

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

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

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (*fenfluramine*) (2,5 mg fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Glikoze (kukurūza): 0,627 mg/ml

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

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

Sēra dioksīds (E 220): 0,000009 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

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

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

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

### **4.2. Devas un ievadīšanas veids**

Fintepla lietošana jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā.

Fintepla tiek nozīmēta un izsniegta saskaņā ar Fintepla kontrolētās piekļuves programmu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Devas

Bērni no 2 gadu vecuma un pieaugušie

### 1. tabula. Ieteikumi par devām Dravē sindroma (DS) un Lenoksa-Gasto sindroma (LGS) gadījumā

|                                   | <b>Nelietojot vienlaicīgi</b> stiripentolu* |                                                                        | <b>Lietojot vienlaicīgi</b> ar stiripentolu (tikai DS pacienti) |                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                   | <b>Deva atbilstoši ķermeņa masai</b> ++     | <b>Maksimālā ieteicamā dienas deva</b>                                 | <b>Deva atbilstoši ķermeņa masai</b> ++                         | <b>Maksimālā ieteicamā dienas deva</b>                                  |
| 0. diena (sājumdeva) <sup>±</sup> | 0,1 mg/kg, lietojot divas reizes dienā      | 26 mg<br>(13 mg divas reizes dienā, tas ir, 6,0 ml divas reizes dienā) | 0,1 mg/kg, lietojot divas reizes dienā                          | 17 mg<br>(8,6 mg divas reizes dienā, tas ir, 4,0 ml divas reizes dienā) |
| 7. diena                          | 0,2 mg/kg divas reizes dienā                |                                                                        | Uzturošā deva<br>0,2 mg/kg divas reizes dienā                   |                                                                         |
| 14. diena**                       | 0,35 mg/kg divas reizes dienā               |                                                                        | Neattiecas                                                      |                                                                         |

\* Pacienti, kuri vienlaicīgi nelieto stiripentolu (STP), kuriem nepieciešama ātrāka titrēšana, devu var palielināt ik pēc 4 dienām.

+ Pacienti ar Dravē sindromu devu pēc vajadzības var palielināt, pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju līdz maksimālajai ieteicamajai devai.

\*\* Pacienti ar Lenoksa-Gasto sindromu deva jāpalielina atbilstoši panesībai līdz ieteicamajai uzturošajai devai (t. i., 14. diena)

++ Lai aprēķinātu devas tilpumu līdz maksimālajai ieteicamajai devai, jāizmanto formula:

Ķermeņa masa (kg) x Deva atbilstoši ķermeņa masai (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml deva, kas jālieto **divas reizes dienā**

Aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajai graduētajai iedaļai.

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

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

Turpmākā tabula jāizmanto aprēķinātā devas tilpuma pārbaudei. 2. tabula **neaizvieto** nepieciešamību aprēķināt specifiskās devas tilpumu.

### 2. tabula: Devas tilpuma diapazons ml aprēķina pārbaudei

|                                 | <b>Deva bez vienlaicīgi lietota STP*</b> |                              |                                | <b>Deva ar vienlaicīgi lietotu STP**</b> |                               |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
|                                 | <b>Sājumdeva</b>                         | <b>7.-13. diena</b>          | <b>14. un turpmākās dienas</b> | <b>Sājumdeva</b>                         | <b>7. un turpmākās dienas</b> |
| <b>Ķermeņa masas kategorija</b> | 0,1 mg/kg divas reizes dienā             | 0,2 mg/kg divas reizes dienā | 0,35 mg/kg divas reizes dienā  | 0,1 mg/kg divas reizes dienā             | 0,2 mg/kg divas reizes dienā  |
| 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<br>(maksimālā deva)   | 1,4-1,8 ml                               | 2,8-3,5 ml                    |
| 38-43 kg                        | 1,8-2 ml                                 | 3,5-4 ml                     | 6 ml (maksimālā deva)          | 1,8-2 ml                                 | 3,5-4 ml<br>(maksimālā deva)  |
| 43-55 kg                        | 2-2,5 ml                                 | 4-5 ml                       | 6 ml (maksimālā deva)          | 2-2,5 ml                                 | 4 ml (maksimālā deva)         |
| 55-65 kg                        | 2,5-3 ml                                 | 5-6 ml<br>(maksimālā deva)   | 6 ml (maksimālā deva)          | 2,5-3 ml                                 | 4 ml (maksimālā deva)         |
| 65-86 kg                        | 3-4 ml                                   | 6 ml (maksimālā deva)        | 6 ml (maksimālā deva)          | 3-4 ml<br>(maksimālā deva)               | 4 ml (maksimālā deva)         |

|                          | Deva bez vienlaicīgi lietota STP* |                              |                               | Deva ar vienlaicīgi lietotu STP** |                              |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Ķermeņa masas kategorija | Sācumdeva                         | 7.-13. diena                 | 14. un turpmākās dienas       | Sācumdeva                         | 7. un turpmākās dienas       |
|                          | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā | 0,35 mg/kg divas reizes dienā | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā |
| 86-130 kg                | 4-6 ml (maksimālā deva)           | 6 ml (maksimālā deva)        | 6 ml (maksimālā deva)         | 4 ml (maksimālā deva)             | 4 ml (maksimālā deva)        |

\* Bez vienlaicīgi lietota STP: maksimālā deva 13 mg divas reizes dienā atbilst 6 ml divas reizes dienā.

\*\* Ar vienlaicīgi lietotu STP: maksimālā deva 8,6 mg divas reizes dienā atbilst 4 ml divas reizes dienā.

### *Terapijas pārtraukšana*

Pārtraucot terapiju, deva jāsamazina pakāpeniski. Pēc iespējas jāizvairās no pēkšņas lietošanas pārtraukšanas, lai samazinātu krampju lēkmju biežuma un *status epilepticus* risku. Pēdējā ehokardiogramma jāveic 3–6 mēnešus pēc pēdējās fenfluramīna devas lietošanas.

### Īpašas populācijas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Vispārīgi, lietojot Fintepla pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav ieteicama, tomēr var apsvērt lēnāku titrēšanu. Ja tiek ziņots par nevēlamām blakusparādībām, var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu). Fintepla nav pētīts pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā. Nav zināms, vai fenfluramīns vai tā aktīvais metabolīts norfenfluramīns ir dializējams.

