reizes dienā, ekspozīcija līdzsvara koncentrācijas apstākļos ( $AUC_{0-24}$ ) fenfluramīnam ir 371 ng·h/ml un norfenfluramīnam – 222 ng·h/ml. Bērniem pēc fenfluramīna devas 0,7 mg/kg/dienā, lietojot to divas reizes dienā, maksimāli – 26 mg/dienā. Līdzsvara koncentrācijas apstākļos fenfluramīnam  $AUC_{0-24}$  ir 1400 ng·h/ml un norfenfluramīnam 869 ng·h/ml pēc devas 0,7 mg/kg/dienā, lietojot divas reizes dienā.  $C_{maks,ss}$  fenfluramīnam bija 68,6 ng/ml un norfenfluramīnam 37,8 ng/ml. Ja vienlaicīgi tiek lietots stiripentols, līdzsvara koncentrācijas apstākļos  $AUC_{0-24}$  fenfluramīnam ir 1030 ng·h/ml un norfenfluramīnam 139 ng·h/ml pēc 0,2 mg/kg/dienā lielas devas, ko lieto divas reizes dienā. Līdzsvara koncentrācijas apstākļos  $AUC_{0-24}$  fenfluramīnam ir 3240 ng·h/ml un norfenfluramīnam 364 ng·h/ml pēc devas 0,35 mg/kg/dienā, lietojot divas reizes dienā.

Bērniem un pieaugušiem pacientiem ar Lenoksa-Gasto sindromu, kuri saņem Fintepla devu 0,7 mg/kg/dienā, lietojot to divas reizes dienā, līdz kopējai dienas devai 26 mg fenfluramīna, fenfluramīna sistēmiskā ekspozīcija ( $AUC_{0-24h}$ ) līdzsvara koncentrācijā ir vidēji nedaudz zemāka, bet netiek uzskatīta par nozīmīgi atšķirīgu no tās, kāda ir pacientiem ar Dravē sindromu.

Fenfluramīna un norfenfluramīna eliminācijas pusperiods plazmā norāda, ka aptuveni 94 % līdzsvara koncentrācijas tiek sasniegts aptuveni 4 dienu laikā fenfluramīna gadījumā un 5 dienu laikā norfenfluramīna gadījumā (4 eliminācijas pusperiodi). Veseliem cilvēkiem  $C_{maks}$  akumulācijas attiecība ir 3,7 reizes lielāka fenfluramīnam un 6,4 reizes lielāka norfenfluramīnam, bet  $AUC_{0-24}$  akumulācijas attiecība ir 2,6 reizes lielāka fenfluramīnam un 3,7 reizes lielāka norfenfluramīnam.

## Izkliede

*In vitro* apstākļos 50 % fenfluramīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un saistīšanās nav atkarīga no fenfluramīna koncentrācijas. Fenfluramīna vidējais ģeometriskais (CV %) izplatīšanās tilpums ( $V_z/F$ ) pēc fenfluramīna perorālas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir 11,9 (16,5 %) l/kg.

## Biotransformācija

Pirms eliminācijas vairāk nekā 75 % fenfluramīna tiek metabolizēti par norfenfluramīnu, galvenokārt ar CYP1A2, CYP2B6 un CYP2D6 starpniecību. Pēc tam norfenfluramīns tiek dezaminēts un oksidēts, veidojot neaktīvus metabolītus. Nav zināms, cik lielā mērā šie neaktīvie metabolīti atrodas plazmā un urīnā. Fermentu, kas nav CYP (piemēram, UGT), iesaistīšanās norfenfluramīna metabolismā nav zināma, taču literatūras dati liecina, ka norfenfluramīns var būt ievērojami glikuronidēts.

## Transportvielas

Fenfluramīns un norfenfluramīns *in vitro* apstākļos nebija P-glikoproteīna, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 un MATE2-K substrāti.

## Eliminācija

Lielākā daļa perorāli ievadītas fenfluramīna devas (> 90 %) izdalās ar urīnu galvenokārt kā metabolīts, mazāk nekā 5 % ir atrodami fēcēs. Fenfluramīna vidējais ģeometriskais (CV %) klīrenss (CL/F) ir 6,9 l/h (29 %), un eliminācijas pusperiods ir 20 stundas pēc fenfluramīna perorālas ievadīšanas veseliem cilvēkiem. Norfenfluramīna eliminācijas pusperiods ir ~30 h.

## Īpašas populācijas

### *Ģenētiskie polimorfismi*

Netika novērota CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 genotipa ietekme uz fenfluramīna vai norfenfluramīna farmakokinētiku.

