

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (2,5 mg fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

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

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

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

Dozavimas

2 metų ir vyresni vaikai ir suaugusieji

1 lentelė: Dozavimo rekomendacijos sergantiesiems Dravet sindromu (DS) ir Lenokso-Gasto sindromu (LGS)

	Be kartu vartojamo stiripentolio*		Su kartu vartojamu stiripentoliu (tik DS sergantys pacientai)	
	Dozė pagal svorį⁺⁺	Didžiausia rekomenduojama paros dozė	Dozė pagal svorį⁺⁺	Didžiausia rekomenduojama paros dozė
0 diena (pradinė dozė) ⁺	Po 0,1 mg/kg, vartojama du kartus per parą	26 mg (po 13 mg du kartus per parą, t. y. po 6,0 ml du kartus per parą)	Po 0,1 mg/kg, vartojama du kartus per parą	17 mg (po 8,6 mg du kartus per parą, t. y. po 4,0 ml du kartus per parą)
7 diena	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą		Palaikomoji dozė po 0,2 mg/kg du kartus per parą	
14 diena**	Po 0,35 mg/kg du kartus per parą		Netaikoma	

* Pacientams, kurie kartu nevartoja stiripentolio ir kuriems būtina greičiau titruoti vaistinį preparatą, vaistinio preparato dozė galima didinti kas 4 paras.

⁺ Jeigu reikia, Dravet sindromu sergantiems pacientams dozė gali būti padidinta iki didžiausios rekomenduojamos dozės, atsižvelgiant į klinikinį atsaką.

** Lenokso-Gasto sindromu sergantiems pacientams 14 dieną dozė turėtų būti padidinta tiek, kiek toleruojama, iki rekomenduojamos palaikomosios dozės.

⁺⁺ Dozės kiekiui iki didžiausios rekomenduojamos dozės apskaičiuoti naudokite šią formulę:

Svoris (kg) x dozė pagal svorį (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml dozė, vartojama **du kartus per parą**

Apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausios aukštesnės padalos.

Jeigu apskaičiuota dozė yra 3 ml arba mažesnė, reikia naudoti žalia spalva sužymėtą 3 ml švirkštą. Jeigu apskaičiuota dozė yra didesnė nei 3 ml, reikia naudoti violetine spalva sužymėtą 6 ml švirkštą.

Toliau pateikta lentelė reikia naudotis tik kaip kontroline apskaičiuotam dozės kiekiui patikrinti. 2 lentelė **nepakeičia** būtinybės apskaičiuoti konkretų dozės kiekį.

2 lentelė: Dozės kiekio intervalas skaičiavimui patikrinti, ml

Svorio kategorija	Dozė be kartu vartojamo STP*			Dozė su kartu vartojamu STP**	
	Pradinė dozė	7–13 diena	14 diena ir vėliau	Pradinė dozė	7 diena ir vėliau
	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą	Po 0,35 mg/kg du kartus per parą	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą
3–5 kg	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml	0,5–0,8 ml	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml
5–7 kg	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml	0,8–1,2 ml	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml
7–10 kg	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml	1,2–1,6 ml	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml
10–15 kg	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml	1,6–2,4 ml	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml
15–20 kg	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml	2,4–3,2 ml	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml
20–30 kg	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml	3,2–4,8 ml	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml
30–38 kg	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml	4,8–6 ml (didžiausia dozė)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (didžiausia dozė)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (didžiausia dozė)
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (didžiausia dozė)	2–2,5 ml	4 ml (didžiausia dozė)

	Dozė be kartu vartojamo STP*			Dozė su kartu vartojamu STP**	
Svorio kategorija	Pradinė dozė	7–13 diena	14 diena ir vėliau	Pradinė dozė	7 diena ir vėliau
	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą	Po 0,35 mg/kg du kartus per parą	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	2,5–3 ml	4 ml (didžiausia dozė)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	3–4 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)
86–130 kg	4–6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)

* Be kartu vartojamo STP: didžiausia po 13 mg du kartus per parą dozė atitinka po 6 ml du kartus per parą.

** Su kartu vartojamu STP: didžiausia po 8,6 mg du kartus per parą dozė atitinka po 4 ml du kartus per parą.

Gydymo nutraukimas

Kai norima nutraukti gydymą, vaistinio preparato dozė reikia mažinti laipsniškai. Jei įmanoma, reikia vengti jų vartojimą nutraukti staiga, siekiant kuo labiau sumažinti traukulių padažnėjimo ir epilepsinės būklės pavojų. Galutinė echokardiograma turi būti atlikta praėjus 3–6 mėnesiams po paskutiniosios fenfluramino dozės vartojimo.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Paprastai, kai Fintepla vartoja pacientai, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama, tačiau gali reikėti lėtesnio titravimo. Jeigu pranešama apie nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę (žr. 5.2 skyrių). Fintepla poveikis nebuvo tirtas su galutinės stadijos inkstų liga sergančiais pacientais. Nežinoma, ar fenfluraminą arba jo veiklųjį metabolitą norfenfluraminą galima pašalinti dializės būdu.

Nėra konkrečių klinikinių duomenų apie Fintepla vartojimą kartu su stiripentoliu pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Todėl Fintepla nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurie gydomi stiripentoliu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kai be kartu vartojamo stiripentolio Fintepla skiriamas lengvą ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) turintiems pacientams, paprastai dozės koreguoti nerekomenduojama.

Sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) turintiems pacientams, kartu nevartojantiems stiripentolio, didžiausia dozė yra po 0,2 mg/kg du kartus per parą, o bendra didžiausia paros dozė yra 17 mg.

Turima nedaug klinikinių duomenų apie Fintepla vartojimą kartu su stiripentoliu pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams galima apsvarstyti lėtesnį dozės didinimą. Jeigu pranešama apie nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Nėra klinikinių duomenų apie Fintepla vartojimą kartu su stiripentoliu pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl Fintepla nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie gydomi stiripentoliu.

Senyviems pacientams

Duomenų apie Fintepla vartojimą senyvų pacientų populiacijoje nėra.

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Fintepla vartojamas per burną.

Fintepla galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

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

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Aortos arba dviburio vožtuvo yda.

Plaučių arterinė hipertenzija.

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Aortos arba dviburio vožtuvo yda ir plaučių arterinė hipertenzija

Dėl nustatytos širdies vožtuvų ligos ir plaučių arterinės hipertenzijos, kurią galėjo sukelti gydant suaugusiųjų nutukimą didesnėmis dozėmis vartotas fenfluraminas, atvejų, reikia atlikti echokardiografinį tyrimą širdies funkcijai įvertinti. Pacientai, sergantys širdies vožtuvų liga arba plaučių arterine hipertenzija nebuvo įtraukti į kontroliuojamus fenfluramino poveikio gydant Dravet sindromą ir Lenokso-Gasto sindromą klinikinius tyrimus. Šių tyrimų metu nei plaučių arterinės hipertenzijos, nei širdies vožtuvų ligos atvejų nestebėta. Tačiau duomenys po vaistinio preparato pateikimo rinkai rodo, kad jų gali būti vartojant tokias dozes, kurios skirtos Dravet sindromui ir Lenokso-Gasto sindromui gydyti (žr. 4.8 skyrių).

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

Pirmus 2 metus echokardiogramą reikia atlikti kas 6 mėnesius, vėliau – kas metus. Kai gydymas nutraukiamas dėl bet kokios priežasties, galutinė echokardiograma turi būti atlikta praėjus 3–6 mėnesiams po paskutiniosios fenfluramino dozės vartojimo.

