

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodoru).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Glukoza (z kukurydzy): 0,627 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E215): 0,23 mg/ml

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E219): 2,3 mg/ml

Siarki dwutlenek (E220): 0,000009 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór doustny.

Przejrzysta, bezbarwna, nieznacznie lepka ciecz o pH wynoszącym 5.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Fintepla jest wskazany w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Fintepla powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Produkt Fintepla jest przepisywany i wydawany zgodnie z programem kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla (patrz punkt 4.4).

## Dawkowanie

*Dzieci i młodzież (dzieci w wieku od 2 lat) oraz osoby dorosłe*

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku zespołu Dravet**

	<b><u>bez przyjmowania</u></b> styrypentolu	<b><u>przyjmowanie</u></b> styrypentolu
Dawka początkowa – pierwszy tydzień	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)	
Dzień 7. – drugi tydzień*	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)	Dawka podtrzymująca 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)
Dzień 14. – dalsze zwiększanie dawki zgodnie z zapotrzebowaniem*	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)	Nie dotyczy
Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)	17 mg (8,6 mg dwa razy na dobę, tj. 4,0 ml dwa razy na dobę)

\* U pacjentów tolerujących fenfluraminę i wymagających dalszego ograniczenia napadów. U pacjentów wymagających szybszego dostosowywania dawki można ją zwiększać co 4 dni.

Jeśli wyliczona dawka wynosi 3,0 ml albo mniej, należy używać strzykawki z zielonym nadrukiem 3 ml.

Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3,0 ml, należy używać strzykawki z fioletowym nadrukiem 6 ml.

Wyliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości na podziałce.

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

Dawka początkowa – pierwszy tydzień	0,1 mg/kg mc. przyjmowane dwa razy na dobę (0,2 mg/kg mc. na dobę)
Dzień 7. – drugi tydzień**	0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę)
Dzień 14. – dawka podtrzymująca**	0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę)
Maksymalna zalecana dawka	26 mg (13 mg dwa razy na dobę, tj. 6,0 ml dwa razy na dobę)

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

Jeśli wyliczona dawka wynosi 3,0 ml albo mniej, należy używać strzykawki z zielonym nadrukiem 3 ml.

Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3,0 ml, należy używać strzykawki z fioletowym nadrukiem 6 ml.

Wyliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości na podziałce.

### *Przerwanie leczenia*

W przypadku przerwania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych, w miarę możliwości należy unikać nagłego odstawienia produktu w celu zmniejszenia ryzyka wzrostu częstości napadów i stanów padaczkowych.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się podawania produktu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie są dostępne dane na temat stosowania produktu Fintepla u osób w podeszłym wieku.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fintepla u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt Fintepla jest podawany doustnie.

Produkt Fintepla można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Produkt Fintepla jest zgodny z dostępnymi na rynku zgłębnikami żołądkowymi i nosowo-żołądkowymi (patrz punkt 6.6).

Produkt Fintepla zawiera bardzo ograniczoną ilość przyswajalnych węglowodanów i jest zgodny z dietą ketogeniczną.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Tętnicze nadciśnienie płucne.

Stosowanie w ciągu 14 dni od podania inhibitorów monoaminoooksydazy ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Choroba zastawki aortalnej lub mitralnej serca i tętnicze nadciśnienie płucne

Ze względu na zgłoszone przypadki choroby zastawkowej serca, która mogła być spowodowana przez fenfluraminę stosowaną w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych, należy wykonywać badania kontrolne serca z wykorzystaniem echokardiografii. Pacjenci z zastawkową chorobą serca lub tętnicznym nadciśnieniem płucnym zostali wyłączeni z udziału w kontrolowanych

badaniach klinicznych fenfluraminy w leczeniu zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta. Podczas tych badań nie obserwowano przypadków choroby zastawkowej serca.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u pacjentów badanie echokardiograficzne w celu oceny stanu wyjściowego (patrz punkt 4.3) i wykluczenia choroby zastawkowej serca lub nadciśnienia płucnego.

Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok. W przypadku stwierdzenia patologicznych zmian zastawki należy rozważyć wcześniejsze wykonanie badania kontrolnego, aby sprawdzić, czy nieprawidłowości się utrzymują. Jeśli w badaniu echokardiograficznym zostaną stwierdzone zmiany patologiczne, zaleca się ocenę we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunku korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia fenfluraminą.

Jeśli leczenie zostanie przerwane z powodu choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca, należy zapewnić odpowiednie monitorowanie i obserwację kontrolną zgodnie z miejscowymi wytycznymi w zakresie leczenia choroby zastawki aortalnej lub mitralnej serca.

Zgłaszano wcześniej, że stosowanie fenfluraminy w większych dawkach w leczeniu otyłości u osób dorosłych wiązało się z występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego. Nie było ono obserwowane w programie klinicznym, ale ze względu na niską zapadalność na tę chorobę doświadczenia z fenfluraminą stosowaną w badaniach klinicznych są niewystarczające do określenia, czy zwiększa ona ryzyko występowania tętniczego nadciśnienia płucnego u pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

Jeśli w badaniu echokardiograficznym pojawiają się przesłanki wskazujące na tętnicze nadciśnienie płucne, należy możliwie jak najszybciej — w okresie do 3 miesięcy — powtórzyć badanie, aby potwierdzić wyniki. Jeśli potwierdzono wynik badania echokardiograficznego sugerujący zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, definiowane jako „prawdopodobieństwo pośrednie” w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS) z 2015 r., należy ocenić we współpracy z lekarzem przepisującym, opiekunem i kardiologiem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dalszego leczenia produktem Fintepla. Jeśli potwierdzony wynik badania echokardiograficznego sugeruje wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego, zgodnie z wytycznymi ESC i ERS z 2015 r., zaleca się przerwanie leczenia fenfluraminą.

#### Zmniejszone łaknienie i zmniejszenie masy ciała

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 4.8). W przypadku skojarzenia fenfluraminy z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, np. styrypentolem, może wystąpić addytywny wpływ na zmniejszenie łaknienia. Wydaje się, że zmniejszenie masy ciała jest zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia. Należy kontrolować masę ciała pacjenta. U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym bądź żarłocznością psychiczną w wywiadzie należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia fenfluraminą.

#### Program kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla

Program kontrolowanego dostępu powstał, aby: 1) zapobiegać stosowaniu produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych oraz 2) zapewnić, że przepisujący lek lekarze zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla.

#### Senność

Fenfluramina może powodować senność.

Inne substancje działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, w tym alkohol, mogą nasilać wywoływanie senności przez fenfluraminę (patrz punkty 4.5 i 4.7).

### Zachowania i myśli samobójcze

Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwпадaczkowe, zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwпадaczkowych, które nie obejmowały fenfluraminy, wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań i myśli samobójczych. Nie jest znany mechanizm jego powstawania, ale dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także podczas stosowania fenfluraminy. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować, że w razie wystąpienia jakichkolwiek oznak myśli lub zachowań samobójczych powinni niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną.

### Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych leków serotoninergicznych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić zespół serotoninowy (potencjalnie zagrażający życiu), zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków wpływających na metabolizm serotoniny (takich jak IMAO) lub leków przeciwpsychotycznych, które mogą wpływać na układy neuroprzebieżników serotoninergicznych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, niezdolność) lub objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie fenfluraminy i innych leków serotoninergicznych, które mogą wpływać na układy serotoninergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i w czasie zwiększania dawki.

### Zwiększona częstość napadów

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwпадaczkowych podczas leczenia fenfluraminą może wystąpić istotne klinicznie zwiększenie częstości napadów, co może wymagać dostosowania dawki fenfluraminy i (lub) jednocześnie stosowanych leków przeciwпадaczkowych bądź przerwania leczenia fenfluraminą, jeśli stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

### Cyproheptadyna

Cyproheptadyna jest silnym antagonistą receptora serotoninowego, może zatem zmniejszać skuteczność fenfluraminy. Jeśli cyproheptadyna jest stosowana w skojarzeniu z fenfluraminą, należy monitorować pacjentów pod kątem nasilenia napadów. Jeśli fenfluraminę włącza się do leczenia pacjentów przyjmujących cyproheptadynę, to skuteczność fenfluraminy może być zmniejszona.