Nav specifisku klīnisko datu par Fintepla lietošanu kopā ar stiripentolu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tādēļ Fintepla nav ieteicams lietot ar stiripentolu ārstētiem pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Parasti devas pielāgošana nav ieteicama, ja Fintepla un stiripentolu nelieto vienlaicīgi pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh*). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*), kas vienlaicīgi nesaņem stiripentolu, maksimālā deva ir 0,2 mg/kg divas reizes dienā, un maksimālā kopējā dienas deva ir 17 mg.

Klīniskie dati par Fintepla lietošanu kopā ar stiripentolu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var apsvērt lēnāku titrēšanu. Ja tiek ziņots par nevēlamām blakusparādībām, var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav klīnisko datu par Fintepla lietošanu kopā ar stiripentolu pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Tādēļ Fintepla nav ieteicams lietot ar stiripentolu ārstētiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nav pieejami dati par Fintepla lietošanu gados vecākiem pacientiem.

#### *Pediatriskā populācija*

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

## Lietošanas veids

Fintepla lieto iekšķīgi.

Fintepla var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

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

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

### **4.3. Kontrindikācijas**

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

Aortas vai mitrālā vārstuļa sirds slimība.

Plaušu arteriālā hipertensija.

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

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

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

Saistībā ar ziņotajiem sirds vārstuļu slimību un plaušu arteriālās hipertensijas gadījumiem, ko, iespējams, izraisīja fenfluramīns lielākās devās, kuru lieto pieaugušo aptaukošanās ārstēšanai, jāveic sirds monitorings, izmantojot ehokardiogrāfiju. Pacienti ar sirds vārstuļu slimību vai plaušu arteriālo hipertensiju netika iekļauti fenfluramīna kontrolētajos klīniskajos pētījumos Dravē sindroma un Lenoksa-Gasto sindroma ārstēšanai. Ne plaušu arteriālā hipertensija, ne sirds vārstuļu slimība netika novērota šo pētījumu laikā. Tomēr pēcreģistrācijas dati liecina, ka tās var rasties arī ar devām, kas izmantotas, lai ārstētu Dravē sindromu un Lenoksa-Gasto sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

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

Pirmos 2 gadus ehokardiogrammas monitorings jāveic ik pēc 6 mēnešiem, bet pēc tam reizi gadā. Kad ārstēšana jebkādu iemeslu dēļ tiek pārtraukta, pēdējā ehokardiogramma jāveic 3–6 mēnešus pēc pēdējās fenfluramīna devas lietošanas.

Ja ehokardiogramma norāda uz patoloģiskām vārstuļu izmaiņām, agrākā laika posmā jāapsver atkārtota ehokardiogrammas veikšana, lai novērtētu, vai novirze ir pastāvīga. Ja ehokardiogrammā tiek novērotas patoloģiskas novirzes, ieteicams kopā ar ārstu, aprūpētāju un kardiologu novērtēt ieguvumus un risku, turpinot fenfluramīna lietošanu.

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

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

#### Samazināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums

Fenfluramīns var izraisīt ēstgribas samazināšanos un ķermeņa masas samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu iedarbība uz ēstgribas samazināšanos var rasties, ja fenfluramīns tiek kombinēts ar citām pretepilepsijas zālēm, piemēram, stiripentolu. Ķermeņa masas samazināšanās,

šķiet, ir saistīta ar devu. Vairumam pētījuma dalībnieku laika gaitā, turpinot ārstēšanu, radās ķermeņa masas pieaugums. Jākontrolē pacienta ķermeņa masa. Ieguvumu un riska novērtējums jāveic pirms fenfluramīna terapijas uzsākšanas pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi *anorexia nervosa* vai *bulimia nervosa*.

#### Fintepla kontrolētās piekļuves programma

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

#### Miegainība

Fenfluramīns var izraisīt miegainību.

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

#### Pašnāvnieciska uzvedība un domas

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

#### Serotonīna sindroms

Līdzīgi citām serotonīnerģiskām zālēm, lietojot fenfluramīna terapiju, var rasties serotonīna sindroms, kas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis, īpaši vienlaicīgi lietojot citas serotonīnerģiskās zāles (ieskaitot SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), zāles, kas pasliktina serotonīna metabolismu, piemēram, MAO-inhibitorus, vai antipsihotiskos līdzekļus, kas var ietekmēt serotonīnerģisko neurotransmiteru sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

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

Ja lietošana vienlaicīgi ar fenfluramīnu un citām serotonīnerģiskām zālēm, kas var ietekmēt serotonīnerģiskās sistēmas, ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā. Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, jāapsver Fintepla un/vai citu serotonīnerģisko zāļu devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

#### Palielināts krampju biežums

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

#### Ciproheptadīns

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

## Glaukoma

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

## CYP1A2 un CYP2B6 induktoru iedarbība

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

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

## CYP1A2 un CYP2B6 inhibitoru iedarbība

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

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

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

## Palīgvielas

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

Tās satur arī sēra dioksīdu (E 220), kas reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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

Šīs zāles satur glikozi, kas var kaitēt zobiem.

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

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Farmakodinamiskā mijiedarbība ar citiem centrālās nervu sistēmas darbību nomācošiem līdzekļiem palielina centrālās nervu sistēmas pastiprinātas depresijas risku. Šādu depresantu piemēri ir citas serotonīnērgiskās zāles (ieskaitot SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), zāles, kas pasliktina serotonīna metabolismu, piemēram, MAO-inhibitori, vai antipsihotiskie līdzekļi, kas var ietekmēt serotonīnērgisko neirotransmiteru sistēmas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

#### Klīniskie pētījumi

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

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

##### *Līdzsvara koncentrācijas kanabidiola ietekme uz fenfluramīnu*

Vienlaicīga fenfluramīna 0,35 mg/kg devas ievadīšana ar atkārtotām kanabidiola devām palielināja fenfluramīna AUC<sub>0-INF</sub> par 59 % un C<sub>max</sub> par 10 % un samazināja norfenfluramīna AUC<sub>0-INF</sub> par 22 % un C<sub>max</sub> par 33 % salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu. Vienlaicīgas fenfluramīna 0,35 mg/kg devas ievadīšana ar atkārtotām kanabidiola devām neietekmēja kanabidiola farmakokinētiku salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu kanabidiolu. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja fenfluramīnu lieto vienlaicīgi ar kanabidiolu.