### *Nieru darbības traucējumi*

Izvadīšana caur nierēm ir galvenais fenfluramīna eliminācijas ceļš, vairāk nekā 90 % no lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu neizmainīta savienojuma vai metabolītu veidā. Pētījumā, kurā salīdzināja vienas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (noteikts, modificējot diētu nieru slimības gadījumā, aptuvenais glomerulārās filtrācijas ātrums < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un veseliem brīvprātīgajiem, smagu nieru darbības traucējumu gadījumā fenfluramīna  $C_{max}$  un  $AUC_{0-t}$  palielinājās attiecīgi par 20 % un 87 %. Šis fenfluramīna iedarbības pieaugums nav klīniski nozīmīgs. Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērotas nelielas un nenozīmīgas norfenfluramīna  $AUC_{0-t}$  un  $C_{max}$  izmaiņas. Lietojot Fintepla pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav ieteicama, tomēr var apsvērt lēnāku titrēšanu. Ja tiek ziņots par nevēlamām blakusparādībām, var būt nepieciešama devas samazināšana.

### *Aknu darbības traucējumi*

Netika atrasti pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz fenfluramīna FK pieaugušajiem vai bērniem. Fenfluramīna metabolisms aknās pacientiem ar nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem var ietekmēt zāļu koncentrāciju plazmā. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem tika izslēgti no 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem.

### *Ķermeņa masa*

Fenfluramīna un norfenfluramīna zāļu klīrenss un FK iedarbība ir konsekventa plašā ĶMI diapazonā (12,3 līdz 35 kg/m<sup>2</sup>).

### *Dzimums*

Fenfluramīna un norfenfluramīna farmakokinētika vīriešiem un sievietēm bija vienāda.

#### Rase

Novērtējumu ierobežoja neliels tādu cilvēku skaits, kuri nav baltās rases pārstāvji, tāpēc nevar izdarīt secinājumu par rases ietekmi uz farmakokinētiku. Fermentu, kas metabolizē fenfluramīnu, ģenētiskie polimorfi visām rasēm ir līdzīgi, atšķiras tikai to biežums. Tādējādi, lai gan vidējā iedarbība var nedaudz atšķirties atkarībā no rases, sagaidāms, ka iedarbības diapazons būs līdzīgs.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reprodukciju un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Laktācijas pētījumā žurkām perorāli tika dota radioaktīvi iezīmēta deksfenfluramīna deva 1,2 mg/kg, un plazmas un piena paraugi tika savākti 24 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Gan deksfenfluramīns, gan nordeksfenfluramīns tika atrasts pienā 2 stundas pēc zāļu ievadīšanas, un līmenis pazeminājās 24 stundu laikā. Pēc 24 stundām pienā netika atrasts deksfenfluramīns. Pēc 24 stundām nordeksfenfluramīns bija nelielā daudzumā. Piens radioaktivitāte: attiecība plazmā pēc 2 stundām bija  $9 \pm 2$ , bet pēc 24 stundām  $5 \pm 1$ . Pamatojoties uz ķermeņa masas salīdzinājumu, cilvēka ekvivalentā deva (0,2 mg/kg deksfenfluramīna) ir mazāka par maksimālo ieteicamo Fintepla devu cilvēkiem.

#### Reproduktivitāte un attīstība

Fenfluramīna ievadīšana grūsnām žurkām un trušiem devās, kas saistītas ar mātes toksicitāti, uzrādīja attīstības toksicitāti.

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām augļa ķermeņa masa samazinājās, kā arī pieauga ārēju malformāciju un skeleta malformāciju sastopamība, lietojot lielu devu un tikai saistībā ar mātes toksicitāti. Vidējā deva, kurai nav atradņu attiecībā uz augli, bija saistīta ar ekspozīciju plazmā (*AUC*), kas pieckārt pārsniedza cilvēkiem paredzēto maksimālo Fintepla devu.

Fenfluramīna ietekme embriofetālās attīstības pētījumā ar trušiem ietvēra resorbciju palielināšanos, kā rezultātā palielinājās pēcimplantācijas zudums, kas radās, lietojot visas devas sekundāri pēc fenfluramīna toksicitātes mātei (ķermeņa masas samazināšanās un samazināts uztura patēriņš). Tika novērotas papildu paplašinātu zīlīšu klīniskās pazīmes, palielināts elpošanas ātrums un trīce. Ne ar vienu devu nebija ar fenfluramīnu saistītu ārēju, iekšējo orgānu vai skeleta malformāciju vai variāciju. Mazākā deva, kas izraisīja gan toksicitāti mātei, gan pēcimplantācijas zudumu, bija saistīta ar ekspozīciju plazmā (*AUC*), kas ir mazāka nekā cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo Fintepla devu cilvēkiem.