### Jaskra

Fenfluramina może powodować mydriazę i wywołać jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. U pacjentów z nagłym pogorszeniem ostrości wzroku należy przerwać leczenie. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku bólu oka o nieustalonej innej przyczynie.

### Wpływ induktorów CYP1A2 i CYP2B6

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami CYP1A2 lub CYP2B6 zmniejsza stężenie fenfluraminy w osoczu, co może zmniejszyć skuteczność fenfluraminy (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne podawanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 z fenfluraminą zostanie uznane za konieczne, należy monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności i można wówczas rozważyć zwiększenie dawki fenfluraminy, pod warunkiem, że nie przekroczy ona dwukrotności maksymalnej dawki dobowej (52 mg/dobę) (patrz punkt 4.2). Jeżeli stosowanie silnego induktora CYP1A2 lub CYP2B6 zostanie przerwane podczas leczenia podtrzymującego fenfluraminą, należy rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki fenfluraminy do dawki podawanej przed rozpoczęciem stosowania induktora (patrz punkt 4.2).

#### Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6

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

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

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

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera sól sodową parahydroksybenzoesu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesu metylu (E 219), które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Zawiera on też siarki dwutlenek (E 220), który rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Pacjenci z rzadko występującym zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 12 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera glukozę, która może wpływać szkodliwie na zęby.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje farmakodynamiczne z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy zwiększają ryzyko nasilonego działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy. Przykładami takich leków są: inne leki serotoninergeiczne (w tym z grupy SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leki wpływające na metabolizm serotoniny (jak IMAO) lub leki przeciwpasychotyczne, które mogą wpływać na układy neuroprzebiegów serotoninergeicznych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### Interakcje farmakokinetyczne

#### *Badania kliniczne*

#### *Wpływ styrypentolu w stanie stacjonarnym oraz klobazamu i (lub) walproinianu na fenfluraminę*

W ramach badań fazy III podawanie w stanie stacjonarnym fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,4 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 17 mg na dobę, jednocześnie ze standardowym schematem leczenia przeciwpadaczkowego, zawierającym styrypentol oraz klobazam i (lub) walproinian, powodowało zwiększenie  $AUC_{0-24}$  fenfluraminy o 130% i zmniejszenie  $AUC_{0-24}$  norfenfluraminy o 60% w porównaniu z dawkami fenfluraminy wynoszącymi 0,35 mg/kg mc. dwa razy na dobę (0,7 mg/kg mc. na dobę), maksymalnie 26 mg na dobę, stosowanymi bez podawania styrypentolu (patrz punkt 4.2).

#### *Wpływ kannabidiolu w stanie stacjonarnym na fenfluraminę*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu powodowało zwiększenie  $AUC_{0-INF}$  fenfluraminy o 59% i  $C_{max}$  o 10%, oraz zmniejszenie  $AUC_{0-INF}$  norfenfluraminy o 22% i  $C_{max}$  o 33% w porównaniu z fenfluraminą stosowaną w monoterapii. Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,35 mg/kg mc. fenfluraminy i wielokrotnych dawek kannabidiolu nie wpływało na farmakokinetykę kannabidiolu w porównaniu ze stosowaniem samego kannabidiolu. W przypadku jednoczesnego podawania fenfluraminy i kannabidiolu nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

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

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

#### *Wpływ inhibitorów CYP1A2 lub CYP2D6:*

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

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



## *Badania in vitro*

### Wpływ fenfluraminy na inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy i pojedynczej dawki skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego nie wpływało na farmakokinetykę styrypentolu, klobazamu, jego N-demetylowanego metabolitu (norklobazamu) ani na farmakokinetykę kwasu walproinowego w porównaniu ze stosowaniem samego skojarzenia styrypentolu, klobazamu i kwasu walproinowego.

### Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2D6

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może hamować CYP2D6. Stwierdzono, że stężenie dezypraminy w stanie stacjonarnym zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego podawania fenfluraminy. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2D6 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

### Wpływ fenfluraminy na substraty CYP2B6 i CYP3A4

W badaniach *in vitro* wykazano, że fenfluramina może indukować CYP2B6 oraz może indukować CYP3A4 w jelitach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów CYP2B6 lub CYP3A4 może zmniejszać ich stężenie w osoczu.

### Wpływ fenfluraminy na substraty MATE1

W badaniach *in vitro* wykazano, że norfenfluramina (główny i farmakologicznie czynny metabolit) może hamować MATE1 w znaczących klinicznie stężeniach. Jednoczesne podawanie fenfluraminy i substratów MATE1 może zwiększać ich stężenie w osoczu.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania fenfluraminy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję w przypadku braku toksyczności dla ojca lub matki (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Fintepla w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fenfluramina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fenfluraminy/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Fintepla, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Nie zaobserwowano wpływu fenfluraminy w dawkach klinicznych do 104 mg na dobę na płodność ludzi. Badania na zwierzętach sugerują jednak, że produkt Fintepla może wpływać na płodność kobiet (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Fintepla wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać senność i zmęczenie. Należy przestrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie będą w stanie stwierdzić, czy produkt ma negatywny wpływ na ich zdolność wykonywania tych czynności (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla zespołu Dravet

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (44,2%), biegunka (30,8%), gorączka (25,6%), zmęczenie (25,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,5%), letarg (17,5%), senność (15,4%) oraz zapalenie oskrzeli (11,6%).

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla zespołu Lennox-Gastaut

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zmniejszone łaknienie (35,6%), zmęczenie (18,4%), senność (17,2%), wymioty (13,5%) i biegunka (12,6%).

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane fenfluraminy zgłaszane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo są wymienione w poniższych tabelach według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) albo często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

**Tabela 3. Działania niepożądane w przypadku zespołu Dravet**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie ucha
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe zachowanie Drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Letarg Senność Stan padaczkowy Drżenie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia Biegunka Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zmęczenie	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym (śladowa fala zwrotna) Zmniejszenie masy ciała	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	

**Tabela 4. Działania niepożądane w przypadku zespołu Lennox-Gastauta**

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

Opis wybranych działań niepożądanych*Zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała*

Fenfluramina może powodować zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie masy ciała. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet u 34,4% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia (w porównaniu z 8,3% pacjentów otrzymujących placebo), a u około 18,9% pacjentów leczonych fenfluraminą występowało zmniejszenie masy ciała o  $\geq 7\%$  względem wyjściowej masy ciała (w porównaniu z 2,4% pacjentów otrzymujących placebo). W badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem dzieci i osób dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta u 35,6% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmniejszonego łaknienia w porównaniu z 10,3% pacjentów otrzymujących placebo, a u około 8% pacjentów leczonych fenfluraminą wystąpiło zmniejszenie masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do masy ciała w punkcie początkowym, w porównaniu do 0% pacjentów otrzymujących placebo. Wydaje się, że zmniejszone łaknienie oraz zmniejszenie masy ciała są zależne od dawki. U większości pacjentów z czasem dochodziło do zwiększenia masy ciała w trakcie dalszego leczenia fenfluraminą.

*Stan padaczkowy i napady drgawkowe*

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Dravet zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 2,4% w grupie placebo oraz 6,6% w połączonej grupie fenfluraminy. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta zaobserwowana częstość występowania stanu padaczkowego wynosiła 1,1% w grupie placebo oraz 3,4% w grupie fenfluraminy. Nie było przypadków przerwania leczenia z powodu stanu padaczkowego w badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Dravet i zespołem Lennox-Gastauta.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych z udziałem pacjentów z zespołem Dravet częściej zgłaszano działania niepożądane w postaci napadów drgawkowych u pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu z placebo - 4,1% wśród pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 2,3% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta napady drgawkowe u pacjentów leczonych fenfluraminą były zgłaszane z podobną częstością (6,8%) co u pacjentów otrzymujących placebo (6,9%). Jednak napady drgawkowe uznane za związane z badanym lekiem były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących fenfluraminę niż u pacjentów przyjmujących placebo; 6,3% pacjentów leczonych fenfluraminą w porównaniu do 1,1% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu III fazy z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta średnia liczba dni do wystąpienia napadów drgawkowych po rozpoczęciu leczenia wynosiła 26,3 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę, 31,3 dnia w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,8 mg/kg mc. na dobę i 31,3 dnia w grupie przyjmującej placebo.