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

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

##### *CYP1A2 vai CYP2D6 inhibitoru iedarbība*

Vienlaicīga vienas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas ievadīšana kopā ar fluvoksamīnu (spēcīgs CYP1A2 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (50 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna AUC<sub>0-t</sub> ar attiecību 2,1 reizi un C<sub>max</sub> ar attiecību 1,2 reizes un pazemināja norfenfluramīna AUC<sub>0-t</sub> ar attiecību 1,3 reizes un C<sub>max</sub> ar attiecību 1,4 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.

Vienlaicīga vienas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas lietošana kopā ar paroksetīnu (spēcīgs CYP2D6 inhibitors) līdzsvara koncentrācijā (30 mg vienu reizi dienā) veselīgiem brīvprātīgajiem palielināja fenfluramīna AUC<sub>0-t</sub> ar attiecību 1,8 reizes un C<sub>max</sub> ar attiecību 1,1 reizi un pazemināja norfenfluramīna AUC<sub>0-t</sub> ar attiecību 1,2 reizes un C<sub>max</sub> ar attiecību 1,3 reizes, salīdzinot ar atsevišķi lietotu fenfluramīnu.



### In vitro pētījumi

#### *Fenfluramīna ietekme uz citām zālēm*

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

#### *Fenfluramīna ietekme uz CYP2D6 substrātiem*

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

#### *Fenfluramīna ietekme uz CYP2B6 un CYP3A4 substrātiem*

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

#### *Fenfluramīna ietekme uz MATE1 substrātiem*

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

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

### Grūtniecība

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

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti, ja nav toksicitātes tēviņam vai mātītei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no Fintepla lietošanas grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

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

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

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

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

### Fertilitāte

Netika novērota fenfluramīna ietekme uz cilvēka fertilitāti līdz klīniskajām devām 104 mg/dienā. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka fenfluramīns var ietekmēt sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Fintepla mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tās var izraisīt miegainību un nogurumu. Pacienti jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus,

kamēr viņi nav ieguvuši pietiekamu pieredzi, lai novērtētu, vai zāļu lietošana negatīvi ietekmē viņu spējas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk, ir samazināta ēstgriba (31,9 %), nogurums (17,6 %), caureja (16,7 %) un miegainība (15 %).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

##### 3. tabula: Nevēlamās blakusparādības

| MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija                             | Ļoti bieži          | Bieži                                                                                                       | Nav zināms                       |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas                                      |                     | Bronhīts                                                                                                    |                                  |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi                                | Samazināta ēstgriba |                                                                                                             |                                  |
| Psihiskie traucējumi                                            |                     | Patoloģiska uzvedība<br>Agresija<br>Satraukums<br>Bezmiags<br>Garastāvokļa maiņas                           | Aizkaitināmība                   |
| Nervu sistēmas traucējumi                                       | Miegainība          | Ataksija<br>Hipotonija<br>Letarģija<br>Krampji<br><i>Status epilepticus</i><br>Trīce                        | Serotonīna sindroms              |
| Sirds funkcijas traucējumi                                      |                     |                                                                                                             | Sirds vārstuļu slimība           |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības |                     |                                                                                                             | Pulmonārā arteriāla hipertensija |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi                                | Caureja             | Aizcietējums<br>Siekalu hipersekrēcija<br>Vemšana                                                           |                                  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi                                   |                     | Izsitumi                                                                                                    |                                  |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā             | Nogurums            |                                                                                                             |                                  |
| Izmeklējumi                                                     |                     | Ķermeņa masas samazināšanās<br>Pazemināts glikozes līmenis asinīs<br>Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs |                                  |

##### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

Fenfluramīns var izraisīt ēstgribas samazināšanos un ķermeņa masas samazināšanos. Kontrolētos pētījumos, kuros piedalījās bērni un jauni pieaugušie ar Dravē sindromu, 34,7 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu bija tāda nevēlama blakusparādība kā samazināta ēstgriba, salīdzinot ar 7,6 % pacientu, kuri lietoja placebo, un aptuveni 7,4 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu bija ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar 0,8 % pacientu, kuri lietoja placebo. Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās bērni un pieaugušie ar Lenoksa-Gasto sindromu, 28,8 % ar fenfluramīnu ārstēto

pacientu bija tāda nevēlama blakusparādība kā samazināta ēstgriba, salīdzinot ar 15,3 % pacientu, kuri lietoja placebo, un aptuveni 8,1 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu bija ķermeņa masas samazināšanās, salīdzinot ar 3,1 % pacientu, kuri lietoja placebo. Ēstgribas un ķermeņa masas samazināšanās, šķiet, ir saistīta ar devu. Vairumam pētījuma dalībnieku laika gaitā, turpinot ārstēšanu ar fenfluramīnu, atjaunojās ķermeņa masas pieaugums.

#### *Status epilepticus un krampji (epilepsija, krampju lēkmes, izmaiņas krampjos)*

Dravē sindroma 3. fāzes klīniskajos pētījumos novērotais *status epilepticus* biežums placebo grupā bija 1,5 % un kombinētajā fenfluramīna grupā – 5,1 %. LGS 3. fāzes klīniskajā pētījumā novērotais *status epilepticus* biežums placebo grupā bija 1,0 % un fenfluramīna grupā – 1,5 %. *Status epilepticus* dēļ zāļu lietošana Dravē sindroma un LGS 3. fāzes klīniskajos pētījumos netika pārtraukta.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar Dravē sindromu par krampju lēkmēm tika ziņots retāk ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem (6,9 %) nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (10,6 %). Tomēr par krampjiem, kas tika novērtēti kā saistīti ar pētāmajām zālēm, biežāk ziņoja ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem nekā ar placebo – 3,7 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,5 % pacientu, kuri saņēma placebo. LGS ziņojumu biežums par krampjiem ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem (9,1 %) un pacientiem, kuri saņēma placebo (9,2 %), bija līdzīgs. Tomēr par krampjiem, kas tika novērtēti kā saistīti ar pētījuma zālēm, biežāk ziņoja ar fenfluramīnu ārstētiem pacientiem nekā ar placebo – 6,1 % ar fenfluramīnu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,0 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Vidējais dienu skaits līdz krampju sākumam LGS 3. fāzes pētījumā pēc ārstēšanas uzsākšanas bija 44,4 dienas kombinētās fenfluramīna grupās un 36,6 dienas placebo grupā.