Pagal echokardiogramos rodiklius nustatčius patologinių vožtuvų pakitimų, reikia apsvarstyti galimybę paskesnę echokardiogramą atlikti anksčiau, kad būtų galima įvertinti, ar tai ilgalaikis rodiklių nukrypimas nuo normos, arba ne. Echokardiogramoje pastebėjus patologinių anomalijų, rekomenduojama kartu su vaistinį preparatą paskyrusiu gydytoju, pacientą slaugančiu asmeniu ir gydytoju kardiologu įvertinti tolesnio gydymo fenfluraminu naudos ir rizikos santykį.

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

Jeigu echokardiogramos rodikliai leidžia manyti, kad tai gali būti plaučių arterinė hipertenzija, reikia kuo greičiau ir ne vėliau kaip per tris mėnesius pakartoti echokardiogramą ir šiuos rodiklius patvirtinti. Jeigu echokardiograma rodo, kad plaučių arterijos hipertenzijos tikimybė yra padidėjusi ir pagal Europos kardiologijos draugijos (angl. *European Society of Cardiology* - ESC) ir Europos kvėpavimo ligų specialistų draugijos (angl. *European Respiratory Society* - ERS) gaires tokia tikimybė

apibrėžiama kaip „vidutinė tikimybė“, vaistinį preparatą paskyręs gydytojas, pacientą slaugantis asmuo ir gydytojas kardiologas turi įvertinti tolesnio gydymo Fintepla naudos ir rizikos santykį. Jeigu echokardiograma rodo, kad plaučių arterinės hipertenzijos tikimybė yra didelė, kaip apibrėžta ESC ir ERS gairėse, rekomenduojama gydymą fenfluraminu nutraukti.

Sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas

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

Fintepla kontroliuojamos prieigos programa

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

Mieguistumas

Fenfluraminas gali sukelti mieguistumą.

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

Suicidinis elgesys ir mintys apie savižudybę

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

Serotonino sindromas

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

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

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

serotonino sindromas, reikia sumažinti dozę arba nutraukti gydymą Fintepla ir (arba) kitais serotoninerginiais vaistiniais preparatais.

Traukulių padažnėjimas

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

Ciproheptadinas

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

Glaukoma

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

CYP1A2 ir CYP2B6 induktorių poveikis

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

CYP1A2 arba CYP2D6 inhibitorių poveikis

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

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

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

Pagalbinės medžiagos

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

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

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

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

Šiame vaistiniame preparate yra gliukozės, kuri gali kenkti dantims.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

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

Farmakokinetinė sąveika

Klinikiniai tyrimai

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

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, atliekant 3 fazės tyrimus, fenfluraminą vartojant po 0,2 mg/kg du kartus per parą (0,4 mg/kg per parą), ne daugiau kaip 17 mg per parą, ir kartu taikant standartinį gydymo vaistiniais preparatais nuo epilepsijos – stiripentoliu ir klobazamu ir (arba) valproatu – režimą, fenfluramino AUC₀₋₂₄ buvo 130 % didesnis, o norfenfluramino AUC₀₋₂₄ buvo 60 % mažesnis, nei fenfluraminą vartojant po 0,35 mg/kg du kartus per parą (0,7 mg/kg per parą), ne daugiau kaip 26 mg per parą, ir nevartojant stiripentolio (žr. 4.2 skyrių).

Kanabidiolio poveikis fenfluraminui nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai

Vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę pavartojus kartu su kartotinėmis kanabidiolio dozėmis, fenfluramino AUC_{0-INF} ir C_{max} buvo atitinkamai 59 % ir 10 % didesnis, o norfenfluramino AUC_{0-INF} ir C_{max} buvo atitinkamai 22 % ir 33 % mažesnis, nei vartojant vieną fenfluraminą. Vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę pavartojus kartu su kartotinėmis kanabidiolio dozėmis, kanabidiolio farmakokinetika buvo tokia pati, kaip vartojant vieną kanabidiolį. Fenfluraminą vartojant kartu su kanabidioliu, jo dozės nereikia koreguoti.

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

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

CYP1A2 arba CYP2D6 inhibitorių poveikis

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

Sveikiems savanoriams pavartojus vieną 0,35 mg/kg fenfluramino dozę kartu su paroksetino (stipraus CYP2D6 inhibitoriaus) pastovia doze (po 30 mg kartą per parą), fenfluramino AUC_{0-t} rodmuo

padidėjo 1,8 karto, o $C_{\max}$ – 1,1 karto, norfenfluramino AUC_{0-t} rodmuo sumažėjo 1,2 karto, o $C_{\max}$ – 1,3 karto, palyginti su šiais rodikliais vartojant vien fenfluraminą.

In vitro tyrimai

Fenfluramino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

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

Fenfluramino poveikis CYP2D6 substratams

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

Fenfluramino poveikis CYP2B6 ir CYP3A4 substratams

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

Fenfluramino poveikis MATE1 substratams

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

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

Atsargumo sumetimais nėštumo metu Fintepla geriau nevartoti.

Žindymas

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

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

Pavojaus žindomam naujagimiui ar kūdikiui negalima atmesti.

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama, yra apetito sumažėjimas (31,9 %), nuovargis (17,6 %), viduriavimas (16,7 %) ir mieguistumas (15 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Atliekant placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir stebėjimą po pateikimo į rinką, nustatytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pateiktose lentelėse pagal organų sistemų klases. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė pagal MedDRA	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Bronchitas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas		
Psichikos sutrikimai		Nenormalus elgesys Agresija Sujaudinimas Nemiga Nuotaikos svyravimai	Dirglumas
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas	Ataksija Hipotonija Letargija Traukuliai Epilepsinė būklė Tremoras	Serotonino sindromas
Širdies sutrikimai			Širdies vožtuvų liga
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių arterinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Vidurių užkietėjimas Seilių hipersekrecija Vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis		
Tyrimai		Sumažėjęs kūno svoris Sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje Padidėjęs prolaktino kiekis kraujyje	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Sumažėjęs apetitas ir svorio mažėjimas

Fenfluraminas gali sukelti apetito sumažėjimą ir svorio mažėjimą. Atliekant kontroliuojamus tyrimus su Dravet sindromu sergančiais vaikais ir jaunais suaugusiais, 34,7 % fenfluraminu gydytų

pacientų patyrė sumažėjusio apetito nepageidaujamą reakciją, o placebo grupėje tokių pacientų buvo 7,6 %; maždaug 7,4 % fenfluraminu gydytų pacientų svoris sumažėjo, o placebo grupėje buvo 0,8 % tokių pacientų. Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose su Lenokso-Gasto sindromu sergančiais vaikais ir suaugusiaisiais 28,8 % fenfluraminu gydytų pacientų pasireiškė sumažėjusio apetito nepageidaujama reakcija, palyginti su 15,3 % tokių pacientų placebo grupėje, o maždaug 8,1 % fenfluraminu gydytų pacientų svoris sumažėjo, kai placebo grupėje šis rodiklis buvo 3,1 %. Nustatyta, kad svorio sumažėjimas buvo susijęs su vaistinio preparato doze. Tęsiant gydymą fenfluraminu, daugumos tiriamųjų svoris ilgainiui vėl pradėjo didėti.

Epilepsinė būklė ir traukuliai (epilepsija, traukulių serija, traukulių pokytis)

Dravet sindromo 3 fazės klinikiniuose tyrimuose stebėtas epilepsinės būklės dažnis placebo grupėje buvo 1,5 %, o jungtinėje fenfluramino grupėje – 5,1 % LGS 3 fazės klinikiniame tyrime stebėtas epilepsinės būklės dažnis placebo grupėje buvo 1,0 %, o fenfluramino grupėje – 1,5 %. Dravet sindromo ir LGS 3 fazės klinikiniuose tyrimuose nebuvo pasitraukusiųjų iš tyrimo dėl epilepsinės būklės.