#### *Echokardiograficzna ocena bezpieczeństwa związana z niedomykalnością zastawki*

W ramach badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo i badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby, chorobę zastawek serca i tętnicze nadciśnienie płucne oceniano na podstawie badania echokardiograficznego u 341 pacjentów z zespołem Dravet i 263 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta. W trakcie badań prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się choroba zastawek serca ani tętnicze nadciśnienie płucne przy ekspozycji trwającej do 3 lat. W badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dotyczących zespołu Dravet, śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 17,9% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=7/39), u 23,3% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=10/43), u 22,5% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=9/40) oraz u 9,5% pacjentów w grupie przyjmującej placebo (n=8/84). Łagodną niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 2,3% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (n=1/43). Śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 7,9% u pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=3/40). W badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 14,8% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=13/89), u 17,6% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=15/87) (oraz u 22,1% pacjentów w grupie przyjmującej placebo [n=19/87]). Łagodną niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 1,1% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę (n=1/87). Śladową niedomykalność zastawki mitralnej zgłoszono u 5,6% pacjentów w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę (n=5/89) oraz u 2,3% pacjentów w grupie przyjmującej placebo (n=2/87). Łagodna niedomykalność zastawki mitralnej wystąpiła u 11-letniego pacjenta w grupie przyjmującej fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w budowie zastawek, a po ocenie diagnostycznej za pomocą echokardiogramu przezprzełykowego, wynik został zmieniony na nieobecny. Śladowa i łagodna niedomykalność zastawki mitralnej i śladowa niedomykalność zastawki aortalnej są wynikami uznawanymi za niepatologiczne zgodnie z definicją określoną w Wytycznych ESC i ERS z 2015 r. W zaobserwowanych przypadkach śladowej niedomykalności zastawki mitralnej i aortalnej wyniki były często przemijające.

#### *Letarg, senność i zmęczenie*

W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną z udziałem uczestników z zespołem Dravet letarg, senność i zmęczenie/astenię zgłaszano bardzo często, odpowiednio u 13,9%, 10,7% i 15,6% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie. W badaniu z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta letarg był zgłaszany często u 4% uczestników. Zmęczenie/astenia i senność były zgłaszane bardzo często odpowiednio u 18,8% i 13,6% uczestników. Większość działań niepożądanych w postaci letargu, senności i zmęczenia/astenii zgłaszano w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia fenfluraminą, a ich nasilenie było łagodne lub

umiarkowane. Przerwanie leczenia z powodu letargu, senności i (lub) zmęczenia/astenii było rzadkie i, w większości przypadków, te zdarzenia niepożądane ustępowały lub ulegały poprawie w trakcie leczenia. W badaniach z grupą kontrolną z udziałem pacjentów z zespołem Dravet odpowiednio 0,8% i 1,6% uczestników z grup otrzymujących leczenie fenfluraminą analizowanych łącznie przerwało leczenie z powodu letargu i senności. W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut 1,7% uczestników z grupy leczonej fenfluraminą przerwało leczenie z powodu senności.

### Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

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

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

W badaniu prowadzonym z grupą kontrolną i badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut zakażenia górnych dróg oddechowych, wirusowe zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie płuc obserwowano częściej w grupach leczonych wyższą dawką. Średni czas do wystąpienia tych zdarzeń wynosił od 6 do 155,1 dnia, od 107,1 do 212,5 dnia i

od 155,7 do 320,7 dnia odpowiednio w grupie otrzymującej średnią dawkę  $>0 - <0,4$  mg/kg mc. na dobę,  $0,4 - <0,6$  mg/kg mc. na dobę oraz  $\geq 0,6$  mg/kg mc. na dobę.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat skutków klinicznych przedawkowania fenfluraminy i sposobu postępowania w takim przypadku. Po zastosowaniu fenfluraminy w dawkach znacznie większych niż dawki uwzględnione w programie badań klinicznych zgłaszano występowanie: pobudzenia, senności, splątania, uderzeń gorąca, drżenia (lub dreszcze), gorączki, potliwości, bólu brzucha, hiperwentylacji i rozszerzonych, niereagujących źrenic.

Należy ściśle monitorować parametry życiowe, a w przypadku drgawek, arytmii lub trudności w oddychaniu — zastosować leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe. Kod ATC: N03AX26.

#### Mechanizm działania

Fenfluramina jest lekiem powodującym uwolnienie serotoniny, w wyniku czego pobudza wiele podtypów receptora 5-HT poprzez uwalnianie serotoniny. Fenfluramina może zmniejszać napady padaczkowe, działając jako agonista określonych receptorów serotoninowych w mózgu, w tym receptorów 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>, a także oddziałując na receptor sigma-1. Dokładny mechanizm działania fenfluraminy w przypadku zespołu Dravet i zespołu Lennox-Gastauta jest nieznan.

#### Skuteczność kliniczna

##### **Zespół Dravet**

*Dzieci i młodzi dorośli z zespołem Dravet*

Skuteczność fenfluraminy u dzieci i młodych dorosłych z zespołem Dravet oceniano w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Badanie 1 (N=119) było 3-grupowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 6-tygodniowy okres początkowy, następnie 2-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 14-tygodniowy okres leczenia. Kwalifikujący się pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania jednej z dwóch

dawk fenfluraminy (0,7 mg/kg mc. na dobę albo 0,2 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę) bądź placebo. Średnia (odchylenie standardowe) wieku pacjentów włączonych do badania 1 wynosiła 9,0 (4,7) lat, zakres wynosił 2–18 lat. Większość pacjentów miała  $\geq 6$  lat (73,9%), a mniejszość stanowili pacjenci w wieku  $< 6$  lat (26,1%), płci męskiej (53,8%), rasy białej (82,4%). U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była właściwie kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego, w tym także zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej. W momencie przystąpienia do badania pacjenci przyjmowali od jednego do pięciu leków przeciwpadaczkowych. Najczęściej przyjmowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi ( $\geq 25\%$  wszystkich) były: walproinian (59,6%), klobazam (58,8%) oraz topiramet (25,2%). W badaniu 1 mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 34,0, 17,5 oraz 21,2 odpowiednio w grupie placebo, fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę oraz fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę.

Badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504; N=87) było 2-grupowym, wielośrodkiem, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmującym 6-tygodniowy okres początkowy, po którym następował 3-tygodniowy okres zwiększania dawki oraz 12-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, co daje łącznie 15-tygodniowy okres leczenia. Kwalifikujący się pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę (maksymalnie 17 mg na dobę) albo placebo w dodatku do stałego, zgodnego ze standardem postępowania schematu leczenia styrypentolem (oraz klobazamem i (lub) walproinianem), a także ewentualnie dodatkowo innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Średnia (odchylenie standardowe) wieku pacjentów włączonych do badania 2 wynosiła 9,1 (4,80) roku, zakres wynosił 2–19 lat. Większość pacjentów miała  $\geq 6$  lat (72,4%), a mniejszość stanowili pacjenci w wieku  $< 6$  lat (27,6%), płci męskiej (57,5%), rasy białej (59,8%), jeśli podano. U wszystkich włączonych pacjentów choroba nie była właściwie kontrolowana pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego, w tym styrypentolu, z zastosowaniem lub bez zastosowania stymulacji nerwu błędnego i (lub) diety ketogenicznej. Mediana początkowej częstości napadów drgawkowych w okresie 28 dni wynosiła 10,7 oraz 14,3 odpowiednio w grupie placebo i grupie fenfluraminy w dawce 0,4 mg/kg mc. na dobę.