#### *Ehokardiogrāfiskie drošuma novērtējumi*

Sirds vārstuļu slimība un plaušu arteriālā hipertensija, izmantojot ehokardiogrāfiju, tika novērtētas klīniskos pētījumos Dravē sindroma un Lenoksa-Gasto sindroma pacientiem. Nevienam pacientam neattīstījās sirds vārstuļu slimība vai plaušu arteriāla hipertensija pabeigtos klīniskajos pētījumos abām indikācijām. Nelielas un vieglas mitrālās regurgitācijas un nelielas aortas regurgitācijas biežums procentos apvienotajos dubultmaskētajos DS un LGS klīniskajos pētījumos ir parādīts zemāk. Tās tiek definētas kā nepatoloģiskas atrades saskaņā ar ESC/EACTS vadlīnijām. Ja tika novērota mitrālā vai aortas regurgitācija, ziņotie gadījumi bieži bija pārejoši.

- Neliela mitrālā regurgitācija:
  - apvienotā fenfluramīna grupa: 18,6 % (77/414);
  - placebo: 13,9 % (32/230).
- Vieglā mitrālā regurgitācija:
  - apvienotā fenfluramīna grupa: 0,7 % (3/414);
  - placebo: 0 % (0/230).
- Neliela aortas regurgitācija:
  - apvienotā fenfluramīna grupa: 2,4 % (10/414);
  - placebo: 0,9 % (2/230).

Pēcregistrācijas periodā ziņots par pulmonāro arteriālo hipertensiju bērnam saistībā ar fenfluramīna lietošanu Dravē sindroma ārstēšanai. Pacients pārtrauca fenfluramīna lietošanu, un pēc pārtraukšanas reakcija izzuda. Pēcregistrācijas periodā ziņots arī par sirds vārstuļu slimību bērnam, kas saistīta ar fenfluramīnu lietošanu Dravē sindroma ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Letarģija, miegainība un nogurums (noguruma/astēnijas/savārguma/samazinātas aktivitātes grupa)*

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar Dravē sindromu bieži tika ziņots par letarģiju (9,7 %), un ļoti bieži tika ziņots par miegainību un nogurumu – attiecīgi 13,9 % un 19 % fenfluramīna terapijas grupās kopā. Kontrolētā Lenoksa-Gasto sindroma pētījumā par letarģiju ziņoja bieži – 4,5 % pacientu fenfluramīna terapijas grupā. Par nogurumu/astēniju un miegainību ziņoja ļoti bieži - attiecīgi 16,2 % un 16,2 % pacientu. Par vairumu šo nevēlamo blakusparādību, proti, letarģijas, miegainības un noguruma gadījumu tika ziņots pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās ar fenfluramīnu, un tās bija vieglas vai vidēji smagas. Letarģijas, miegainības un noguruma/astēnijas dēļ terapija tika pārtraukta reti, un vairumā gadījumu šīs nevēlamās blakusparādības izzuda vai mazinājās, turpinot ārstēšanu. Kontrolētos

Dravē sindroma pētījumos 0,5 % un 1,4 % pacientu fenfluramīna terapijas grupās kopā pārtrauca ārstēšanu attiecīgi letarģijas un miegainības dēļ. LGS 4. pētījumā 1,5 % pacientu fenfluramīna terapijas grupā pārtrauca lietošanu miegainības dēļ.

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

LGS 3. fāzes kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās bērni un jauni pieaugušie, 14 nedēļu titrēšanas un uzturošās terapijas periodā caureju (13,1 %) un vemšanu (10,6 %) biežāk novēroja fenfluramīna grupās nekā placebo grupā (attiecīgi 4,1 % un 6,1 %). 4. pētījuma vidējais laiks līdz caurejas sākumam apvienotajās fenfluramīna grupās bija 25,4 dienas, salīdzinot ar 46,0 dienām placebo grupā, savukārt vidējais laiks līdz vemšanas sākumam apvienotajās fenfluramīna grupās bija 36,7 dienas, salīdzinot ar 38,2 dienām placebo grupā.

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

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

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

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

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

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

#### Darbības mehānisms

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

#### Klīniskā efektivitāte

### **Dravē sindroms**

*Bērni un jauni pieaugušie ar Dravē sindromu*

Fenfluramīna efektivitāte bērniem un jauniem pieaugušajiem ar Dravē sindromu tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, placebo kontrolētos pētījumos (1501, 1502, 1504).

1. pētījums (n=119) un 3. pētījums (n=143) ir prospektīvas apvienotas analīzes par pirmajiem 119 reģistrētajiem pacientiem (1. pētījums) un atlikušajiem turpmākajiem 143 iekļautajiem pacientiem (3. pētījums) no 2 identiskiem dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem pētījumiem - ZX008-1501 un ZX008-1502. Pētījums 1501 un pētījums 1502 tika veikts paralēli, un dizains bija identisks: 3 grupu, daudzcentru, randomizēti, dubultmaskēti, paralēlās grupas, placebo kontrolēti pētījumi, kas sastāvēja no 6 nedēļu sākuma perioda, kam sekoja 2 nedēļas ilgs titrēšanas periods un 12 nedēļas ilgs uzturošās terapijas periods, kopumā 14 nedēļas. Pacienti, kuri vienlaikus lietoja stiripentolu, netika iekļauti šajos pētījumos. Atbilstošie pacienti tika randomizēti 1:1:1, lai saņemtu vienu no divām fenfluramīna devām (0,7 mg/kg dienā vai 0,2 mg/kg dienā, maksimāli 26 mg dienā) vai placebo. Iekļauto pacientu vidējais vecums (standartnovirze) bija 9,0 (4,7) gadi 1. pētījumā un 9,3 (4,7) gadi 3. pētījumā ar diapazonu no 2 līdz 18 gadiem. Lielākā daļa pacientu bija  $\geq 6$  gadus veci (73,9 % 1. pētījumā un 74,6 % 3. pētījumā). Visiem iekļautajiem pacientiem nebija pietiekamas kontroles ar vismaz vienu pretepilepsijas līdzekli, ar vai bez vagālā nerva stimulācijas un/vai ketogēnas diētas, visbiežāk vienlaikus lietotās pretepilepsijas zāles (kopā  $\geq 25$  %) bija valproāts, klobazāms, topiramāts un levetiracetāms.