Kontroluojamuose tyrimuose su Dravet sindromu sergančiais pacientais traukuliai rečiau fiksuoti fenfluraminu gydytiems pacientams (6,9 %) nei placebo vartojusiems pacientams (10,6 %). Tačiau traukuliai, įvertinti kaip susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu, dažniau fiksuoti fenfluraminu gydytų pacientų grupėje (3,7 %) nei placebo vartojusiųjų grupėje (1,5 %). LGS tyrime traukuliai fiksuoti panašiu dažniu tiek fenfluraminu gydytų pacientų grupėje (9,1 %), tiek placebo vartojusiųjų pacientų grupėje (9,2 %). Tačiau traukuliai, įvertinti kaip susiję su tiriamuoju vaistiniu preparatu, dažniau fiksuoti fenfluraminu gydytų pacientų grupėje (6,1 %) nei placebo vartojusiųjų grupėje (1,0 %).

LGS 3 fazės tyrime vidutinis dienų skaičius iki traukulių reiškinių pasireiškimo pradžios po gydymo pradžios jungtinėje fenfluramino grupėje buvo 44,4 dienos, o placebo grupėje – 36,6 dienos.

Echokardiografinis saugumo vertinimas

Dravet sindromo ir Lenokso-Gasto sindromo klinikiniuose tyrimuose buvo įvertinta širdies vožtuvų liga ir plaučių arterinė hipertenzija taikant echokardiografiją. Baigtuose klinikiniuose tyrimuose nė vienam abiejų indikacijų pacientui neišsivystė širdies vožtuvų liga arba plaučių arterinė hipertenzija. Minimalaus ir mažo dviburio vožtuvo nesandarumo bei minimalaus aortos vožtuvo nesandarumo atvejų procentinė dalis iš kauptinių dvigubai koduotų DS ir LGS klinikinių tyrimų duomenų pateikta toliau. Jie apibūdinami kaip nepatologiniai radiniai pagal ESC / EACTS gaires. Kai stebėtas minimalus dviburio vožtuvo arba aortos vožtuvo nesandarumas, rezultatai dažnai buvo laikini.

- Minimalus dviburio vožtuvo nesandarumas
 - Jungtinė fenfluramino grupė: 18,6 % (77/414)
 - Placebas: 13,9 % (32/230)
- Mažas dviburio vožtuvo nesandarumas
 - Jungtinė fenfluramino grupė: 0,7 % (3/414)
 - Placebas: 0 % (0/230)
- Minimalus aortos vožtuvo nesandarumas
 - Jungtinė fenfluramino grupė: 2,4 % (10/414)
 - Placebas: 0,9 % (2/230)

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo pranešta vaikui pasireiškusi plaučių arterinės hipertenzijos atvejį, susijusį su fenfluramino vartojimu Dravet sindromo gydymui. Pacientas nutraukė fenfluramino vartojimą ir ši reakcija išnyko nutraukus gydymą. Po vaistinio preparato pateikimo rinkai buvo pranešta apie vaikui pasireiškusi širdies vožtuvų ligos atvejį, susijusį su fenfluramino vartojimu Dravet sindromo gydymui (žr. 4.4 skyrių).

Letargija, mieguistumas ir nuovargis (grupuojant nuovargį / asteniją / negalavimą / sumažėjusį aktyvumą)

Kontroluojamuose tyrimuose su Dravet sindromu sergančiais tiriamaisiais dažnai pasireiškė letargija (9,7 %), o mieguistumas ir nuovargis visose gydymo fenfluraminu grupėse bendrai buvo fiksuojami labai dažnai, atitinkamai 13,9 % ir 19 % dažniu. Lenokso-Gasto sindromo kontroluojamame tyrime letargija buvo fiksuojama dažnai – 4,5 % tiriamųjų gydymo fenfluraminu grupėje. Nuovargis ir mieguistumas buvo fiksuojami labai dažnai – atitinkamai 16,2 % ir 16,2 % tiriamųjų. Dauguma

letargijos, mieguistumo ir nuovargio / astenijos nepageidaujamų reakcijų buvo fiksuojamos per pirmąsias 2 gydymo fenfluraminu savaites ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Pasitraukimų iš tyrimo dėl letargijos, mieguistumo ir nuovargio / astenijos buvo reta ir daugeliu atvejų šios nepageidaujamos reakcijos pranyko arba pagerėjo tęsiant gydymą. Dravet sindromo kontroliuojamuose tyrimuose visose gydymo fenfluraminu grupėse bendrai iš tyrimo dėl letargijos ir mieguistumo atitinkamai pasitraukė 0,5 % ir 1,4 % tiriamųjų. LGS 4 tyrime gydymo fenfluraminu grupėje iš tyrimo dėl mieguistumo pasitraukė 1,5 % tiriamųjų.

Virškinimo trakto sutrikimai

3 fazės LGS kontroliuojamame tyrime su vaikais ir jaunais suaugusiaisiais per 14 savaičių dozės didinimo ir palaikomojo gydymo laikotarpius viduriavimas (13,1 %) ir vėmimas (10,6 %) dažniau stebėti bendrose fenfluramino grupėse nei placebo grupėje (atitinkamai 4,1 % ir 6,1 %). 4 tyrime vidutinis laikas iki viduriavimo pradžios jungtinėse fenfluramino grupėse buvo 25,4 paros, palyginti su 46,0 paros placebo grupėje, o vidutinis laikas iki vėmimo pradžios jungtinėse fenfluramino grupėse buvo 36,7 paros, palyginti su 38,2 paros placebo grupėje.

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo epilepsijos, kiti vaistai nuo epilepsijos, ATC kodas – N03AX26.

Veikimo mechanizmas

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

Dravet sindromas*Vaikai ir jauni suaugusieji, sergantys Dravet sindromu*

Fenfluramino veiksmingumas Dravet sindromu sergantiems vaikams ir jauniems suaugusiesiems buvo vertintas trijuose atsitiktinių imčių daugiacentriuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (1501, 1502, 1504).

Tyrimas Nr. 1 (n = 119) ir tyrimas Nr. 3 (n = 143) yra pirmųjų 119 įtrauktų pacientų (tyrimas Nr. 1) ir likusių vėliau įtrauktų 143 pacientų (tyrimas Nr. 3) iš 2 tapačių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamų tyrimų ZX008-1501 ir ZX008-1502 perspektyvinė jungtinė analizė. Tyrimas 1501 ir tyrimas 1502 buvo vykdomi lygiagrečiai ir jų protokolų modeliai buvo tokie pat: 3 atšakų daugiacentriai, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, lygiagrečių grupių placebo kontroliuojami tyrimai, sudaryti iš 6 savaičių trukmės pradinio įvertinimo laikotarpio, po kurio buvo 2 savaičių trukmės titravimo laikotarpis ir 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo laikotarpis – iš viso 14 gydymo savaičių. Į šiuos tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kartu vartojantys stiripentolą. Tinkamiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1:1 buvo skirta vartoti vieną iš dviejų fenfluramino dozių (0,7 mg/kg per parą arba 0,2 mg/kg per parą, ne daugiau kaip 26 mg per parą) arba placebo. Vidutinis (standartinis nuokrypis) pacientų amžius tyrime Nr. 1 buvo 9,0 (4,7) metų, o tyrime Nr. 3 – 9,3 (4,7) metų; intervalas – nuo 2 iki 18 metų. Dauguma pacientų buvo ≥ 6 metų amžiaus (73,9 % tyrime Nr. 1 ir 74,6 % tyrime Nr. 3). Visų įtrauktų pacientų būklė buvo nepakankamai kontroliuojama bent vienu vaistiniu preparatu nuo epilepsijos su klajoklio nervo stimuliavimu ir (arba) ketogenine mityba arba be jų, o dažniausiai kartu vartoti vaistiniai preparatai nuo epilepsijos (≥ 25 % iš visų) buvo valproatas, klobazamas, topiramatas ir levetiracetamas.