Fenfluramīns un norfenfluramīns šķērsoja placentu embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem. Žurkām koncentrācija plazmā auglim bija augstāka nekā mātēm, turpretī trušiem ekspozīcija plazmā bija salīdzināma pēc koncentrācijas mātēm un augļiem. Tomēr ietekme uz cilvēka augļiem nav zināma.

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumā ar žurkām toksicitāte mātei bija saistīta ar nedzīvi dzimušo skaita palielināšanos, lietojot lielu devu. Vidējā deva, kurai nebija nelabvēlīgas ietekmes uz  $F_0$  un  $F_1$  paaudzēm, bija saistīta ar ekspozīciju plazmā (*AUC*), kas pieckārt pārsniedz cilvēkiem ieteicamās Fintepla devas lielumu. Pirmajā pēcnācēju paaudzē nebija ietekmes uz kopējo reproduktīvo funkciju.

Auglības un agrīnas embrija attīstības pētījumos ar žurkām tēviņu auglība *in vivo* nebija ietekmēta. Mātītēm tika novērots auglības indeksa samazinājums (noteikts pēc pārošanās proporcijas, kas izraisīja grūtniecību), kas tika uzskatīts par saistītu ar ietekmi uz mātītēm. Novērotie efekti bija mazāk *corpora lutea*, ievērojami mazāk implantācijas vietu un lielāks procentuālais zudumu skaits pirms un pēc

implantācijas. Auglības indeksa samazināšanās radās, lietojot toksiskas devas mātei. Neliela deva, kurai nebija ietekmes uz auglības indeksu, korelēja ar ekspozīciju plazmā (*AUC*), kas aptuveni līdzvērtīga devām cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo Fintepla devu cilvēkiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

nātrijs etilparahidroksibenzoāts (E 215);  
nātrijs metilparahidroksibenzoāts (E 219);  
sukraloze (E 955);  
hidroksietilceluloze (E 1525);  
nātrijs dihidrogēnfosfāts (E 339);  
nātrijs hidrogēnfosfāts (E 339);  
Ķiršu aromatizētāja pulveris:  
akācija (E 414);  
glikoze (kukurūza);  
etilbenzoāts;  
dabiski aromatizētāji;  
dabiskas aromatizējošas vielas;  
aromatizējošas vielas;  
maltodekstrīns (kukurūza);  
sēra dioksīds (E 220);  
kālija citrāts (E 332);  
citronskābes monohidrāts (E 330);  
ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

#### Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas

Šīs zāles jāizlieto 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Neatdzesēt vai nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Fintepla ir pieejamas baltā augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelē ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu vāciņu, kas iepakota kastē kopā ar zema blīvuma polietilēna (ZBPE) pudelē iespiežamu adapteri un polipropilēna (PP) /ABPE šļircēm perorālai ievadīšanai. Parakstītās devas ievadīšanai jāizmanto iepakojumā iekļautā šļirce perorālai ievadīšanai.

#### Zāļu forma:

Pudele, kas satur 60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.

Pudele, kas satur 120 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.

Pudele, kas satur 250 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.

Pudele, kas satur 360 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Pudeles adaptera ievietošana:

Pirmo reizi atverot pudeli, pudeles adapteris jāiebīda pudelē.

Nomazgājiet un nosusiniet rokas.

Izņemiet pudeles adapteri no iepakojuma.

Novietojiet pudeli uz līdzenas, stabilas virsmas.

Atveriet pudeli.

Cieši turiet pudeli.

Pielāgojiet pudeles adapteri atvērtai pudeles augšpusei.

Iebīdiet pudeles adapteri pudelē, izmantojot plaukstu.

Pudeles adapterim jābūt vienā līmenī ar pudeles augšpusi.

Pudeles adapteris nav jānoņem pēc katras lietošanas reizes.

Pudeles vāciņu var uzskrūvēt uz pudeles ar pudeles adapteri.

### Šļirces tīrīšana:

Atdaliet virzuli no šļirces, lai noskalotu katru daļu.

Pēc katras lietošanas reizes izskalojiet šļirci iekšķīgai ievadīšanai ar tīru ūdeni un ļaujiet tai nožūt.

Noskalojiet šļirces iekšpusi un virzuli.

Šļirci un virzuli var mazgāt trauku mazgājamā mašīnā.

Ar virzuli šļircē var ievilkāt tīru ūdeni un vairākas reizes virzuli izspiest, lai iztīrītu šļirci.

Pirms nākamās lietošanas reizes šļircei un virzulim jābūt pilnībā nožuvušiem.