**4. tabula: Dravē sindroms: 1. un 3. pētījuma rezultāti par primārajiem un atlasītajiem sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem uzturošās terapijas periodā**

|                                                                                                                                                            | 1. pētījums                   |                                                                  |                                       | 3. pētījums                   |                                      |                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | Placebo                       | Fenfluramīns<br>0,2 mg/kg/<br>dienā                              | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/<br>dienā   | Placebo                       | Fenfluramīns<br>0,2 mg/kg/<br>dienā  | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/<br>dienā   |
| <b>Konvulsīvo lēkmju biežums uzturošās terapijas periodā</b>                                                                                               |                               |                                                                  |                                       |                               |                                      |                                       |
| <b>KLB sākotnējais līmenis, N, mediāna (par 28 dienām) (min, maks.)</b>                                                                                    | 40<br>31,4<br>(3,3,<br>147,3) | 39<br>17,5<br>(4,8, 623,5)                                       | 40<br>21,2<br>(4,9, 127,0)            | 48<br>12,7<br>(4,0,<br>229,3) | 46<br>18,0<br>(4,0, 1464,0)          | 48*<br>13,0<br>(2,7, 2700,7)          |
| <b>KLB uzturošā perioda beigās. N, mediāna (min, maks.)</b>                                                                                                | 39<br>25,7<br>(3,6,<br>204,7) | 39<br>17,1<br>(0,0, 194,3)                                       | 40<br>4,9<br>(0, 105,5)               | 48<br>10,6<br>(1,0,<br>139,0) | 46<br>7,6<br>(0,0, 2006,8)           | 48<br>3,2<br>(0,0, 3651,7)            |
| <b>Vidējā ikmēneša sākotnēji koriģētā KLB samazināšanās salīdzinājumā ar placebo</b>                                                                       | -                             | 36,7 %<br>p=0,016                                                | 67,3 %<br>p<0,001                     | -                             | 49,3 %<br>p<0,0001                   | 65,7 %<br>p<0,0001                    |
| <b>Konvulsīvo lēkmju samazināšanās % uzturošās terapijas periodā</b>                                                                                       |                               |                                                                  |                                       |                               |                                      |                                       |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par <math>\geq 50</math> % - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni</b> | 4<br>(10,3 %)                 | 17 (43,6 %)<br>ES <sup>1</sup> =33,3 %<br>RR <sup>2</sup> : 4,25 | 29 (72,5 %)<br>ES=62,2 %<br>RR: 7,07  | 4 (8,3%)                      | 21 (45,7 %)<br>ES=37,3 %<br>RR: 5,48 | 33 (68,8 %)<br>ES=60,4 %<br>RR: 8,25  |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par <math>\geq 75</math> % - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni</b> | 2<br>(5,1 %)                  | 10 (25,6 %)<br>ES=20,5 %<br>RR: 5,00                             | 21 (52,5 %)<br>ES=47,4 %<br>RR: 10,24 | 2<br>(4,2 %)                  | 9 (19,6 %)<br>ES=15,4 %<br>RR: 4,70  | 23 (47,9 %)<br>ES=43,7 %<br>RR: 11,50 |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem</b>                                                                                                                      | 0 (0 %)                       | 6 (15,4 %)<br>ES=15,4 %                                          | 6 (15,0 %)<br>ES=15,0 %               | 0 (0 %)                       | 1 (2,2 %)                            | 10 (20,8 %)                           |

|                                                                                                            | 1. pētījums |                                     |                                     | 3. pētījums |                                     |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                            | Placebo     | Fenfluramīns<br>0,2 mg/kg/<br>dienā | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/<br>dienā | Placebo     | Fenfluramīns<br>0,2 mg/kg/<br>dienā | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/<br>dienā |
| ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par $\geq 100\%$ - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni |             |                                     |                                     |             |                                     |                                     |
| <b>Ilgākais intervāls bez krampjiem titrēšanas + uzturošās terapijas periodā</b>                           |             |                                     |                                     |             |                                     |                                     |
| <b>Ilgākais intervāls bez krampjiem (mediāna)</b>                                                          | 9,5 dienas  | 15,0 dienas<br>p=0,035              | 25,0 dienas<br>p<0,001              | 10,0 dienas | 18,5 dienas<br>p=0,0002             | 30 dienas<br>p<0,0001               |

<sup>1</sup> Efekta lielums (*effect size*, ES) (riska starpība), kas aprēķināta kā aktīvās vielas proporcija pret placebo; <sup>2</sup> RR: Relatīvais risks.

\* Tika iekļauti 49 pacienti, un tikai 48 tika ievadītas zāles.

2. pētījums (iepriekš zināms kā 1504) (N=87) bija 2 grupu, daudzcentru, randomizēts, dubultakls, paralēlu grupu, ar placebo kontrolēts pētījums, kas sastāvēja no 6 nedēļu sākuma perioda, kam sekoja 3 nedēļas ilgs titrēšanas periods un 12 nedēļas ilgs uzturošās terapijas periods, kopumā 15 nedēļas. Atbilstošos pacientus 1:1 randomizēja grupā, kas saņēma fenfluramīnu 0,4 mg/kg dienā (maksimāli 17 mg dienā), vai grupā, kas saņēma placebo, kas tika pievienots viņu stabilajam stiripentola (kombinācijā ar klobazāmu un/vai valproātu) un, iespējams, citu pretepilepsijas zāļu standarta terapijas režīmam. 2. pētījumā iesaistīto pacientu vidējais (standartnovirze) vecums bija 9,1 (4,80) gadi, diapazonā no 2 līdz 19 gadiem. Lielākā daļa pacientu bija  $\geq 6$  gadus veci (72,4 %), bet mazākā daļa <6 gadi (27,6 %), vīriešu dzimuma (57,5 %) un, kā ziņots, baltās rases (59,8 %). Visiem iekļautajiem pacientiem slimība nebija pietiekami kontrolēta, lietojot vismaz vienas pretepilepsijas zāles, kurās ietilpa stiripentols, ar klejotājnerva stimulāciju vai bez tās un/vai ar ketogēnu diētu. Sākotnējo konvulsīvo lēkmju 28 dienu laikā biežuma mediāna bija 10,7 un 14,0 attiecīgi placebo grupā un 0,4 mg/kg/dienā fenfluramīna grupā.