4 lentelė: Dravet sindromas. Tyrimo Nr. 1 ir Nr. 3 pirminės ir tam tikrų antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai palaikomojo laikotarpio metu

	Tyrimas Nr. 1			Tyrimas Nr. 3		
	Placebas	0,2 mg/kg per parą fenfluramin o	0,7 mg/kg per parą fenfluramino	Placebas	0,2 mg/kg per parą fenfluramin o	0,7 mg/kg per parą fenfluramino
Konvulsinių traukulių dažnis palaikomojo laikotarpio metu						
KTD pradinis įvertinimas. N. Mediana (per 28 dienas) (min.; maks.).	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,01; 1 464,0)	48* 13,0 (2,7; 2 700,7)
KTD palaikomojo gydymo laikotarpio pabaigoje. N. Mediana (min.; maks.).	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2 006,8)	48 3,2 (0,0; 3 651,7)
Vidutinio pradinio mėnesinio KTD sumažėjimas, palyginti su placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
Konvulsinių traukulių sumažėjimas, % Palaikomojo gydymo laikotarpis						
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) PD ¹ = 33,3 % SR ² – 4,25	29 (72,5 %) PD = 62,2 % SR – 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) PD = 37,3 % SR – 5,48	33 (68,8 %) PD = 60,4 % SR – 8,25

	Tyrimas Nr. 1			Tyrimas Nr. 3		
	Placebas	0,2 mg/kg per parą fenfluramin o	0,7 mg/kg per parą fenfluramino	Placebas	0,2 mg/kg per parą fenfluramin o	0,7 mg/kg per parą fenfluramino
≥50 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios						
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥75 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) PD = 20,5 % SR – 5,00	21 (52,5 %) PD = 47,4 % SR – 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) PD = 15,4 % SR – 4,70	23 (47,9 %) PD = 43,7 % SR – 11,50
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥100 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios	0 (0 %)	6 (15,4 %) PD = 15,4 %	6 (15,0 %) PD = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Ilgiausias laikotarpis be traukulių Titravimas + palaikomojo gydymo laikotarpis						
Ilgiausias laikotarpis be traukulių (mediana)	9,5 dienos	15,0 dienos p = 0,035	25,0 dienos p < 0,001	10,0 dienų	18,5 dienos p = 0,0002	30 dienų p < 0,0001

¹ Poveikio dydis (PD) (rizikos skirtumas) apskaičiuotas kaip veikliosios medžiagos ir placebo poveikio santykis; ² SR – santykinė rizika

*Buvo įtraukti 49 pacientai, o gydymas buvo skirtas tik 48 pacientams

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

5 lentelė: Dravet sindromas. Tyrimo Nr. 2 (anksčiau – tyrimas ZX008-1504) pirminės ir tam tikrų antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių vertinimo rezultatai palaikomojo laikotarpio metu

	Tyrimas Nr. 2	
	Placebas + stiripentolis	Fenfluramino 0,4 mg/kg per parą + stiripentolis
Konvulsinių traukulių dažnis palaikomojo laikotarpio metu		
N	44	43
Pradinis įvertinimas. Mediana (min.; maks.).	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
N	44	42
Palaikomojo gydymo laikotarpio pabaigoje Mediana (min.; maks.).	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
Vidutinio pradinio mėnesinio konvulsinių traukulių dažnio sumažėjimas, palyginti su placebo	-	54,9 % p < 0,001
Konvulsinių traukulių sumažėjimas, % Palaikomojo gydymo laikotarpis		
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥ 50 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) PD ¹ = 45,7 % SR ² – 6,02
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥ 75 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) PD = 36,0 % SR – 8,90
Pacientų, kuriems per mėnesį pasireiškiančių konvulsinių traukulių skaičius sumažėjo ≥ 100 %, skaičius (procentinė dalis) – pokytis nuo gydymo pradžios	0 (0 %)	2 (4,8 %) PD = 4,8 %
Ilgiausias intervalas be traukulių per titravimo ir palaikomąjį laikotarpį		
Ilgiausias laikotarpis be traukulių (mediana)	13,0 dienų	22,0 dienos p = 0,004

¹ Poveikio dydis (PD) (rizikos skirtumas), apskaičiuotas kaip veikliosios medžiagos ir placebo poveikio santykis; ² SR – santykinė rizika

Suaugusieji

Dauguma į tyrimus Nr. 1, Nr. 2 ir Nr. 3 įtrauktų Dravet sindromu sergančių pacientų buvo vaikai ir tik 11 tiriamųjų (3,2 %) buvo suaugusieji, kuriems buvo 18–19 metų, todėl Dravet sindromu sergančių suaugusiųjų populiacijoje surinkta nedaug veiksmingumo ir saugumo duomenų.

Atviro modelio tyrimo duomenys

Dravet sindromu sergantys pacientai, kurie dalyvavo 1, 2 ir 3 tyrimuose, galėjo dalyvauti atvirojo gydymo tęstiniame tyrime (5 tyrimas). Atvirojo gydymo tęstinio (AGT) tyrimo pagrindinis tikslas buvo nustatyti fenfluramino 0,2–0,7 mg/kg per parą dozės ilgalaikį saugumą, o jo dozė galėjo būti didinama gydymui optimizuoti. Duomenys gauti apie 374 pacientų, kurie dalyvavo atvirojo gydymo tyrime ir vartojo fenfluraminą iki 3 metų (gydymo laikotarpio mediana – 824 dienų; intervalas – 7–1 280). Konvulsinių traukulių dažnio (KTD) procentinio pokyčio mediana nuo pradinio įvertinimo per visą AGT gydymo laikotarpį buvo -66,81 % (p < 0,001). Iš 375 tyrimo dalyvių 12,8 % nutraukė dalyvavimą dėl veiksmingumo stokos, 2,9 % dėl nepageidaujamų reiškinių ir 5,3 % gydytojo ar šeimos prašymu.

Lenokso-Gasto sindromas

Vaikai ir suaugusieji, sergantieji Lenokso-Gasto sindromu

Fenfluramino veiksmingumas gydant 2–35 metų pacientų traukulius, susijusius su Lenokso-Gasto sindromu, buvo įvertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime (4 tyrimo 1 dalis). 1 dalį sudaro 2 nepriklausomai analizuojamos kohortos: A ir B. A kohorta yra

pirminė analizės kohorta, į kurią įtraukti asmenys iš Šiaurės Amerikos, Europos ir Australijos, o į B kohortą - asmenys iš Japonijos.

4 tyrimo 1 dalis A kohorta

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

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

4 tyrimo 1 dalies pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo generalizuotų traukulių su nukritimu dažnis per 28 dienas procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo per 14 savaičių dozės didinimo ir palaikomojo gydymo laikotarpius (t. y. gydymo laikotarpį) fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo dalis pacientų, pasiekusių generalizuotų traukulių dažnio per 28 dienas ≥ 50 % sumažėjimą nuo pradinio įvertinimo fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe, ir dalis pacientų, pasiekusių pagerėjimą (minimalų, didelį arba labai didelį pagerėjimą) pagal Bendrojo klinikinio pagerėjimo išpūdžio (angl. *Clinical Global Impression - Improvement*, CGI-I) skalę pagrindinio tyrimo vertinimu fenfluramino 0,7 mg/kg per parą grupėje, palyginti su placebo grupe.