**Tabela 5. Zespół Dravet: Badanie 1 oraz badanie 2 (wcześniejsze oznaczenie 1504): wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności**

		Badanie 1			Badanie 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo + styrypentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol
<b>Częstość napadów padaczkowych</b>	N	39	39	40	44	43
	w punkcie początkowym Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)	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)
<b>Okres leczenia podtrzymującego</b>	N	39	39	40	44	42
	na zakończenie okresu leczenia podtrzymującego	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)

		Badanie 1			Badanie 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo + styrypentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol
	Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)					
	Zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych , skorygowanej względem wartości początkowych, w porównaniu z placebo	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	54,9% p<0,001
<b>% zmniejszenia częstości napadów padaczkowych</b>  <b>Okres leczenia podtrzymują cego</b>	Liczba (%) pacjentów z ≥50% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu <sup>1</sup> Ryzyko względne	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
	Liczba (%) pacjentów z ≥75% zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu <sup>1</sup> Ryzyko względne	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
	Liczba (%) pacjentów z ≥100%	0 (0%)	6 (15,4%) ES=15,4%	6 (15,0%) ES=15,0%	0 (0%)	2 (4,8%) ES=4,8%



		Badanie 1			Badanie 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg mc. na dobę	Fenfluramina 0,7 mg/kg mc. na dobę	Placebo + styrypentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg mc. na dobę + styrypentol
	zmniejszeniem miesięcznej częstości napadów padaczkowych — zmiana względem wartości początkowej Wielkość efektu <sup>1</sup>					
<b>Najdłuższy okres bez napadów (mediana)</b>		9,5 dnia	15,0 dni p=0,035	25,0 dni p<0,001	13,0 dni	22,0 dni p=0,004
<b>Okres zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego</b>						

<sup>1</sup> Wielkość efektu (ES; różnica ryzyka) wyliczono jako odsetek między grupą leczenia aktywnego a placebo; RR — ryzyko względne.

### *Dorośli*

Populację uczestników z zespołem Dravet w badaniu 1 i badaniu 2 stanowiły przede wszystkim dzieci i młodzież, w badaniach uczestniczyło jedynie 7 dorosłych pacjentów w wieku 18–19 lat (3,4%), w związku z czym uzyskano ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w populacji dorosłych z zespołem Dravet.

### Dane z badania prowadzonego metodą otwartej próby

Pacjenci z zespołem Dravet uczestniczący w badaniu 1 i badaniu 2 mogli wziąć udział w przedłużeniu badania prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 3). Głównym jego celem było określenie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fenfluraminy w dawkach 0,2–0,7 mg/kg mc. na dobę, przy czym dawka fenfluraminy mogła być zmieniana w celu optymalizacji leczenia. Przedstawiono dane dla 330 pacjentów uczestniczących w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, otrzymujących fenfluraminę przez okres do 3 lat (mediana okresu leczenia: 631 dni, zakres: 7–1086). Łącznie 23% pacjentów przerwało udział w badaniu w okresie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby, w tym 15% z powodu braku skuteczności i 1% z powodu działań niepożądanych.

### **Zespół Lennox-Gastauta**

#### *Dzieci i osoby dorosłe z zespołem Lennox-Gastauta*

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

W ramach pierwszej części badania 4 porównywano dawkę fenfluraminy wynoszącą 0,7 mg/kg mc. na dobę (N=87) oraz 0,2 mg/kg mc. na dobę (N=89) (do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 26 mg/kg mc.) z placebo. Pacjenci mieli rozpoznany zespół Lennox-Gastauta i napady drgawkowe były u nich niewystarczająco kontrolowane pomimo przyjmowania co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego ze stymulacją nerwu błędnego lub bez niej oraz przy zastosowaniu diety ketogenicznej lub bez niej. Badanie obejmowało trwający 4 tygodnie okres początkowy, podczas którego u pacjentów musiało wystąpić co najmniej 8 napadów z upadkiem podczas przyjmowania

stabilnego leczenia przeciwpadaczkowego. Do napadów z upadkiem zaliczano: uogólnione napady toniczno-kloniczne, wtórnie uogólnione napady toniczno-kloniczne, toniczne, atoniczne lub napady toniczno-atoniczne, które powodowały upadek pacjenta. Po okresie początkowym przeprowadzano randomizację do trwającego 2 tygodnie okresu dobierania dawki oraz następującego po nim trwającego 12 tygodni okresu leczenia podtrzymującego, podczas którego pacjenci przyjmowali stałą dawkę fenfluraminy.

W ramach pierwszej części badania 4, 99% pacjentów przyjmowało od 1 do 4 stosowanych jednocześnie leków przeciwpadaczkowych. Najczęściej przyjmowanymi stosowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi (przyjmowanymi przez co najmniej 25% pacjentów) były: klobazam (45,2%), lamotrygina (33,5%) i walproinian (55,9%).

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

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

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

**Tabela 6. Zespół Lennoxa-Gastauta: wyniki dla wybranych punktów końcowych pierwszej części badania 4 (okres leczenia podtrzymującego)**

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

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

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

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

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

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

Pacjenci z zespołem Lennox-Gastauta, którzy ukończyli część pierwszą badania 4 mogli wziąć udział w części drugiej, trwającym 52 tygodnie badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby ze zmienną dawką dla pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta, którzy ukończyli część pierwszą. Głównym celem części drugiej badania 4 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji fenfluraminy w dawkach od 0,2 mg/kg mc. na dobę do 0,7 mg/kg mc. na dobę. Wszyscy pacjenci otrzymywali fenfluraminę w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę przez 1 miesiąc, a następnie dawka była dobierana w celu optymalizacji leczenia.

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

Otrzymano dane dla 247 pacjentów, którzy zostali włączeni do części drugiej badania 4 i otrzymywali fenfluraminę przez medianę czasu trwania wynoszącą 364 dni (zakres: 19-542 dni). Badanie ukończyło łącznie 143 uczestników, 19 uczestników kontynuowało udział w badaniu, a 85 uczestników przerwało udział w badaniu. Najczęstszym powodem przerwania leczenia był brak

skuteczności leczenia (55 [22,3%]), zdarzenie niepożądane (13 [5,3%]) oraz przerwanie udziału przez uczestnika badania (13 [5,3%]).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fintepla w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zespołem Dravet (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka

Farmakokinetykę fenfluraminy i norfenfluraminy badano u zdrowych uczestników oraz u dzieci i młodzieży z zespołem Dravet, a także u dzieci i dorosłych pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut.

### Wchłanianie

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

W przypadku fenfluraminy  $C_{max}$  jest osiągane mniej więcej po 3 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 28,6 ng/ml po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc. oraz 59,3 ng/ml po podaniu dawki 0,7 mg/kg mc. fenfluraminy. Wartość  $AUC_{inf}$  wynosi 673 ng × h/ml oraz 1660 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc. W przypadku norfenfluraminy  $C_{max}$  jest osiągane mniej więcej po 12 godzinach od doustnego podania zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki i wynosi 11,7 ng/ml oraz 16,1 ng/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,354 mg/kg mc. lub 0,78 mg/kg mc. Wartość  $AUC_{inf}$  wynosi 798 ng × h/ml oraz około 800 ng × h/ml po podaniu odpowiednio dawek 0,35 mg/kg mc. i 0,7 mg/kg mc.  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  fenfluraminy wydają się proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników.  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  norfenfluraminy są w mniejszym stopniu proporcjonalne do dawki w zakresie 0,35–0,7 mg/kg mc. u zdrowych ochotników. Zwiększenie wartości  $AUC_{inf}$  było 0,5-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc. Zwiększenie wartości  $C_{max}$  było 0,7-krotne w przypadku dawki 0,7 mg/kg mc. w porównaniu z dawką 0,35 mg/kg mc.

U dzieci i młodzieży z zespołem Dravet ekspozycja w stanie stacjonarnym ( $AUC_{0-24}$ ) po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,2 mg/kg mc. na dobę wynosi 371 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 222 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy. U dzieci i młodzieży po podaniu dwa razy na dobę fenfluraminy w dawce 0,7 mg/kg mc. na dobę, maksymalnie 26 mg na dobę, ekspozycja w stanie stacjonarnym ( $AUC_{0-24}$ ) wynosi 1400 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 869 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy. Wartość  $C_{max,ss}$  wynosiła 68,6 ng/ml w przypadku fenfluraminy i 37,8 ng/ml w przypadku norfenfluraminy. W przypadku jednoczesnego podawania styrypentolu wartość  $AUC_{0-24}$  w stanie stacjonarnym wynosi 1030 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 139 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,2 mg/kg mc. na dobę; wartość  $AUC_{0-24}$  w stanie stacjonarnym wynosi 3240 ng\*h/ml w przypadku fenfluraminy oraz 364 ng\*h/ml w przypadku norfenfluraminy po podaniu dwa razy na dobę dawki wynoszącej 0,35 mg/kg mc. na dobę.