**5. tabula: Dravē sindroms: 2. pētījums (iepriekš zināms kā pētījums ZX008-1504) primāro un atlasīto sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti uzturošās terapijas periodā**

|                                                                                                                                                             | 2. pētījums            |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             | Placebo + stiripentols | Fenfluramīns<br>0,4 mg/kg/dienā + stiripentols                 |
| <b>Konvulsīvo lēkmju biežums uzturošās terapijas periodā</b>                                                                                                |                        |                                                                |
| <b>N</b>                                                                                                                                                    | 44                     | 43                                                             |
| <b>Sākotnējais līmenis.</b>                                                                                                                                 | 10,7                   | 14,3                                                           |
| <b>Mediāna (min, maks.)</b>                                                                                                                                 | (2,7, 162,7)           | (2,7, 213,3)                                                   |
| <b>N</b>                                                                                                                                                    | 44                     | 42                                                             |
| <b>Uzturošā perioda beigās.</b>                                                                                                                             | 11,4                   | 3,9                                                            |
| <b>Mediāna (min, maks.)</b>                                                                                                                                 | (0,7, 169,3)           | (0,0, 518,0)                                                   |
| <b>Vidējā ikmēneša sākotnēji koriģētā konvulsīvo lēkmju biežuma samazināšanās salīdzinājumā ar placebo</b>                                                  | -                      | 54,9 %<br>p<0,001                                              |
| <b>Konvulsīvo lēkmju samazināšanās % uzturošās terapijas periodā</b>                                                                                        |                        |                                                                |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par <math>\geq 50\%</math> - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni</b>  | 4 (9,1 %)              | 23 (54,8 %)<br>ES <sup>1</sup> =45,7<br>RR <sup>2</sup> : 6,02 |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par <math>\geq 75\%</math> - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni</b>  | 2 (4,5 %)              | 17 (40,5 %)<br>ES=36,0 %<br>RR: 8,90                           |
| <b>To pacientu skaits (%), kuriem ikmēneša konvulsīvās lēkmes ir samazinājušās par <math>\geq 100\%</math> - izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni</b> | 0 (0 %)                | 2 (4,8 %)<br>ES=4,8 %                                          |

|                                                                                  | 2. pētījums            |                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                  | Placebo + stiripentols | Fenfluramīns<br>0,4 mg/kg/dienā + stiripentols |
| <b>Ilgākais intervāls bez krampjiem titrēšanas + uzturošās terapijas periodā</b> |                        |                                                |
| <b>Ilgākais intervāls bez krampjiem (mediāna)</b>                                | 13,0 dienas            | 22,0 dienas<br>p=0,004                         |

<sup>1</sup> Efekta lielums (*effect size*, ES) (riska starpība), kas aprēķināta kā aktīvās vielas proporcija pret placebo; <sup>2</sup> RR: Relatīvais risks.

#### *Pieaugušie*

Dravē sindroma populācija 1., 2. un 3. pētījumā pārsvarā bija bērni un tikai 11 pieauguši pacienti, kuri bija 18–19 gadus veci (3,2 %), un tāpēc tika iegūti ierobežoti dati par efektivitāti un drošumu pieaugušajiem ar Dravē sindromu.

#### Atklātā tipa dati

Dravē sindroma pacienti, kuri piedalījās 1., 2. un 3. pētījumā, varēja piedalīties nemaskētā pētījuma pagarinājumā (5. pētījums). Nemaskētā pētījuma pagarinājumā (*open-label extension*, OLE) primārais mērķis bija fenfluramīna ilgtermiņa drošuma noteikšana, lietojot devas no 0,2 līdz 0,7 mg/kg/dienā, turklāt fenfluramīna devu varēja titrēt, lai optimizētu ārstēšanu. Ziņoti dati par 374 pacientiem, kuri piedalījās nemaskētajā pētījumā un saņēma fenfluramīnu līdz 3 gadiem (ārstēšanas ilguma mediāna: 824 dienas; diapazons: 7–1280). Tika novērota krampju lēkmju biežuma (KLB) mediānas procentuālā izmaiņa no sākotnējā līmeņa -66,81 % (p<0,001) kopējā OLE ārstēšanas periodā. No 375 pētījuma dalībniekiem 12,8 % pārtrauca pētījumu efektivitātes trūkuma dēļ, 2,9 % nevēlamu notikumu dēļ, 5,3 % ārsta vai ģimenes izteiktas prasības dēļ.

#### **Lenoksa-Gasto sindroms**

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

Fenfluramīna efektivitāte ar Lenoksa-Gasto sindromu saistītu krampju ārstēšanā pacientiem vecumā no 2 līdz 35 gadiem tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā (4. pētījuma 1. daļa). 1. daļā ir iekļautas 2 neatkarīgi analizētas kohortas, A un B kohorta. A kohorta ir primārās analīzes grupa, kurā ir iekļauti subjekti no Ziemeļamerikas, Eiropas un Austrālijas, savukārt B kohorta ietver pētāmās personas no Japānas.

#### **4. pētījuma 1. daļas A kohorta**

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

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

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

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

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

**6. tabula: Lenoksa-Gasto sindroms: 4. pētījuma 1. daļas A kohortā primārie un atlasītie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji uzturošās terapijas periodā**