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

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

6 lentelė: Lenokso-Gasto sindromas. 4 tyrimo 1 dalies A kohortos pirminių ir pasirinktų antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai palaikomojo gydymo laikotarpiu

	4 tyrimo 1 dalis A kohorta	
	Placebas (N = 87)	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą (N = 87)
GTD procentinis pokytis nuo PĮ per P		
GTD suvestinė statistika ^a		
Mediana per PĮ	53,00	82,00
Mediana per P	47,33	55,73
Procentinio pokyčio mediana nuo PĮ per P	-7,28	-27,16
Neparametrinis modelis ^b		
Palyginimo su placebo p vertė	—	0,0018
Skirtumo medianos HL įvertis (A-P)		
Įvertis (std. pakl.)	—	-20 (5,795)
95 % PI	—	-31,61; -8,89
Procentinė dalis pacientų su ≥ 50 % GTD sumažėjimu nuo PĮ (50 % reagavusiųjų dažnis) per P		
≥ 50 % GTD sumažėjimas, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)

	4 tyrimo 1 dalis A kohorta	
	Placebas (N = 87)	Fenfluraminas 0,7 mg/kg per parą (N = 87)
Palyginimo su placebo p vertė ^c		0,0044
Procentinė dalis pacientų, su pagerėjusiu ^d CGI-I tyrėjo vertinimu P pabaigoje		
Tiriamųjų, kurių įvertis yra 1, 2 arba 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p vertė plg. su placebo ^e		0,0567

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

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

Generalizuotų traukulių dažnio per 28 dienas procentinio sumažėjimo nuo pradinio įvertinimo mediana mažiausios fenfluramino dozės (0,2 mg/kg per parą) grupėje per palaikomojo gydymo laikotarpį nepasiekė statistinio reikšmingumo, palyginti su placebo poveikiu (procentinio pokyčio tarp 0,2 mg/kg pacientų grupės ir placebo pagal procentinį pokytį nuo pradinio įvertinimo per palaikomojo gydymo laikotarpį mediana yra –11,48 [95 % PI: –26,61; 3,31]).

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

4 tyrimas 1 dalis B kohorta

Šiame tyrime buvo lyginama 0,7 mg/kg per parą (N = 11) ir 0,2 mg/kg per parą (N = 11) fenfluramino dozė (iki didžiausios 26 mg dozės per parą) su placebo (N = 11).

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vertinama tik pagal 1 dalies A kohortos duomenis dėl mažo B kohortos dydžio.

B kohortos rezultatai patvirtina fenfluramino klinikinę naudą, apie kurią buvo pranešta A kohortoje, papildomai gydant su LGS susijusius traukulius su nukritimu tiriamiesiems japonams.

7 lentelė: Lenokso-Gasto sindromas. 4 tyrimo 1 dalies B kohortos pirminių ir pasirinktų antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių rezultatai palaikomojo gydymo laikotarpiu

	4 tyrimas 1 dalis B kohorta	
	Placebas (N = 11)	Fenfluraminas 0.7 mg/kg per parą (N = 11)
Pirminė vertinamoji baigtis: TSKD procentinis pokytis nuo PĮ per P		
TSKD suvestinė statistika ^a		
Mediana per PĮ	53,00	58,00
Mediana per P	51,90	31,86
Procentinio pokyčio mediana nuo PĮ per P	–18,18	–45,07
Skirtumo medianos HL įvertis (A-P)		
Įvertis (std. pakl.)		–25,54 (17 000)
95 % PI		(–57,57, 9,07)

	4 tyrimas 1 dalis B kohorta	
	Placebas (N = 11)	Fenfluraminas 0.7 mg/kg per parą (N = 11)
Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis: Procentinė dalis pacientų su ≥ 50 % TSKD sumažėjimu nuo PĮ (50 % reagavusiųjų dažnis) per P		
≥ 50 % GTD sumažėjimas, n (%)	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)

ANCOVA – kovariantiškumo analizė; A-P – veikliosios medžiagos ir placebo grupė; PĮ – pradinio įvertinimo laikotarpis; PI = pasikliautinis intervalas; TSKD – traukulių su kritimu dažnis per 28 dienas; HL – Hodžesas-Lemanas; std. pakl. – standartinė paklaida; P = palaikomasis laikotarpis

a Traukulių dažnio per 28 dienas PĮ, DD+P ir procentinio pokyčio nuo PĮ per P vertės pateiktos originalioje skalėje.

Atviro modelio tyrimo duomenys

Lenokso-Gasto sindromu sergantys pacientai, kurie pabaigė 4 tyrimo (ZX008-1601) 1 dalį, galėjo dalyvauti 2 dalyje – atvirojo gydymo 52 savaitių trukmės lanksčios dozės tęstiniame tyrime. 4 tyrimo 2 dalies pagrindinis tikslas buvo įvertinti ilgalaikį fenfluramino dozių nuo 0,2 mg/kg per parą iki 0,7 mg/kg per parą saugumą ir toleravimą. 279 pacientai buvo įtraukti į atvirojo gydymo tęstinį tyrimą ir 1 mėnesį vartojo 0,2 mg/kg per parą fenfluramino dozę, o paskui dozė buvo didinama gydymui optimizuoti. Saugumo duomenys iš 4 tyrimo atvirojo gydymo fazės atitiko žinomas fenfluramino saugumo savybes.

Iš 177 LGS tiriamųjų, gydytų fenfluraminu ≥ 12 mėnesių, 24,3 % vartojo >0 – $<0,4$ mg/kg per parą vidutinę paros fenfluramino dozę, 45,2 % vartojo 0,4– $<0,6$ mg/kg per parą vidutinę paros fenfluramino dozę, o 30,5 % – $\geq 0,6$ mg/kg per parą vidutinę paros fenfluramino dozę.

Dažniausia pasitraukimo iš atvirojo gydymo tęstinio tyrimo priežastis buvo veiksmingumo stoka (58 [20,8 %]), nepageidaujamas reiškinys (15 [5,4 %]) ir pasitraukimas tiriamojo iniciatyva (17 [6,1 %]).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinių tyrimų duomenys

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

Absorbcija

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

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

vartojant 0,35–0,7 mg/kg dozes, norfenfluramino C_{max} ir AUC_{inf} yra mažesni už proporcingus vaistinio preparato dozei. Vartojant 0,7 mg/kg dozę, AUC_{inf} buvo 0,5 karto didesnis, palyginti su 0,35 mg/kg doze. Vartojant 0,7 mg/kg dozę, C_{max} buvo 0,7 karto didesnis, palyginti su 0,35 mg/kg doze.