### Barošanas caurulītes

Fintepla šķīdums iekšķīgai lietošanai ir savietojams ar lielāko daļu enterālo barošanas caurulīšu.

Lai izskalotu barošanas caurulīti, piepildiet šļirci, ko izmanto dozēšanai, ar ūdeni un izskalojiet caurulīti. Atkārtojiet to 3 reizes.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 18. decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Fintepla laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetentajām iestādēm (VKI) ir jāvienojas par izglītojošo materiālu (IM) un kontrolētās piekļuves programmas (KPP) saturu un formātu, tostarp par izziņošanas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tirgos Fintepla, tiek ieviesta **KPP**, lai novērstu zāļu izmantošanu ķermeņa masas samazināšanas problēmu risināšanai pacientiem ar aptaukošanos, jo ieguvumu un riska attiecība šajā populācijā ir negatīva.

Turklāt KPP īsteno, lai apstiprinātu, ka ārsti, kuri paraksta zāles, ir informēti par periodiskas sirds uzraudzības nepieciešamību pacientiem, kuri lieto Fintepla, saistībā ar iespējamo sirds vārstuļu slimību un plaušu arteriālās hipertensijas risku.

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur tirgo Fintepla, visi veselības aprūpes speciālisti, kuriem paredzēts izrakstīt zāles, ir informēti par KPP un viņiem tiek nodrošināta izglītojošo materiālu pakete, kas sastāv no:

- zāļu apraksta;
- veselības aprūpes speciālistu (VAS) rokasgrāmatas.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajā izglītojošā materiālā (**VAS rokasgrāmatā**) ir jāiekļauj šādi riski:

- sirds vārstuļu slimība (VHD);
- plaušu arteriālā hipertensija (PAH);
- neapstiprināta lietošana svara samazināšanas nolūkos.

VAS rokasgrāmatā jāiekļauj tālāk norādītā pamata informācija:

- Īsa informācija par fenfluramīna vēsturi un tā izņemšanu no tirgus VHD un PAH riska dēļ;
- uzsvars, ka ir stingri jāievēro pašreiz apstiprinātā indikācija un tāpēc piekļuve tiek kontrolēta, pirms zāļu parakstīšanas nodrošinot ārstiem pareizu informāciju;
- ārstu informēšana par Fintepla kontrolētās piekļuves programmas nosacījumiem (par kuriem vienojas valsts līmenī);
- norādījumi par VHD un PAH, kas saistīta ar fenfluramīna lietošanu, noteikšanu, uzraudzību un/vai pareizu ārstēšanu;
- ieteikums mudināt pacientus/aprūpētājus reģistrēt pacientus fenfluramīna reģistrā, lai apkopotu ilgtermiņa drošuma datus.

Izglītojošajos materiālos pacientiem un/vai aprūpētājiem jāaplūko šādi riski:

- sirds vārstuļu slimība (VHD);
- plaušu arteriālā hipertensija (PAH).

**Pacienta/aprūpētāja rokasgrāmatā** ir jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- informācija par periodiskas sirds uzraudzības (ECHO) nozīmi;
- izglītošana par VHD un PAH noteikšanu un pareizu ārstēšanu saistībā ar fenfluramīna lietošanu;

- ieteikums piedalīties fenfloramīna reģistrā, lai apkopotu ilgtermiņa drošuma datus.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<p><b>Fintepla ilgtermiņa drošuma reģistrs</b>            RAĪ nodrošina novērošanas reģistru, lai sniegtu datus par fenfloramīna ilgtermiņa drošumu ikdienas praksē, galveno uzmanību pievēršot VHD un PAH (primārā mērķa) un aizkavētas augšanas (sekundārā mērķa) svarīgo iespējamo risku raksturošanai un kvantitatīvai noteikšanai. Turklāt dati par ehokardiogrāfijas monitoringa biežumu palīdzēs novērtēt riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.</p>	<p>Galīgais ziņojums:            2034. gada            1. ceturksnis</p>

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

Ārējā kastīte

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
fenfluramine

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (hidrogēnhlorīda veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas:  
E 215, E 219  
Ķiršu aromatizētājs (glikoze, E 220)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

60 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

120 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

250 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

360 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

Pudeles pirmās atvēršanas datums: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1491/001 60 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/002 120 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/003 250 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/004 360 ml šķīdums perorālai lietošanai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Fintepla

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**Pudele**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
fenfluramine

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (hidrogēnhlorīda veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas:  
E 215, E 219  
Ķiršu aromatizētājs (glikoze, E 220)

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

60 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

120 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

250 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

360 ml pudele, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai un divas 6 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

Pudeles pirmās atvēršanas datums: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1491/001 60 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/002 120 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/003 250 ml šķīdums perorālai lietošanai  
EU/0/00/000/004 360 ml šķīdums perorālai lietošanai

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Fintepla

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai fenfluramine

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam Jums vai Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu bērnam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Fintepla un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fintepla lietošanas
3. Kā lietot Fintepla
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fintepla
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Fintepla un kādam nolūkam tās lieto**

Fintepla satur aktīvo vielu fenfluramīnu.