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

Okres półtrwania fenfluraminy i norfenfluraminy w osoczu wskazuje, że około 94% stanu stacjonarnego zostanie osiągnięte mniej więcej po 4 dniach w przypadku fenfluraminy i 5 dniach w

przypadku norfenfluraminy (4 okresy półtrwania). U zdrowych uczestników współczynnik kumulacji  $C_{max}$  wynosi 3,7 razy w przypadku fenfluraminy i 6,4 razy w przypadku norfenfluraminy, a współczynnik kumulacji  $AUC_{0-24}$  wynosi 2,6 razy w przypadku fenfluraminy i 3,7 razy w przypadku norfenfluraminy.

### Dystrybucja

Fenfluramina wiąże się w 50% z białkami osocza ludzkiego w warunkach *in vitro*, a stopień wiązania nie zależy od stężenia fenfluraminy. Średnia geometryczna (CV%) objętości dystrybucji ( $V_z/F$ ) fenfluraminy wynosi 11,9 (16,5%) l/kg mc. po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym uczestnikom.

### Metabolizm

Przed eliminacją ponad 75% fenfluraminy jest metabolizowane do norfenfluraminy, głównie przez CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2D6. Norfenfluramina jest następnie deaminowana i utleniana, tworząc nieaktywne metabolity. Stopień, w jakim te nieaktywne metabolity występują w osoczu i moczu, jest nieznany. Udział innych enzymów niż CYP (np. UGT) w metabolizmie norfenfluraminy jest nieznany, ale dane literaturowe wskazują, że norfenfluramina może w znacznym stopniu podlegać glukuronidacji.

### Transportery

W warunkach *in vitro* fenfluramina i norfenfluramina nie były substratami glikoproteiny P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ani MATE2-K.

### Eliminacja

Większość podanej doustnie dawki fenfluraminy (>90%) jest wydalana z moczem głównie w postaci metabolitu; w kale pozostaje mniej niż 5% dawki. Średnia geometryczna (CV%) klirensu (CL/F) fenfluraminy wynosi 6,9 l/h (29%), a okres półtrwania wynosi 20 godzin po doustnym podaniu fenfluraminy zdrowym osobom. Okres półtrwania norfenfluraminy w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 30 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Polimorfizm genetyczny*

Nie zaobserwowano wpływu genotypu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4 na PK fenfluraminy i norfenfluraminy.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby na PK fenfluraminy u osób dorosłych i dzieci. Ze względu na metabolizm wątrobowy fenfluraminy u pacjentów ze znacznymi

zaburzeniami czynności wątroby mogą one wpływać na stężenie leku w osoczu. Osoby z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykluczano z udziału w badaniach klinicznych fazy III.

#### *Masa ciała*

Klirens leku i ekspozycja PK w przypadku fenfluraminy i norfenfluraminy pozostają spójne w szerokim zakresie wartości BMI (12,3–35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Płeć*

Farmakokinetyka fenfluraminy i norfenfluraminy była spójna u osób płci męskiej i żeńskiej.

#### *Rasa*

Ocena była ograniczona z powodu małej wielkości próby uczestników rasy innej niż biała, więc nie można wyciągnąć wniosków o wpływie rasy na farmakokinetykę. Polimorfizm genetyczny enzymów metabolizujących fenfluraminę jest podobny u wszystkich ras — różni się jedynie częstością występowania. W związku z tym, choć średnia ekspozycja może nieznacznie różnić się w zależności od rasy, oczekuje się, że zakres wartości ekspozycji będzie zbliżony.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu wydzielania z mlekiem szczurom podawano doustnie radioznakowaną deksfenfluraminę w dawce 1,2 mg/kg mc. i w ciągu 24 godzin po podaniu pobierano próbki osocza oraz mleka. Po upływie 2 godzin od podania w mleku stwierdzano obecność zarówno deksfenfluraminy, jak i nordeksfenfluraminy, których stężenia zmniejszały się w 24-godzinym okresie. Po upływie 24 godzin w mleku nie stwierdzano obecności deksfenfluraminy. Po upływie 24 godzin nordeksfenfluramina występowała w niewielkim stężeniu. Stosunek radioaktywności mleko:osocze wynosił  $9 \pm 2$  po 2 godzinach oraz  $5 \pm 1$  po 24 godzinach. Na podstawie porównania masy ciała dawka równoważna u ludzi (0,2 mg/kg mc. deksfenfluraminy) jest mniejsza od maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

#### Reprodukcja i rozwój

Po podaniu fenfluraminy ciężarnym samicom szczura i królika wykazano toksyczność rozwojową, w przypadku dawek powodujących wystąpienie toksyczności matczynej.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy ciała płodu i zwiększenie częstości występowania zewnętrznych wad rozwojowych oraz wad rozwojowych szkieletu w przypadku zastosowania dużych dawek i wyłącznie w związku z toksycznością matczyną. Średnia dawka, w przypadku której nie występowały żadne zaburzenia rozwoju płodu, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC), pięciokrotnie wyższymi u człowieka przy zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

W badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u królików skutki działania fenfluraminy obejmowały zwiększenie resorpcji, powodujące zwiększoną częstość utraty ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, co następowało w przypadku wszystkich dawek wtórnie do pojawienia się toksyczności matczynej na skutek fenfluraminy (zmniejszenie masy ciała i zmniejszone pobieranie pokarmu). Obserwowano dodatkowe objawy kliniczne: rozszerzenie źrenic, zwiększoną częstość oddechu i drżenie. W przypadku żadnej z dawek nie występowały związane z fenfluraminą zewnętrzne, narządowe ani szkieletowe wady rozwojowe czy zaburzenia. Mała dawka, powodująca toksyczność matczyną i utratę ciąży po zagnieżdżeniu zarodka, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC) niższymi niż u człowieka po zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla.

W badaniach rozwoju zarodkowo-łożyskowego u szczurów i królików fenfluramina i norfenfluramina przenikały przez łożysko. Wartości stężenia w osoczu płodów szczurów były większe niż stężenie u matek, natomiast wartości stężenia u królików były porównywalne pod względem stężenia u matek i płodów. Nie jest jednak znany wpływ na płód człowieka.

W badaniach przed- i pourodzeniowych u szczurów w przypadku dużych dawek toksyczność matczyzna wiązała się ze zwiększoną częstością poronień. Średnia dawka, bez szkodliwego wpływu na pokolenia F<sub>0</sub> i F<sub>1</sub>, wiązała się z wartościami stężenia w osoczu (AUC) pięciokrotnie wyższymi niż u człowieka po zastosowaniu maksymalnej zalecanej u ludzi dawki produktu Fintepla. W pierwszym pokoleniu potomstwa nie stwierdzono oddziaływania na ogólne funkcje rozrodcze.

Badania płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów nie wykazały wpływu na płodność samców w warunkach in vivo. U samic zaobserwowano spadek wskaźnika płodności (definiowanego jako odsetek krycia skutkujący ciążą), związany — jak uznano — ze skutkami występującymi u samic. Obserwowano zmniejszoną liczbę ciałek żółtych, znacznie zmniejszoną liczbę miejsc zagnieżdżenia oraz wyższy odsetek utraty ciąży przed zagnieżdżeniem i po zagnieżdżeniu zarodka. Spadek wskaźnika płodności występował w przypadku dawek powodujących toksyczność matczyną. Mała dawka, przy której nie odnotowano wpływu na wskaźnik płodności, związana była z wartościami stężenia w osoczu (AUC) prawie takimi samymi jak u ludzi przy maksymalnej zalecanej u ludzi dawce produktu Fintepla.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sól sodowa parahydroksybenzoesanu etylu (E 215)  
Sól sodowa parahydroksybenzoesanu metylu (E 219)  
Sukraloza (E 955)  
Hydroksyetyloceluloza (E 1525)  
Monosodu fosforan (E 339)  
Disodu fosforan (E 339)  
Aromat wiśniowy w proszku:  
Guma arabska (E 414)  
Glukoza (z kukurydzy)  
Etylu benzoesan  
Naturalne preparaty aromatyzujące  
Naturalne substancje aromatyzujące  
Substancje aromatyzujące  
Maltodekstryna (z kukurydzy)  
Siarki dwutlenek (E 220)  
Potasu cytrynian (E 332)  
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

## Okres ważności po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt Fintepla jest dostarczany w białej butelce wykonanej z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), wyposażonej w zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i z elementem plombującym, umieszczonej w pudełku tekturowym wraz z wciskany adapterem do butelki wykonany z polietylenu niskiej gęstości (LDPE) oraz strzykawkami doustnymi wykonanymi z polipropylenu (PP)/HDPE. Dołączoną do opakowania strzykawkę doustną należy używać do podawania przepisanej dawki.