|                                                                                                                                                                                                                     | 4. pētījuma 1. daļas A kohorta |                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                     | Placebo<br>(N = 87)            | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/dienā<br>(N = 87) |
| <b>Procentuālās izmaiņas no sākuma perioda (BL) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) uzturošās terapijas periodā (M)</b>                                                                               |                                |                                             |
| DSF statistikas kopsavilkums <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           |                                |                                             |
| Mediāna sākumā                                                                                                                                                                                                      | 53,00                          | 82,00                                       |
| Mediāna M                                                                                                                                                                                                           | 47,33                          | 55,73                                       |
| Mediānās procentuālās izmaiņas M laikā salīdzinājumā sākumu                                                                                                                                                         | -7,28                          | -27,16                                      |
| Neparametriskais modelis <sup>b</sup>                                                                                                                                                                               |                                |                                             |
| p vērtība salīdzinājumam ar placebo                                                                                                                                                                                 | —                              | 0,0018                                      |
| HL aprēķins mediānai starpībai (A–P)                                                                                                                                                                                |                                |                                             |
| Aprēķins (standarta kļūda)                                                                                                                                                                                          | —                              | -20 (5,795)                                 |
| 95 % TI                                                                                                                                                                                                             | —                              | -31,61, -8,89                               |
| <b>Pacientu procentuālā daļa ar <math>\geq 50</math> % samazinājumu no sākuma perioda (BL) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) (50 % atbildes reakcijas rādītājs) uzturošās terapijas periodā (M)</b> |                                |                                             |
| DSF samazinājums par $\geq 50$ %, n (%)                                                                                                                                                                             | 11 (12,6)                      | 27 (31,4)                                   |
| p vērtība salīdzinājumam ar placebo <sup>c</sup>                                                                                                                                                                    |                                | 0,0044                                      |
| <b>Pacientu procentuālā daļa, kuriem pētnieka vērtējumā ir CGI-I rādītāja uzlabojums <sup>d</sup> uzturošās terapijas perioda (M) beigās</b>                                                                        |                                |                                             |
| Pētāmās personas ar punktu skaitu 1, 2 vai 3, n (%)                                                                                                                                                                 | 27 (33,8)                      | 39 (48,8)                                   |
| p vērtība salīdzinājumam placebo <sup>e</sup>                                                                                                                                                                       |                                | 0,0567                                      |

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

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

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

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



#### 4. pētījuma 1. daļas B kohorta

Šajā pētījumā fenfluramīna 0,7 mg/kg/dienā (N=11) un 0,2 mg/kg/dienā (N=11) devu (līdz maksimālajai devai 26 mg dienā) salīdzināja ar placebo (N=11). Primārais pētījuma mērķa kritērijs tika novērtēts tikai no 1. daļas A kohortas datiem, jo B kohorta bija maza.

B kohortas rezultāti apstiprina fenfluramīna klīnisko ieguvumu ar LGS saistīto krampju lēkmju papildterapijā, par ko ziņots A kohortā, pētāmajām personām no Japānas.

#### 7. tabula: Lenoksa-Gasto sindroms: 4. pētījuma 1. daļas B kohortā primārie un atlasītie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji uzturošās terapijas periodā

|                                                                                                                                                                                                                                                            | 4. pētījuma 1. daļas B kohorta |                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                            | Placebo<br>(N = 11)            | Fenfluramīns<br>0,7 mg/kg/dienā<br>(N = 11) |
| <b>Primārais mērķa kritērijs: procentuālās izmaiņas no sākuma perioda (BL) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) uzturošās terapijas periodā (M)</b>                                                                                           |                                |                                             |
| DSF statistikas kopsavilkums <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                  |                                |                                             |
| Mediāna sākumā                                                                                                                                                                                                                                             | 53,00                          | 58,00                                       |
| Mediāna M                                                                                                                                                                                                                                                  | 51,90                          | 31,86                                       |
| Mediānās procentuālās izmaiņas M laikā salīdzinājumā ar sākumu                                                                                                                                                                                             | -18,18                         | -45,07                                      |
| HL aprēķins mediānai starpībai (A-P)                                                                                                                                                                                                                       |                                |                                             |
| Aprēķins (standarta kļūda)                                                                                                                                                                                                                                 |                                | -25,54 (17,000)                             |
| 95 % TI                                                                                                                                                                                                                                                    |                                | (-57,57, 9,07)                              |
| <b>Galvenais sekundārais mērķa kritērijs: pacientu procentuālā daļa ar <math>\geq 50</math> % samazinājumu no sākuma perioda (BL) attiecībā uz krampju biežumu 28 dienu laikā (DSF) (50 % atbildes reakcijas rādītājs) uzturošās terapijas periodā (M)</b> |                                |                                             |
| DSF samazinājums par $\geq 50$ %, n (%)                                                                                                                                                                                                                    | 1 (9,1 %)                      | 4 (36,4 %)                                  |

ANCOVA = kovariācijas analīze; A-P = aktīvā grupa – placebo grupa; BL = sākuma periods; TI = ticamības intervāls; DSF = krampju biežums 28 dienās; HL = Hodžess-Lēmans; Std Err = standarta kļūda; M = uzturošās terapijas periods.

a BL, M un procentuālās izmaiņas no sākuma līmeņa uzturošās terapijas perioda krampju biežumam 28 dienu laikā ir parādītas sākotnējā skalā.

#### Nemaskētie dati

Lenoksa-Gasto sindroma pacienti, kuri pabeidza 4. pētījuma (ZX008-1601) 1. daļu, varēja piedalīties 2. daļā – nemaskētā 52 nedēļas ilgā elastīgas devas pagarinājuma pētījumā pacientiem. 4. pētījuma 2. daļas primārais mērķis bija novērtēt fenfluramīna, lietota devās no 0,2 mg/kg/dienā līdz 0,7 mg/kg/dienā, ilgtermiņa drošumu un panesamību. Nemaskētā pagarinājuma pētījumā tika iesaistīti 279 pacienti, kuri 1 mēnesi saņēma fenfluramīnu 0,2 mg/kg/dienā, un pēc tam devu titrēja, lai optimizētu ārstēšanu. 4. pētījuma nemaskētās fāzes drošuma dati atbilst zināmajam fenfluramīna drošuma profilam.

No 177 pētāmajām personām ar LGS, kuras tika ārstētas ar fenfluramīnu  $\geq 12$  mēnešus, 24,3 % saņēma vidējo fenfluramīna dienas devu no  $>0$  līdz  $<0,4$  mg/kg/dienā, 45,2 % bija saņēmuši vidējo fenfluramīna dienas devu no 0,4 līdz  $<0,6$  mg/kg/dienā un 30,5 % saņēma vidējo fenfluramīna dienas devu  $\geq 0,6$  mg/kg/dienā.

Visbiežākais zāļu lietošanas pārtraukšanas iemesls nemaskētā pagarinājuma pētījuma laikā bija efektivitātes trūkums (58 [20,8 %], blakusparādība (15 [5,4 %]) un pacienta izstāšanās (17 [6,1 %]).