Fintepla lieto krampju (lēkmju) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem ir epilepsijas veids, ko dēvē par Dravē sindromu, vai Lenoksa-Gasto sindroms. Tās var palīdzēt samazināt krampju lēkmju skaitu un smagumu.

Nav pilnībā zināms, kā Fintepla darbojas. Tomēr tiek uzskatīts, ka tās darbojas, palielinot dabiskās vielas, ko sauc par serotonīnu, un sigma 1 receptora aktivitāti smadzenēs, un tas var mazināt krampjus.

#### **2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Fintepla**

##### **Nelietojiet Fintepla šādos gadījumos:**

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret fenfluramīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir sirds problēmas, piemēram, “vārstuļa slimība” vai “plaušu arteriālā hipertensija” (augsts spiediens plaušu artērijās).
- ja Jūs vai Jūsu bērns pēdējo 2 nedēļu laikā ir lietojis zāles, ko sauc par monoamīnooksidāzes inhibitoriem.

Nelietojiet Fintepla, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Fintepla lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Fintepla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir glaukoma;
- ja Jums vai Jūsu bērnam ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību;

- ja Jūs vai Jūsu bērns lieto zāles, ko sauc par ciproheptadīnu un ko lieto alerģiju ārstēšanai vai ēstgribas uzlabošanai.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums vai Jūsu bērnu (vai neesat pārliecināts), pirms Fintepla lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

### **Analīzes un pārbaudes**

Pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Fintepla, ārstam jāpārbauda sirds ar ehokardiogrammu (ECHO). Ārsts pārbaudīs, vai sirds vārstuļi darbojas pareizi un spiedienu artērijā starp sirdi un plaušām nav pārāk augsts. Kad Jūs vai Jūsu bērns ir sācis lietot Fintepla, ehokardiogramma tiks veikta ik pēc 6 mēnešiem pirmos 2 gadus un pēc tam reizi gadā. Ja Fintepla terapija tiek pārtraukta, Jums vai Jūsu bērnam būs jāveic ehokardiogramma 6 mēnešus pēc pēdējās devas.

Ārstam jāpārbauda arī Jūsu ķermeņa masa pirms ārstēšanas un tās laikā, jo Fintepla var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos.

### **“Serotonīna sindroms”**

Pirms Fintepla lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu bērns lieto zāles, kas var palielināt serotonīna līmeni smadzenēs. Tas ir tāpēc, ka šo zāļu un Fintepla lietošana var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir dzīvībai bīstams stāvoklis. Zāles, kas var palielināt serotonīna līmeni, ir:

- “triptāni” (piemēram, sumatriptāns) – lieto migrēnas ārstēšanai;
- MAOI zāles – lieto depresijas ārstēšanai;
- SSAI vai SNAI zāles – lieto depresijas un trauksmes gadījumā.

Pievērsiet uzmanību serotonīna sindroma pazīmēm, kas ietver:

- satraukumu, neesošu lietu redzēšanu (halucinācijas) vai ģībšanu;
- sirds un asinsrites problēmas, piemēram, ātru sirdsdarbību, asinsspiediena svārstības, augstu ķermeņa temperatūru, svīšanu;
- muskuļu raustīšanos un nesaskaņotu darbību;
- sliktu dūšu vai caureju.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

### **Citas zāles un Fintepla**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Fintepla var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Tāpat citas zāles var ietekmēt Fintepla iedarbību.

Fintepla var izraisīt miegainību Jums vai Jūsu bērnam. Jūs vai Jūsu bērns var būt vēl miegaināks, ja vienlaicīgi ar Fintepla lietojat citas zāles, piemēram, antidepresantus vai alkoholu.

Jo īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- stiripentolu, zāles pret epilepsiju, jo, iespējams, būs jāsamazina Fintepla deva;
- “triptānus”, MAOI, SNAI vai SSAI – skatīt iepriekš apakšpunktu “Serotonīna sindroms”;
- karbamazepīnu, primidonu, rifampicīnu, fenobarbitālu un citus barbiturātus, fenitoīnu un efavirencu, jo, iespējams, būs jāpalielina Fintepla deva.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu arī, ja Jūs vai Jūsu bērns smēķē, jo, iespējams, būs jāpalielina Fintepla deva.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Konsultējieties ar ārstu par transportlīdzekļu vadīšanu, mehānismu apkalpošanu vai par to, vai Jūs vai Jūsu bērns nodarbojas ar tādām aktivitātēm kā riteņbraukšana vai citi sporta veidi, jo pēc šo zāļu lietošanas Jūs vai Jūsu bērns var justies miegains.