#### Zawartość opakowania:

Butelka zawierająca 60 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.  
Butelka zawierająca 120 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.  
Butelka zawierająca 250 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.  
Butelka zawierająca 360 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Umieszczanie adaptera do butelki

Po pierwszym otwarciu butelki należy umieścić w niej adapter.

Umyć i wysuszyć ręce.

Wyjąć adapter z opakowania.

Postawić butelkę na płaskiej, twardej powierzchni.

Otworzyć butelkę.

Mocno przytrzymać butelkę.

Umieścić adapter dokładnie nad otworem w górnej części butelki.

Włożyć adapter do butelki, popychając go wewnętrzną częścią dłoni.

Adapter powinien przylegać do górnej części butelki.

Nie należy wyjmować adaptera po każdym zastosowaniu.

Butelkę z założonym adapterem można zamknąć zakrętką.

#### Czyszczenie strzykawki

Wyjąć tłok ze strzykawki, aby wypłukać każdą część.

Po każdym użyciu przepłukać strzykawkę doustną czystą wodą i pozostawić do wyschnięcia.

Przepłukać wnętrze strzykawki oraz tłok.



Strzykawkę i tłok można myć w zmywarce.

Aby wyczyścić strzykawkę, można kilka razy zassać do niej czystą wodę za pomocą tłoka i ją wypuścić.

Przed kolejnym użyciem strzykawka i tłok powinny być całkowicie suche.

#### Zgłębniki pokarmowe

Produkt Fintepla roztwór doustny jest zgodny z większością dojelitowych zgłębników pokarmowych.

Aby przepłukać zgłębник, należy napełnić wodą strzykawkę użytą do podania dawki i wypłukać zgłębник. Czynność powtórzyć trzykrotnie.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2020 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Fintepla w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi ustalić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych i programu kontrolowanego dostępu, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i inne aspekty związane z programem.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Fintepla jest wprowadzony do obrotu, zostanie wdrożony **program kontrolowanego dostępu**, zapobiegający stosowaniu poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała u pacjentów otyłych, ponieważ wiadomo, że w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka jest negatywny.

Ponadto program kontrolowanego dostępu należy wdrożyć, aby zapewnić, że lekarze przepisujący produkt leczniczy zostali poinformowani o konieczności okresowej kontroli czynności serca u pacjentów przyjmujących produkt Fintepla ze względu na potencjalne ryzyko choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Fintepla został wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej, którzy mogą przepisywać produkt, wiedzą o programie kontrolowanego dostępu i otrzymali pakiet materiałów szkoleniowych zawierający:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL);
- poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej.

Materiały edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej (**poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej**) powinny zawierać opis następujących zagrożeń:

- choroby zastawkowej serca;
- tętniczego nadciśnienia płucnego;
- stosowania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi do zmniejszania masy ciała.

Poradnik dla pracowników opieki zdrowotnej powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- krótkie informacje o wcześniejszym stosowaniu fenfluraminy i wycofaniu jej z obrotu ze względu na ryzyko choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego;
- podkreślenie — przez przekazanie lekarzom odpowiednich informacji przed przepisaniem leku — że należy bezwzględnie przestrzegać obecnie zarejestrowanego wskazania i ograniczenia dostępu do produktu;
- informowanie lekarzy o warunkach programu kontrolowanego dostępu do produktu Fintepla (ustalonych na poziomie krajowym);
- instrukcje dotyczące wykrywania, monitorowania i (lub) właściwego leczenia choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego związanych z fenfluraminą;
- poradę zachęcającą pacjentów/opiekunów do włączania pacjentów do badania rejestrowego dotyczącego fenfluraminy w celu zbierania danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania.

Materiały edukacyjne dla pacjentów i (lub) opiekunów powinny zawierać opis następujących zagrożeń:

- choroby zastawkowej serca;
- tętniczego nadciśnienia płucnego.

**Poradnik dla pacjenta/opiekuna** powinien zawierać następujące kluczowe informacje:

- informacje o znaczeniu okresowej kontroli czynności serca;
- informacje szkoleniowe dotyczące wykrywania oraz właściwego leczenia choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego związanych z fenfluraminą;
- zachętę do przystąpienia do badania rejestrowego dotyczącego fenfluraminy w celu zbierania danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
<b>Badanie rejestrowe dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu Fintepla</b> Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić obserwacyjne badanie rejestrowe w celu przedstawienia danych o bezpieczeństwie długoterminowego stosowania fenfluraminy w rutynowej praktyce, skupiające się szczególnie na scharakteryzowaniu i ilościowym określeniu istotnego, potencjalnego ryzyka choroby zastawkowej serca i tętniczego nadciśnienia płucnego (cel główny) oraz zahamowaniu wzrostu (cel drugorzędowy). Ponadto dane dotyczące częstości przeprowadzania kontrolnych badań echokardiograficznych pomogą ocenić skuteczność działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.	Końcowy raport z badania: 1. kwartał 2034 r.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Zewnętrzne pudełko tekturowe

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny  
fenfluramina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze:  
E 215, E 219  
Aromat wiśniowy (glukoza, E 220)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór doustny

Butelka zawierająca 60 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 120 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 250 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 360 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Data pierwszego otwarcia butelki: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1491/001 roztwór doustny 60 ml  
EU/1/20/1491/002 roztwór doustny 120 ml  
EU/1/20/1491/003 roztwór doustny 250 ml  
EU/1/20/1491/004 roztwór doustny 360 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fintepla

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Butelka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny  
fenfluramina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml produktu leczniczego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci chlorowodoru).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze:  
E 215, E 219  
Aromat wiśniowy (glukoza, E 220)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór doustny

Butelka zawierająca 60 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 120 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 250 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

Butelka zawierająca 360 ml roztworu, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml i dwie strzykawki doustne o pojemności 6 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

Data pierwszego otwarcia butelki: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1491/001 roztwór doustny 60 ml  
EU/1/20/1491/002 roztwór doustny 120 ml  
EU/1/20/1491/003 roztwór doustny 250 ml  
EU/1/20/1491/004 roztwór doustny 360 ml

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fintepla

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Fintepla 2,2 mg/ml roztwór doustny fenfluramina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fintepla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fintepla
3. Jak przyjmować lek Fintepla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fintepla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Fintepla i w jakim celu się go stosuje

Lek Fintepla zawiera substancję czynną fenfluraminę.

Lek Fintepla jest stosowany w leczeniu napadów padaczkowych u pacjentów w wieku od 2 lat, chorujących na padaczkę nazywaną zespołem Dravet albo na padaczkę nazywaną zespołem Lennox-Gastauta. Lek pomaga zmniejszyć liczbę i stopień nasilenia napadów.

Nie wiadomo w pełni, jak działa lek Fintepla. Podejrzewa się jednak, że zwiększa on w mózgu aktywność naturalnej substancji zwanej serotoniną oraz aktywność receptora sigma 1, co może zmniejszać napady padaczkowe.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fintepla

##### Kiedy nie przyjmować leku Fintepla:

- jeśli pacjent ma uczulenie na fenfluraminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma problemy z sercem, takie jak choroba zastawkowa lub tętnicze nadciśnienie płucne (wysokie ciśnienie w tętnicach płucnych);
- jeśli pacjent przyjmował w ciągu ostatnich 2 tygodni leki nazywane inhibitorami monoaminooksydazy.