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

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

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Nešikliai

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

Eliminacija

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

Ypatingos populiacijos

Genetiniai polimorfizmai

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

Sutrikusi inkstų funkcija

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

Sutrikusi kepenų funkcija

Tyrime, kuriame buvo lyginama vienos 0,35 mg/kg fenfluramino dozės farmakokinetika lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (atitinkamai A, B arba C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) turinčių pacientų organizme, lengvą kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams fenfluramino AUC_{0-t} padidėjo 95 %, vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams – 113 %, o sunkų kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams – 185 %, palyginus su atitinkamais tiriamųjų su normalia kepenų funkcija rodikliais. Esant kepenų funkcijos sutrikimui, fenfluramino $C_{\max}$ padidėjimas buvo nuo 19 % iki 29 %. Kepenų funkcijos sutrikimą turinčių tiriamųjų organizme norfenfluramino sisteminė ekspozicija arba šiek tiek padidėjo – iki 18 % (AUC_{0-t}) arba sumažėjo iki 45 % ($C_{\max}$). Lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų kepenų funkcijos sutrikimą turinčių pacientų organizme vidutinis fenfluramino pusinės eliminacijos laikas atitinkamai pailgėjo iki 34,5 valandos, 41,1 valandos ir 54,6 valandos, palyginus su tiriamųjų su normalia kepenų funkcija 22,8 valandos rodikliu. Norfenfluramino atitinkamas vidutinis pusinės eliminacijos laikas atitinkamai buvo 54,0 valandos, 72,5 valandos ir 69,0 valandos, palyginus su tiriamųjų su normalia kepenų funkcija 30,2 valandos rodikliu. Lengvo ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo atveju ekspozicijų skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Fenfluramino dozę reikia sumažinti sunkų kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams (žr. 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo metodas. Ypatingos populiacijos“).

Fenfluramino ir norfenfluramino pusiausvyrinės apykaitos ekspozicijos restrospektyvinė analizė 2-ojo tyrimo 2-ojoje kohortoje ($n = 12$) neparodė jokių kliniškai reikšmingų pokyčių 3 fazės tyrimų pacientams su Dravet sindromu, kurie buvo priskirti lengvo kepenų funkcijos sutrikimo kategorijai, nevartojant arba vartojant pastovias stiripentolio dozes, palyginus su tais, kurių kepenų funkcija buvo normali (AST/ALT aktyvumas ir bilirubino koncentracija $\leq$ VNR).

Fenfluramino nerekomenduojama vartoti pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą ir gydomiems stiripentoliu.

Kūno svoris

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

Lytis

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

Rasė

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Reprodukcija ir vystymasis

Fenfluraminas ir norfenfluraminas prasiskverbė pro vaikingų žiurkių ir triušių placentą. Ekspozicija žiurkių vaisiaus plazmoje buvo didesnė nei motininė patelių, o triušių atveju – panaši, tačiau poveikis žmogaus vaisiui nežinomas.

Atliekant poveikio žiurkių embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus, skiriant dideles vaistinio preparato dozes, kurios buvo siejamos su toksiniu poveikiu motininėms patelėms, nustatytas vaisiaus svorio sumažėjimas ir išorinių formavimosi ydų bei skeleto formavimo ydų atvejų skaičiaus padidėjimas. Poveikio vaisiaus vystymuisi nenustatyta, kai ekspozicija plazmoje (AUC) buvo bent penkis kartus didesnė nei susidaranti žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą terapinę fenfluramino dozę.

Atliekant poveikio žiurkių embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus nenustatyta jokių su fenfluraminu siejamų išorinių, visceralinių ir skeleto formavimosi ydų ar variacijų, tačiau persileidimo po implantacijos skaičius padidėjo skiriant visas dozes, kai pasireiškė toksiškas poveikis motininėms patelėms (kūno svorio mažėjimas ir sumažėjęs maisto suvartojimas). Taip pat nustatyti šie papildomi klinikiniai požymiai: išsiplėtę vyzdžiai ir padažnėjęs kvėpavimas bei tremoras. Triušių ekspozicija plazmoje (AUC) buvo mažesnė nei susidaranti žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą terapinę fenfluramino dozę.

Atliekant poveikio prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi tyrimus, didelių dozių toksinis poveikis motininėms patelėms buvo susijęs su didesniu negyvagimių atvejų skaičiumi. Jokio nepageidaujamo poveikio F_0 ir F_1 kartoms nenustatyta, kai ekspozicija plazmoje (AUC) buvo penkis kartus didesnė nei susidaranti žmonėms skiriant didžiausią rekomenduojamą terapinę fenfluramino dozę. Pirmoje palikuonių kartoje poveikio bendrai reprodukcinei funkcijai nenustatyta.

Fenfluramino poveikio patinų vaisingumui nenustatyta. Tiriant pateles, nustatytas vaisingumo indekso (vaikingumu pasibaigusį poravimosi kartų dalies) sumažėjimas skiriant toksinį poveikį patelėms sukėlusias dozes, kuris koreliavo su sumažėjusiu *corpora lutea* ir reikšmingai mažesniu gimdoje įsitvirtinusių embrionų skaičiumi ir didesne persileidimo prieš implantaciją ir po jos atvejų procentine dalimi. Nenustatyta poveikio vaisingumo indeksui, kai ekspozicija plazmoje (AUC) buvo maždaug tokia pati, kaip susidaranti skiriant didžiausią žmonėms rekomenduojamą terapinę fenfluramino dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 215)
Metilo parahidroksibenzoato natrio druska (E 219)
Sukralozė (E 955)
Hidroksietilceliuliozė (E 1525)

Mononatrio fosfatas (E 339)
Dinatrio fosfatas (E 339)
Vyšnių skonio aromatinės medžiagos milteliai:
 gumiarabikas (E 414)
 gliukozė (kukurūzų)
 etilo benzoatas
 natūralūs aromatiniai preparatai
 natūralios aromatinės medžiagos
 aromatinės medžiagos
 maltodekstrinas (kukurūzų)
 sieros dioksidas (E 220)
Kalio citratas (E 332)
Citrinų rūgštis monohidratas (E 330)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Tinkamumo laikas pirmąkart atidarius

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

6.4 Specialios laikymo sąlygos

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Vaistinio preparato pateikimo formos

Buteliukas, kuriame yra 60 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
Buteliukas, kuriame yra 120 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
Buteliukas, kuriame yra 250 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
Buteliukas, kuriame yra 360 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Buteliuko adapterio įstatymas

Pirmą kartą atidarius buteliuką, į jį reikia įstumti adapterį.
Nusiplaukite ir nusauskite rankas.
Išimkite buteliuko adapterį iš jo pakuotės.
Pastatykite buteliuką ant lygaus kieto paviršiaus.
Atidarykite buteliuką.
Tvirtai laikykite buteliuką.
Sulyginkite buteliuko adapterį su atidaryto buteliuko viršumi.
Delnu įstumkite buteliuko adapterį į buteliuką.
Buteliuko adapteris turi būti viename lygyje su buteliuko viršumi.
Buteliuko adapterio nereikia išimti po kiekvieno panaudojimo.
Buteliuko dangtelį galima užsukti neišėmus adapterio.

Švirkšto plovimas

Ištraukite stūmoklį iš švirkšto, kad galėtumėte atskirai praplauti kiekvieną detalę. Švirkštui ir stūmokliui plauti nevartokite valiklio.
Kiekvieną kartą panaudoję geriamąjį švirkštą, praplaukite jį šaltu vandeniu ir palikite išdžiūti.
Išplaukite švirkšto vidų ir stūmoklį.
Švirkšto ir stūmoklio negalima plauti indaplovėje.
Norint išplauti švirkštą, galima kelis kartus stūmokliu pritraukti šalto vandens į švirkštą ir jį išstumti.
Prieš naudojant švirkštą ir stūmoklį kitą kartą, jie turi būti visiškai sausi.

Maitinimo vamzdeliai

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

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. gruodžio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

arba

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Fintepla kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo susitarti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis dėl mokomosios medžiagos turinio ir formos ir

kontroliuojamos prieigos programos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai Fintepla pateiktas, būtų įgyvendinta **kontroliuojamos prieigos programa (KPP)**, kad šis vaistinis preparatas nebūtų naudojamas ne pagal patvirtintas indikacijas ir nebūtų skiriamas nutukusių asmenų svoriui kontroliuoti, nes šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis šioje populiacijoje yra neigiamas.