### **Fintepla satur nātrija etilparahidroksibenzoātu (E 215) un nātrija metilparahidroksibenzoātu (E 219).**

Tas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

### **Fintepla satur sēra dioksīdu (E 220)**

Tas reti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmas.

### **Fintepla satur glikozi**

Tas var kaitēt zobiem.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **Fintepla satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 12 ml devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Fintepla**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis(-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

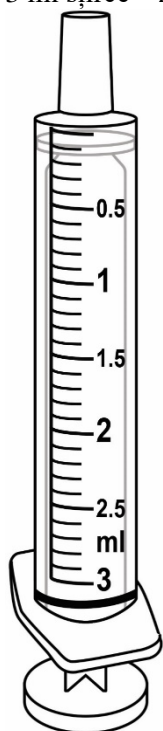
### **Cik daudz lietot**

- Jums pateiks, cik ml lietot katrai devai.
- Lietojiet zāles divas reizes dienā.
- Ārsts Jums vai Jūsu bērnam sākumā ievadīs nelielu devu. Pēc tam to var pakāpeniski palielināt atkarībā no tā, cik labi zāles darbojas un kā tas ietekmē Jūs vai Jūsu bērnu.
- Maksimālais daudzums, ko varat lietot, ir 6 ml divas reizes dienā.
- Ja lietojat stiripentolu, maksimālais daudzums, ko varat lietot, ir 4 ml divas reizes dienā.
- Nelietojiet vairāk par noteikto devu, jo tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

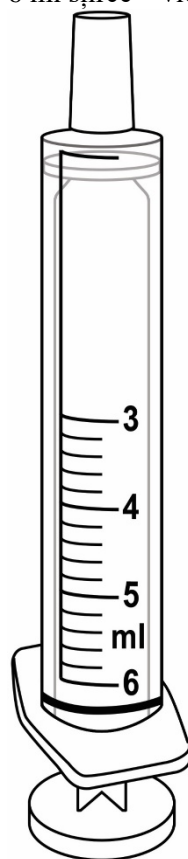
### **Šo zāļu lietošana**

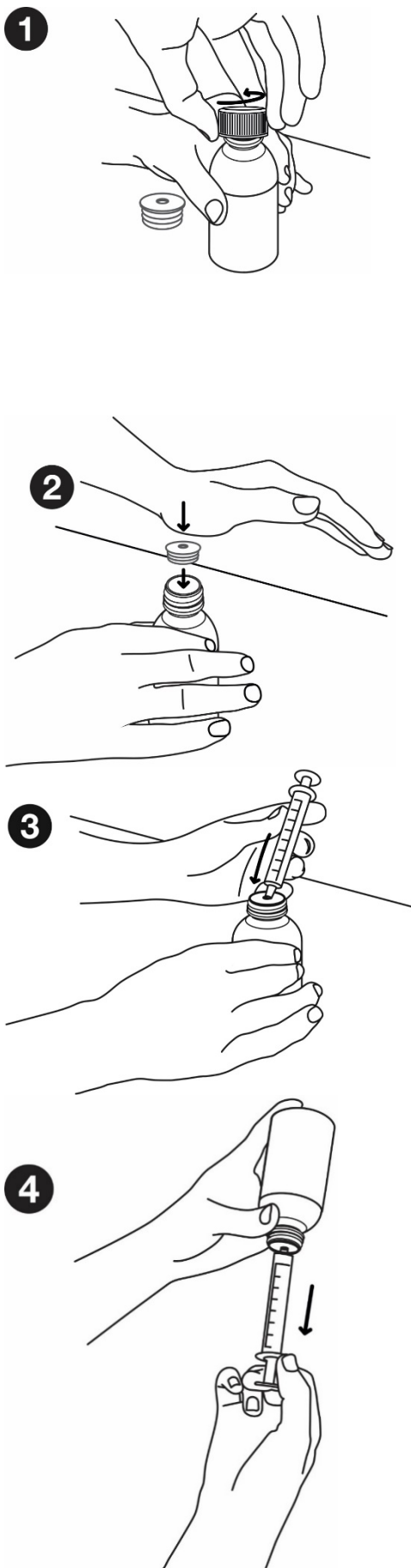
- Lietojiet šīs zāles iekšķīgi.
- Lietojiet zāles kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.
- Fintepla šķīdums iekšķīgai lietošanai ir saderīgs ar ketogēnu diētu.
- Zāles ir šķidrums. Devas mērīšanai izmantojiet pievienotās šļirces perorālai ievadīšanai, kā paskaidrots turpmāk.
- Izmantojiet zaļo 3 ml šļirci devām līdz 3,0 ml.
- Izmantojiet violeto 6 ml šļirci devām no 3,2 ml līdz 6,0 ml.
- Fintepla šķīdums iekšķīgai lietošanai ir savietojams ar lielāko daļu enterālo barošanas caurulīšu.
- Lai izskalotu barošanas caurulīti, piepildiet šļirci, ko izmanto dozēšanai, ar ūdeni un izskalojiet caurulīti. Atkārtojiet to 3 reizes.