Nie należy przyjmować leku Fintepla w żadnej z powyższych sytuacji. W przypadku wątpliwości należy przed przyjęciem leku Fintepla zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fintepla należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w następujących przypadkach:

- jeśli pacjent ma jaskrę;
- jeśli pacjent ma myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie;
- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie cyproheptadyna, który jest stosowany w leczeniu alergii lub w celu poprawy apetytu.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), przed przyjęciem leku Fintepla należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

### **Testy i badania kontrolne**

Zanim pacjent rozpocznie przyjmowanie leku Fintepla, lekarz musi wykonać badanie echokardiograficzne (tzw. echo) serca. Sprawdzi on, czy zastawki serca pracują prawidłowo i czy ciśnienie w tętnicy łączącej serce oraz płuca nie jest zbyt wysokie. Po rozpoczęciu przyjmowania leku Fintepla kontrolne badanie echokardiograficzne będzie wykonywane co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie raz w roku. W przypadku przerwania leczenia badanie echokardiograficzne należy powtórzyć po 6 miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie lekarz będzie sprawdzał także masę ciała pacjenta, ponieważ lek Fintepla może spowodować zmniejszenie masy ciała.

### **Zespół serotoninowy**

Przed przyjęciem leku Fintepla należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje leki, które mogą zwiększać stężenie serotoniny w mózgu. Wynika to z tego, że przyjmowanie tych leków i leku Fintepla może powodować zespół serotoninowy, który jest stanem zagrażającym życiu. Do leków, które mogą zwiększać stężenie serotoniny, należą:

- tryptany (takie jak sumatryptan) — stosowane w leczeniu migreny;
- leki z grupy IMAO — stosowane w leczeniu depresji;
- leki z grupy SSRI lub SNRI — stosowane w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych.

Należy zwracać uwagę na objawy zespołu serotoninowego, które obejmują:

- pobudzenie, widzenie nieistniejących rzeczy (omamy) lub omdlenie;
- problemy z sercem i krążeniem, takie jak szybkie bicie serca, zwiększenie i zmniejszenie ciśnienia krwi, wysoka temperatura ciała, potliwość;
- drganie mięśni i brak koordynacji;
- nudności, wymioty i biegunkę.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast poinformować lekarza.

### **Lek Fintepla a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Wynika to z tego, że lek Fintepla może wpływać na sposób działania innych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Fintepla.

Fintepla może wywołać senność, która w przypadku przyjmowania innych leków (np. przeciwdepresyjnych) czy spożywania alkoholu jednocześnie z lekiem Fintepla może być bardziej nasiloną.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu przez pacjenta obecnie lub ostatnio bądź planowaniu przyjmowania następujących leków:

- styrypentolu, leku przeciwpadaczkowego, ponieważ może być konieczne zmniejszenie dawki leku Fintepla;

- tryptanów, leków z grupy IMAO, SNRI lub SSRI — patrz powyższy punkt „Zespół serotoninowy”;
- karbamazepiny, prymidonu, ryfampicyny, fenobarbitalu i innych barbituranów, fenytoiny i efawirenu, ponieważ może być konieczne zwiększenie dawki leku Fintepla.

Należy także poinformować lekarza lub farmaceutę o paleniu tytoniu, ponieważ może być konieczne zwiększenie dawki leku Fintepla.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy porozmawiać z lekarzem o zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podejmowaniu takich aktywności jak jazda na rowerze lub uprawianiu innych sportów, ponieważ lek ten może powodować senność.

### **Lek Fintepla zawiera sól sodową parahydroksybenzoesu etylu (E 215) oraz sól sodową parahydroksybenzoesu metylu (E 219)**

Mogą one powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

### **Lek Fintepla zawiera siarki dwutlenek (E 220)**

Rzadko może on powodować reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

### **Lek Fintepla zawiera glukozę**

Może wpływać szkodliwie na zęby.

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

### **Lek Fintepla zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 12 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Fintepla**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Jaką ilość leku przyjmować**

- Pacjent zostanie poinformowany o tym, ile mililitrów leku przyjąć na każdą dawkę.
- Lek należy przyjmować dwa razy na dobę.
- Lekarz rozpocznie leczenie od małej dawki, która następnie może być stopniowo zwiększana, w zależności od skuteczności działania leku i reakcji na leczenie.
- Maksymalna możliwa do przyjęcia dawka to 6 ml dwa razy na dobę.
- Jeśli pacjent przyjmuje styrypentol, maksymalna możliwa do przyjęcia dawka to 4 ml dwa razy na dobę.
- Nie należy przekraczać zalecanej dawki, ponieważ może to spowodować wystąpienie ciężkich działań niepożądanych.

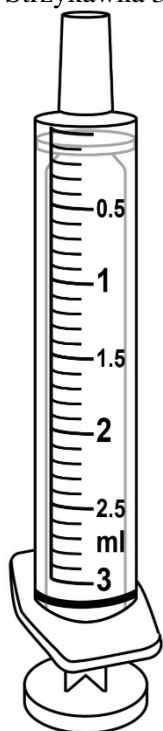
### **Jak przyjmować lek**

- Lek należy przyjmować doustnie.
- Lek można przyjmować z jedzeniem lub pomiędzy posiłkami.
- Lek Fintepla roztwór doustny jest zgodny z dietą ketogeniczną.
- Lek ma postać ciekłą. Do odmierzenia dawki należy używać strzykawek doustnych, jak opisano poniżej.

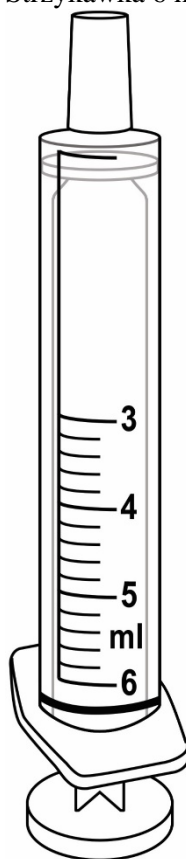


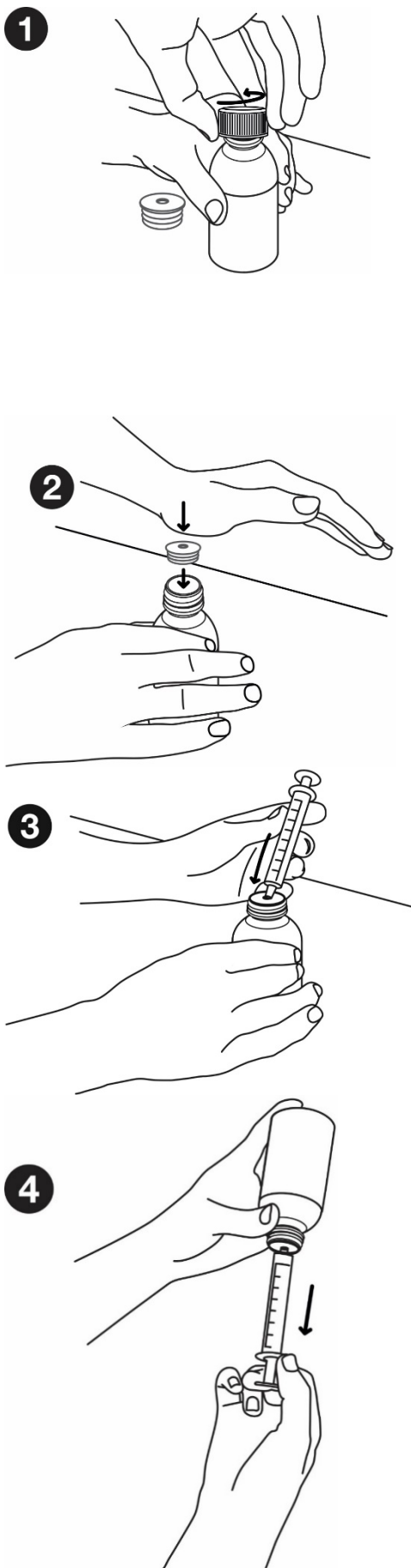
- Zieloną strzykawkę o pojemności 3 ml należy stosować w przypadku dawek do 3,0 ml.
- Fioletową strzykawkę o pojemności 6 ml należy stosować w przypadku dawek od 3,2 do 6,0 ml.
- Lek Fintepla roztwór doustny jest zgodny z większością dojelitowych zgłębników pokarmowych.
- Aby przepłukać zgłębnik, należy napęlić wodą strzykawkę użytą do podania dawki i wypłukać zgłębnik. Czynność powtórzyć trzykrotnie.