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

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

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

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

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

SPS vadove privalo būti tokia pagrindinė informacija:

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

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

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

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

- informacija apie tai, kad svarbu periodiškai tikrintis širdies veiklą (atlikti echokardiogramą);
- mokomoji informacija apie su fenfluraminu siejamos ŠVL ir PAH nustatymą ir tinkamą valdymą;
- raginimas užsiregistruoti fenfluramino vartojimo registre, kuriame renkami ilgalaikiai saugumo duomenys.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas
fenfluraminas

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

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (2,5 mg fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamasis tirpalas

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 3 mėnesius.

Buteliuko pirmo atidarymo data __ / __ / ____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1491/001 60 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/002 120 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/003 250 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/004 360 ml geriamasis tirpalas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Fintepla

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas
fenfluraminas

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

Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (2,5 mg fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

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

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamasis tirpalas

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 3 mėnesius.

Buteliuko pirmo atidarymo data __ / __ / __

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1491/001 60 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/002 120 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/003 250 ml geriamasis tirpalas
EU/1/20/1491/004 360 ml geriamasis tirpalas

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fintepla

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Fintepla 2,2 mg/ml geriamasis tirpalas fenfluraminas

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

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje

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

1. Kas yra Fintepla ir kam jis vartojamas

Fintepla sudėtyje yra veikliosios medžiagos fenfluramino.

Fintepla yra naudojama kaip papildoma terapija vyresnių kaip 2 metų pacientų gydymui, kuriems diagnozuota tam tikros rūšies epilepsija, vadinama Dravet sindromu arba Lenokso-Gasto sindromu, ir kuriems pasireiškia traukuliai (priepuoliai). Šis vaistas gali padėti sumažinti traukulių skaičių ir sunkumą.

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

2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Fintepla

Fintepla vartoti draudžiama

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

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

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

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

Tyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums arba Jūsų vaikui pradėdami vartoti Fintepla, Jūsų gydytojas turi patikrinti Jūsų arba Jūsų vaiko širdies veiklą, atlikdamas echokardiogramą. Gydytojas patikrins, ar gerai veikia širdies vožtuvai ir, ar nepadidėjęs kraujospūdis širdį ir plaučius jungiančioje arterijoje. Pradėjus vartoti Fintepla, pirmus 2 metus echokardiograma bus atliekama kas 6 mėnesius, vėliau – kas metus. Nutraukus gydymą Fintepla, Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti echokardiogramą po 3–6 mėnesių nuo paskutinės dozės išgėrimo.

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

Serotonino sindromas

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

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

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

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

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

Kiti vaistai ir Fintepla

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

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

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

- stiripentolį – vaistą nuo epilepsijos, kadangi gali reikėti sumažinti Jums paskirtą Fintepla dozę;

- vadinamuosius triptanus, MOI, SNRI arba SSRI vaistus (žr. informaciją pateiktą skyriuje „Serotonino sindromas“);
- karbamazepiną, primidoną, rifampiciną, fenobarbitalį ir kitus barbituratus, fenitoiną ir efavirenzą, kadangi gali reikėti padidinti Jums paskirtą Fintepla dozę;
- klobazamą, valproatą ir kanabidiolį, kurie yra vaistai epilepsijai gydyti.

Nėštumas ir žindymas

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

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

Tai gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Fintepla sudėtyje yra sieros dioksido (E 220)

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

Fintepla sudėtyje yra gliukozės

Tai gali kenkti dantims.

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

Fintepla sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip vartoti Fintepla

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

Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas apskaičiuos dozės kiekį iki didžiausios rekomenduojamos dozės pagal šią formulę:

Svoris (kg) x dozė pagal svorį (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml dozė, vartojama **du kartus per parą**
Apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausios aukštesnės padalos.

Toliau pateikta lentelė reikia naudotis tik kaip kontroline apskaičiuotam dozės kiekiui patikrinti.

1 lentelė **nepakeičia** būtinybės apskaičiuoti konkretų dozės kiekį.

1 lentelė: Dozės kiekio intervalas skaičiavimui patikrinti, ml

Svorio kategorija	Dozė be kartu vartojamo STP*			Dozė su kartu vartojamu STP**	
	Pradinė dozė	7–13 diena	14 diena ir vėliau	Pradinė dozė	7 diena ir vėliau
	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą	Po 0,35 mg/kg du kartus per parą	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą
3–5 kg	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml	0,5–0,8 ml	0,2–0,3 ml	0,3–0,5 ml
5–7 kg	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml	0,8–1,2 ml	0,3–0,4 ml	0,5–0,7 ml
7–10 kg	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml	1,2–1,6 ml	0,4–0,5 ml	0,7–1 ml
10–15 kg	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml	1,6–2,4 ml	0,5–0,7 ml	1–1,4 ml
15–20 kg	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml	2,4–3,2 ml	0,7–1 ml	1,4–1,9 ml

	Dozė be kartu vartojamo STP*			Dozė su kartu vartojamu STP**	
Svorio kategorija	Pradinė dozė	7–13 diena	14 diena ir vėliau	Pradinė dozė	7 diena ir vėliau
	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą	Po 0,35 mg/kg du kartus per parą	Po 0,1 mg/kg du kartus per parą	Po 0,2 mg/kg du kartus per parą
20–30 kg	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml	3,2–4,8 ml	1–1,4 ml	1,9–2,8 ml
30–38 kg	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml	4,8–6 ml (didžiausia dozė)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (didžiausia dozė)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (didžiausia dozė)
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (didžiausia dozė)	2–2,5 ml	4 ml (didžiausia dozė)
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	2,5–3 ml	4 ml (didžiausia dozė)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	3–4 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)
86–130 kg	4–6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	6 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)	4 ml (didžiausia dozė)

* Be kartu vartojamo STP: didžiausia po 13 mg du kartus per parą dozė atitinka po 6 ml du kartus per parą.