3 ml šļirce – zaļā krāsā



6 ml šļirce – violetā krāsā





Uz kastītes uzrakstiet datumu, kad pirmo reizi atvērāt pudeli.

Pirmo reizi atverot pudeli, Jums jāpiestiprina pudeles adapteris. Šajos norādījumos ir aprakstīts, kā piestiprināt adapteri.

*Pudeles adaptera ievietošana:*

Pirmo reizi atverot pudeli, pudeles adapteris jāiebīda pudelē.

Nomazgājiet un nosusiniet rokas.

Izņemiet pudeles adapteri no tā iepakojuma. Novietojiet pudeli uz līdzenas, stabilas virsmas.

Atveriet pudeli.

Cieši turiet pudeli.

Salāgojiet pudeles adapteri ar atvērtu pudeles augšpusi.

Iebīdiet pudeles adapteri pudelē ar plaukstu, līdz adapteris ir vienā līmenī ar pudeles augšpusi.

Pēc zāļu lietošanas atstājiet adapteri pudelē.

Uzskrūvējiet pudeles vāciņu uz pudeles, atstājot pudeles adapteri pudelē.

*Lietojot šīs zāles:*

Pirms izmērāt devu, pārlicinieties, ka virzulis ir pilnībā iebīdīts šļircē perorālai ievadīšanai.

Cieši turiet zāļu pudeli uz cietas, līdzenas virsmas.

Iebīdiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pudeles adapterī, līdz to vairs nevar iebīdīt tālāk.

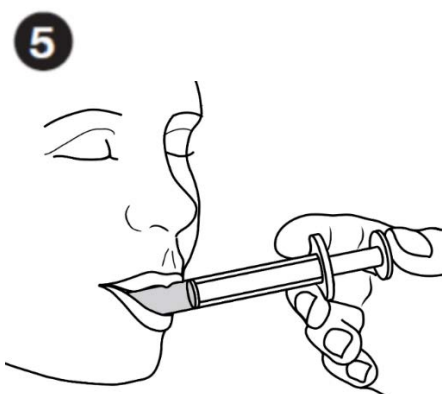
Turiet šļirci perorālai ievadīšanai un pudeli kopā un pagrieziet otrādi.

Lai ievilkto pareizo devu, lēnām pavelciet virzuli.

Turiet šļirci perorālai ievadīšanai un pudeli kopā un pagrieziet otrādi.

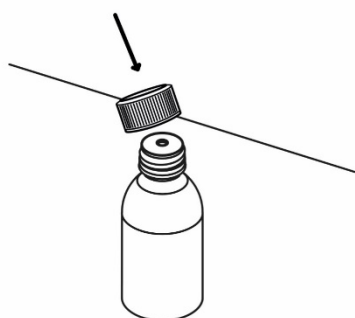
Cieši turot pudeli, uzmanīgi izvelciet šļirci perorālai ievadīšanai no pudeles adaptera.





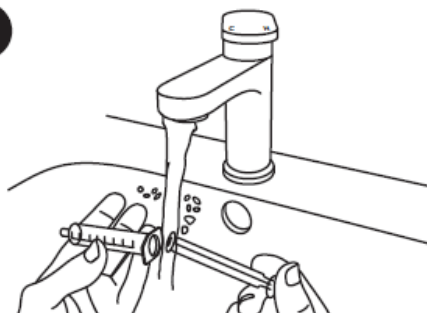
Novietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pret pacienta vaiga iekšpusi. Uzmanīgi bīdiēt virzuli, līdz tas ir pilnībā nospiests. Šļirces galā būs palicis neliels tilpums zāļu. Tas ir normāli. Nešļirciniet zāles rīkles aizmugurē, jo tas var izraisīt aizrīšanos.