Strzykawka 3 ml — zielona



Strzykawka 6 ml — fioletowa





Na pudełku tekturowym zapisać datę pierwszego otwarcia butelki.  
Po pierwszym otwarciu butelki należy założyć adapter do butelki. Poniżej podano instrukcje, jak to zrobić.

*Umieszczanie adaptera w butelce:*

Po pierwszym otwarciu butelki należy umieścić w niej adapter.

Umyć i wysuszyć ręce.

Wyjąć adapter z opakowania.

Postawić butelkę na płaskiej, twardej powierzchni.

Otworzyć butelkę.

Mocno przytrzymać butelkę.

Umieścić adapter dokładnie nad otworem w górnej części butelki.

Włożyć adapter do butelki, popychając go wewnętrzną częścią dłoni; adapter powinien przylegać do górnej części butelki.

Po zastosowaniu leku zostawić adapter w butelce.

Butelkę z adapterem zamknąć zakrętką.

*Przyjmowanie leku:*

Przed odmierzeniem dawki upewnić się, że tłok strzykawki doustnej jest całkowicie wciśnięty.

Butelkę z lekiem trzymać mocno na płaskiej, twardej powierzchni.

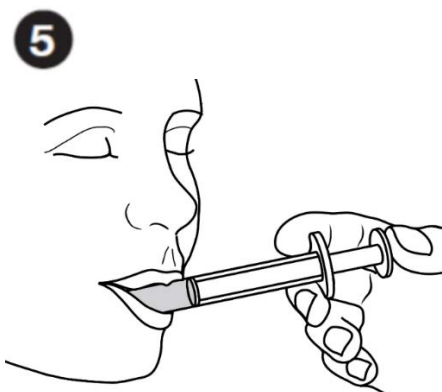
Wprowadzać końcówkę strzykawki doustnej do adaptera do momentu, gdy nie będzie można wepchnąć jej głębiej.

Przytrzymując jednocześnie butelkę i strzykawkę doustną, odwrócić butelkę do góry dnem.

Powoli pociągnąć tłok, aby pobrać właściwą dawkę.

Przytrzymując jednocześnie butelkę i strzykawkę doustną, odwrócić je.

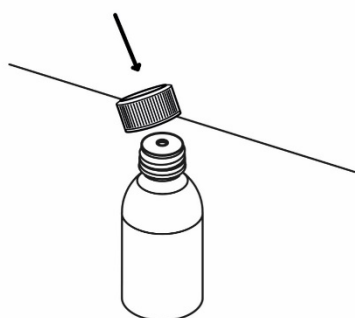
Mocno trzymając butelkę, delikatnie wysunąć strzykawkę doustną z adaptera.



5

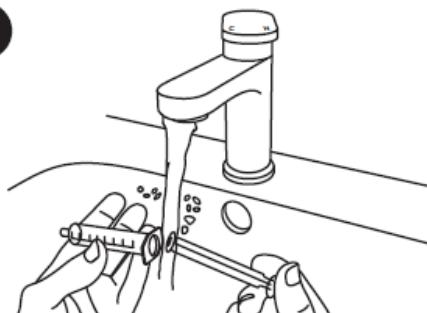
Przyłożyć końcówkę strzykawki doustnej do wewnętrznej ściany policzka.  
Delikatnie wciskać tłok, aż będzie całkowicie wciśnięty. W końcówce strzykawki zostanie niewielka ilość leku. Jest to normalne zjawisko.  
Nie podawać leku do tylnej części gardła, ponieważ może to spowodować zakrztuszenie.

6



Nałożyć zakrętkę na butelkę i zakręcać do momentu, gdy zakrętka przestanie się obracać.  
Adapter należy zawsze zostawić w butelce.

7



*Czyszczenie strzykawki:*  
Po każdym użyciu przepłukać strzykawkę doustną czystą wodą i pozostawić do wyschnięcia.  
Przepłukać wnętrze strzykawki oraz tłok.  
Aby wyczyścić strzykawkę, można kilka razy zassać do niej za pomocą tłoka czystą wodę i ją wypuścić.  
Można wyjąć tłok ze strzykawki, aby wypłukać każdą część.  
Strzykawkę i tłok można bezpiecznie myć w zmywarce.  
Przed kolejnym użyciem strzykawka i tłok powinny być całkowicie suche.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fintepla**

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub do szpitala. Należy zabrać ze sobą butelkę z lekiem. Mogą wystąpić następujące objawy: pobudzenie, senność lub splątanie, zaczerwienienie lub uczucie gorąca, drżenie i potliwość.

### **Pominięcie przyjęcia leku Fintepla**

- Pominiętą dawkę należy przyjąć od razu po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Fintepla**

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Fintepla bez skonsultowania się z lekarzem. Jeśli lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania tego leku, zaleci stopniowe, codzienne zmniejszanie dawki. Powolne zmniejszanie dawki zmniejszy ryzyko wystąpienia napadu i stanu padaczkowego. Po 6 miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki leku Fintepla należy wykonać badanie echokardiograficzne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### Zespół Dravet

**Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- przewracanie się;
- biegunka;
- wymioty;
- zmniejszenie masy ciała;
- zaparcia;
- brak apetytu;
- wysoka temperatura;
- małe stężenie cukru we krwi;
- nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym;
- uczucie zmęczenia, senności lub osłabienia;
- zakażenie w obrębie klatki piersiowej i zapalenie oskrzeli;
- drżenie dłoni, ramion lub nóg;
- długotrwałe napady padaczkowe (stan padaczkowy).

**Często** (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- drażliwość;
- zakażenie ucha;
- nietypowe zachowanie.

##### Zespół Lennox-Gastaut

**Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka;
- wymioty;
- zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- uczucie zmęczenia, senności lub osłabienia;
- brak apetytu.

**Często** (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- zaparcia;
- nadmierne wydzielanie śliny;
- zapalenie oskrzeli;
- grypa;
- zapalenie ucha środkowego;
- zapalenie płuc;
- upadki;
- zmniejszenie masy ciała;
- napady drgawkowe;
- długotrwałe napady drgawkowe (stan padaczkowy);
- letarg;
- drżenie dłoni, ramion lub nóg;
- zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Fintepla**

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykietce butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
- Zużyć w ciągu 3 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.
- Po każdym użyciu wypłukać strzykawkę.
- Jeśli strzykawka została zgubiona lub uszkodzona bądź nie jest możliwe odczytanie z niej oznaczeń objętości dawki, należy użyć kolejnej strzykawki doustnej dołączonej do opakowania lub zwrócić się do farmaceuty.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Fintepla**

Substancją czynną leku jest fenfluramina. 1 ml roztworu doustnego zawiera 2,2 mg fenfluraminy (w postaci fenfluraminy chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

- Sól sodowa parahydroksybenzoesu etylu (E 215)
- Sól sodowa parahydroksybenzoesu metylu (E 219)
- Sukraloza (E 955)
- Hydroksyetyloceluloza (E 1525)
- Monosodu fosforan (E 339)
- Disodu fosforan (E 339)
- Aromat wiśniowy w proszku:
  - Guma arabska (E 414)
  - Glukoza (z kukurydzy)
  - Etylu benzoesan
  - Naturalne preparaty aromatyzujące
  - Naturalne substancje aromatyzujące
  - Substancje aromatyzujące
  - Maltodekstryna (z kukurydzy)
  - Siarki dwutlenek (E 220)
- Potasu cytrynian (E 332)
- Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
- Woda do wstrzykiwań

### **Jak wygląda lek Fintepla i co zawiera opakowanie**

- Lek Fintepla roztwór doustny ma postać przejrzystej, bezbarwnej, nieznacznie lepkiej cieczy o smaku wiśniowym.
- Roztwór dostarczany jest w białej butelce z zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci, wyposażoną w element plombujący.
- Zawartość pudełka tekturowego:

- Butelka zawierająca 60 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
- Butelka zawierająca 120 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
- Butelka zawierająca 250 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
- Butelka zawierająca 360 ml roztworu doustnego, adapter do butelki, dwie strzykawki doustne o pojemności 3 ml z podziałką co 0,1 ml oraz dwie strzykawki o pojemności 6 ml z podziałką co 0,2 ml.
- Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **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

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

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

**Polska**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.