** Su kartu vartojamu STP: didžiausia po 8,6 mg du kartus per parą dozė atitinka po 4 ml du kartus per parą.

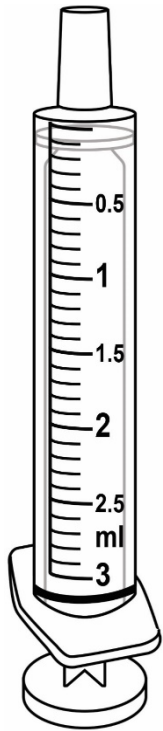
Kiek vaisto vartoti

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

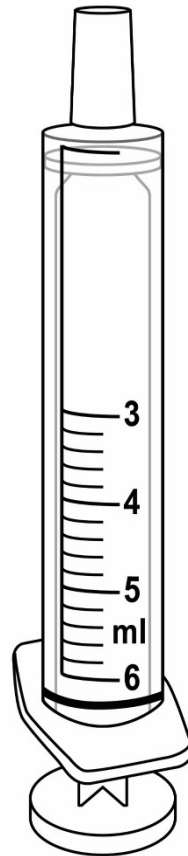
Šio vaisto vartojimas

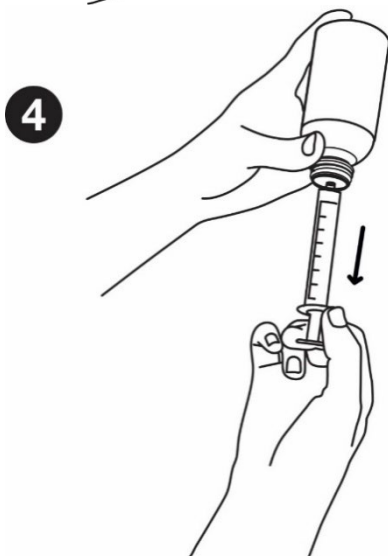
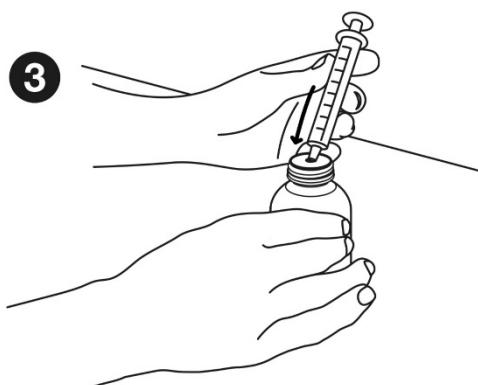
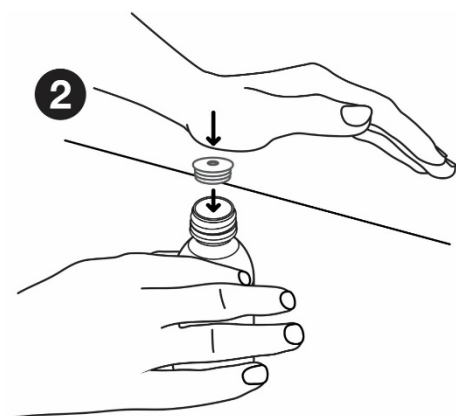
- Vartokite šį vaistą per burną.
- Išgerkite vaistą pavalgę arba tarp valgių.
- Fintepla geriamasis tirpalas yra suderinamas su ketogenine mityba.
- Šis vaistas yra skystis. Taip, kaip paaiškinta toliau, dozei atmatuoti naudokite prie vaisto pridedamus geriamuosius švirkštus.
- Iki 3 ml dozėms naudokite žalią 3 mg švirkštą.
- 3,2–6 ml dozėms naudokite violetinį 6 ml švirkštą.
- Fintepla geriamasis tirpalas yra suderinamas su dauguma enterinio maitinimo zondų.
- Norėdami praplauti maitinimo zondą, pripildykite dozavimui naudojamą švirkštą vandeniu ir juo praplaukite zondą. Padarykite tai 3 kartus.

3 ml švirkštas – žalias.



6 ml švirkštas – violetinis.





Užrašykite ant dėžutės, kada pirmą kartą atidarytas buteliukas.

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

Buteliuko adapterio įstatymas

Į pirmąkart atidarytą buteliuką reikia įstumti adapterį.

Nusiplaukite ir nusauskite rankas.

Išimkite buteliuko adapterį iš jo pakuotės.

Pastatykite buteliuką ant lygaus kieto paviršiaus.

Atidarykite buteliuką.

Tvirtai laikykite buteliuką.

Sulyginkite buteliuko adapterį su atidaryto buteliuko viršumi.

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

Išgėrę vaisto, buteliuko adapterio neištraukite iš buteliuko.

Dangteliu užsukite buteliuką su jame paliktu buteliuko adapteriu.

Vaisto vartojimas

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

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

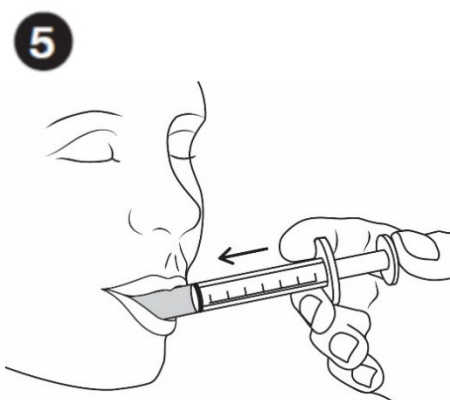
Stumkite geriamojo švirkšto viršūnę į buteliuko adapterį tiek, kiek ji lenda.

Kartu laikydami geriamąjį švirkštą ir buteliuką, apverskite juos.

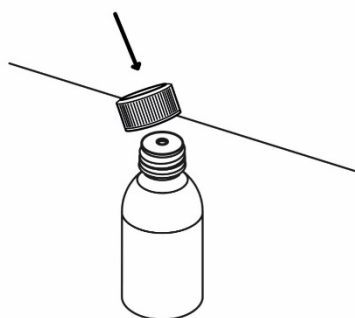
Iš lėto traukdami stūmoklį, pritraukite reikiamą dozę.

Kartu laikydami geriamąjį švirkštą ir buteliuką, atverskite juos atgal.

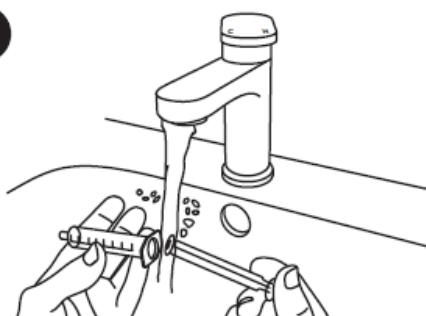
Tvirtai laikydami buteliuką, švelniai ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio.



6



7



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

Uždėkite dangtelį ir užsukite buteliuką.
Visada palikite adapterį buteliuke.

Švirkšto plovimas

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

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

Stūmoklį galima ištraukti iš švirkšto, kad būtų galima atskirai praplauti kiekvieną detalę. Švirkštui ir stūmokliui plauti nenaudokite valiklio.

Švirkšto ir stūmoklio negalima plauti indaplovėje.

Prieš naudojant švirkštą ir stūmoklį kitą kartą, jie turi būti visiškai sausi.

Išgėrus per didelę Fintepla dozę

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

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas pamiršumėte pavartoti Fintepla

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

Nustojus vartoti Fintepla

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

Praėjus 3–6 mėnesiams nuo paskutinės Fintepla dozės išgėrimo, Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti echokardiogramą.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

- sumažėjęs apetitas,
- mieguistumas,
- viduriavimas,
- nuovargis.

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

- bronchitas,
- neįprastas elgesys,
- staigūs nuotaikos pokyčiai,
- agresija,
- sujaudinimas,
- nemiga,
- plaštakų, rankų arba kojų drebėjimas,
- judesių koordinacijos, vaikščiojimo ir pusiausvyros išlaikymo sutrikimai;
- sumažėjęs raumenų tonusas,
- traukuliai,
- ilgalaikiai traukuliai (epilepsinė būklė),
- letargija,
- svorio mažėjimas,
- vidurių užkietėjimas,
- padidėjęs seilių išsiskyrimas,
- vėmimas,
- išbėrimas,
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje,
- padidėjęs prolaktino lygis kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- širdies vožtuvų liga,
- dirglumas,
- serotonininio sindromas,
- padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijose (plaučių arterinė hipertenzija).

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Fintepla

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fintepla sudėtis

Veiklioji medžiaga yra fenfluraminas. Kiekviename mililitre yra 2,2 mg fenfluramino (2,5 mg fenfluramino hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra:

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

Fintepla išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Fintepla geriamasis tirpalas tiekiamas šiek tiek klampaus, skaidraus, bespalvio, vyšnių skonio skysčio forma.
- Tirpalas tiekiamas baltame buteliuke su vaikų neatidaruomu uždoriu ir dangteliu su nuplėšiama plomba.
- Kiekvienoje dėžutėje yra:
 - Buteliukas, kuriame yra 60 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
 - Buteliukas, kuriame yra 120 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
 - Buteliukas, kuriame yra 250 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
 - Buteliukas, kuriame yra 360 ml geriamojo tirpalo, buteliuko adapteris, du 3 ml geriamieji švirkštai, sugraduoti po 0,1 ml, ir du 6 ml švirkštai, sugraduoti po 0,2 ml.
- Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

arba

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

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

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.