6



Novietojiet vāciņu atpakaļ uz pudeles un pagrieziet līdz galam. Vienmēr atstājiet adapteri pudelē.

7



#### Šļirces tīrīšana

Pēc katras lietošanas reizes izskalojiet šļirci perorālai ievadīšanai ar tīru ūdeni un ļaujiet tai nožūt.

Noskalojiet šļirces iekšpusi un virzuli. Ar virzuli šļircē var ievilkāt tīru ūdeni un vairākas reizes virzuli izspiest, lai iztīrītu šļirci.

Ir iespējams atdalīt virzuli no šļirces, lai noskalotu katru daļu.

Šļirci un virzuli var droši mazgāt trauku mazgājamā mašīnā.

Pirms nākamās lietošanas reizes šļircei un virzulim jābūt pilnībā nožuvušam.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Fintepla vairāk nekā noteikts

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu pudeli. Var rasties šādas sekas: satraukums, miegainība vai apjukums, pietvīkums vai karstums, drebuļi un svīšana.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Fintepla

- Lietojiet tās, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja ir gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Fintepla

Nepārtrauciet Fintepla lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ja ārsts nolemj pārtraukt šo zāļu lietošanu, ārsts lūgs Jums vai Jūsu bērnam lēnām samazināt katru dienu uzņemto daudzumu. Lēnām samazinot devu, samazināsies krampju un *status epilepticus* risks.

Sešus mēnešus pēc pēdējās Fintepla devas Jums vai Jūsu bērnam būs jāveic ehokardiogramma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Dravē sindroms

**Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Krišana
- Caureja
- Vemšana
- Ķermeņa masas samazināšanās
- Aizcietējums
- Ēstgribas zudums
- Paaugstināta temperatūra
- Pazemināts cukura līmenis asinīs
- Patoloģiska ehokardiogramma
- Noguruma, miegainības vai vājuma sajūta
- Krūškurvja infekcija un bronhīts
- Plaukstu, roku vai kāju trīce
- Ilgstoši krampji (*status epilepticus*)

**Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Aizkaitināmība
- Ausu infekcija
- Patoloģiska uzvedība

##### Lenoksa-Gasto sindroms

**Ļoti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Vemšana
- Krūškurvja infekcija
- Noguruma, miegainības vai vājuma sajūta
- Ēstgribas zudums

**Bieži:** var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Aizcietējumi
- Siekalu hipersekrecija
- Bronhīts
- Gripa
- Vidusauss iekaisums
- Pnevmonija
- Kritiens
- Ķermeņa masas zudums
- Krampji
- Ilgstošas krampju lēkmes (*status epilepticus*)
- Letarģija
- Roku, roku vai kāju trīce
- Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Fintepla

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatdzēsēt vai nesasaldēt.
- Izlietojiet 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.
- Pēc katras lietošanas izmazgājiet šļirci.
- Ja pazaudējat vai sabojājat šļirci vai nevarat salasīt devas marķējumu uz šļirces, izmantojiet citu šļirci perorālai ievadīšanai, kas ir Jūsu iepakojumā, vai runājiet ar farmaceitu.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Fintepla satur

Aktīvo vielu sauc par fenfluramīnu. Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

- nātrija etilparahidroksibenzoāts (E 215);
- nātrija metilparahidroksibenzoāts (E 219);
- sukraloze (E 955);
- hidroksietilceluloze (E 1525);
- nātrija dihidrogēnfosfāts (E 339);
- nātrija hidrogēnfosfāts (E 339);
- aromatizējošs pulveris ar ķiršu garšu:
  - akācija (E 414);
  - glikoze (kukurūza);
  - etilbenzoāts;
  - dabiski aromatizētāji;
  - dabiskas aromatizējošas vielas;
  - aromatizējošas vielas;
  - maltodekstrīns (kukurūza);
  - sēra dioksīds (E 220);
- kālija citrāts (E 332);
- citronskābes monohidrāts (E 330);
- ūdens injekcijām.

### Fintepla ārējais izskats un iepakojums

- Fintepla šķīdums iekšķīgai lietošanai tiek piegādāts kā dzidrs, bezkrāsains, viegli viskozs šķidrums ar ķiršu aromātu.
- Šķīdums ir pieejams baltā pudelē ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu vāciņu.
- Katra kastītē ir kāda no turpmāk uzskaitītajām vienībām:
  - Pudele, kas satur 60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
  - Pudele, kas satur 120 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.

- Pudele, kas satur 250 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
- Pudele, kas satur 360 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
- Visi iepakojuma lielumi jūsu valstī var nebūt pieejami.

## Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: +372 730 5415

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

### **Österreich**

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

### **España**

UCB Pharma, S.A.

### **Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.