#### Pediatriskā populācija

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Farmakokinētika

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

### Uzsūkšanās

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

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

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

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

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

### Izklīde

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

### Biotransformācija

Pirms eliminācijas vairāk nekā 75 % fenfluramīna tiek metabolizēti par norfenfluramīnu, galvenokārt ar CYP1A2, CYP2B6 un CYP2D6 starpniecību. Pēc tam norfenfluramīns tiek dezaminēts un oksidēts,

veidojot neaktīvus metabolītus. Nav zināms, cik lielā mērā šie neaktīvie metabolīti atrodas plazmā un urīnā. Fermentu, kas nav CYP (piemēram, UGT), iesaistīšanās norfenfluramīna metabolismā nav zināma, taču literatūras dati liecina, ka norfenfluramīns var būt ievērojami glikuronidēts.

### Transportvielas

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

### Eliminācija

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

### Īpašas populācijas

#### *Ģenētiskie polimorfismi*

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

#### *Nieru darbības traucējumi*

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

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pētījumā, kurā salīdzināja vienas 0,35 mg/kg fenfluramīna devas farmakokinētiku pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B vai C klase pēc *Child-Pugh*), fenfluramīna AUC<sub>0-t</sub> palielinājās par 95 % personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem, par 113 % personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un par 185 % personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Aknu darbības traucējumu gadījumā fenfluramīna C<sub>max</sub> palielināšanās bija no 19 % līdz 29 %. Sistēmiskā norfenfluramīna iedarbība vai nu nedaudz palielinājās līdz 18 % (AUC<sub>0-t</sub>) vai samazinājās līdz 45 % (C<sub>max</sub>) pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem fenfluramīna vidējais plazmas eliminācijas pusperiods palielinājās attiecīgi līdz 34,5, 41,1 un 54,6 stundām, salīdzinot ar 22,8 stundām pacientiem ar normālu aknu darbību. Norfenfluramīna vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija attiecīgi 54,0, 72,5 un 69,0 stundas, salīdzinot ar 30,2 stundām pacientiem ar normālu aknu darbību. Iedarbības atšķirības pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem fenfluramīna deva jāsamazina [skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas un lietošanas veids īpašām populācijām"]. Fenfluramīna un norfenfluramīna līdzsvara koncentrācijas iedarbības retrospektīvā analīze 2. pētījuma 2. kohortā (n=12) neuzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas ar stabilām stiripentola devām vai bez tām pacientiem ar Dravē sindromu 3. fāzes pētījumos, kuri klasificēti ar viegliem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar tiem, kuriem ir normāla aknu darbība (ASAT/ALAT un BILI≤ANR). Fenfluramīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, kuri tiek ārstēti ar stiripentolu.

### *Ķermeņa masa*

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

### *Dzimums*

Fenfluramīna un norfenfluramīna farmakokinētika vīriešiem un sievietēm bija vienāda.

### *Rase*

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

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

### Reproduktivitāte un attīstība

Fenfluramīns un norfenfluramīns šķērsoja placentu grūsnām žurkām un trušiem. Iedarbība plazmā bija izteiktāka žurkas auglim, salīdzinot ar žurku māti, savukārt iedarbība plazmā trušiem bija salīdzināma starp augli un māti; tomēr ietekme uz cilvēka augli nav zināma.

Embriofetālās attīstības pētījumā ar žurkām novēroja samazinātu augļa ķermeņa masu, kā arī palielinātu ārēju malformāciju un skeleta malformāciju sastopamību, lietojot lielu devu saistībā ar toksicitāti mātei. Augļa patoloģijas netika konstatētas pie iedarbības plazmā (AUC), kas piekārt pārsniedza cilvēkiem ieteicamo maksimālo terapeitisko fenfluramīna devu.

Embriofetālās attīstības pētījumā trušiem netika konstatētas ar fenfluramīnu saistītas orgānu vai skeleta anomālijas, taču pēcimplantācijas augļa zaudējuma gadījumi bija acīmredzami pie visām devām sekundāri fenfluramīna toksicitātei mātei (ķermeņa masas zudums un samazināts barības patēriņš). Tika novērotas papildus klīniskās pazīmes – paplašinātas zīlītes un paātrināta elpošana, un trīce. Iedarbība plazmā (AUC) trušiem bija vājāka nekā tā, ko sasniedz, lietojot maksimālo ieteicamo terapeitisko fenfluramīna devu cilvēkiem.

Pirmsdzemdību un pēcdzemdību pētījumā žurkām toksicitāte mātei bija saistīta ar nedzīvi dzimušo skaita palielināšanos, lietojot lielu devu. Nelabvēlīga ietekme uz F<sub>0</sub> un F<sub>1</sub> paaudzēm nav apstiprināta pie iedarbības plazmā (AUC), kas piekārt pārsniedz to, ko iegūst lietojot maksimālo ieteicamo terapeitisko fenfluramīna devu cilvēkiem. Pirmajā pēcnācēju paaudzē nebija ietekmes uz reproduktīvo funkciju kopumā.

Fenfluramīns neietekmēja žurku tēviņu reproduktīvo veselību. Lietojot žurku mātītēm toksiskas devas, novēroja auglības indeksa samazināšanos (tiek definēts kā pārošanās reižu īpatsvars, kas izraisa grūtniecību), kas korelēja ar *corpus luteum* samazināšanos, ievērojami mazāku implantācijas vietu skaitu un lielāku procentuālo pirms- un pēcimplantācijas augļa zaudējuma procentuālo īpatsvaru.

Ietekme uz fertilitātes indeksu netika konstatēta pie iedarbības plazmā (AUC), kas ir aptuveni līdzvērtīga cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo terapeitisko fenfluramīna devu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

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

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas

Šīs zāles jāizlieto 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

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

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

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

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

Zāļu forma:

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

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

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

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Pudeles adaptera ievietošana:

Pirmo reizi atverot pudeli, pudeles adapteris jāiebīda pudelē.

Nomazgājiet un nosusiniet rokas.

Izņemiet pudeles adapteri no iepakojuma.

Novietojiet pudeli uz līdzenas, stabilas virsmas.

Atveriet pudeli.

Cieši turiet pudeli.

Pielāgojiet pudeles adapteri atvērtai pudeles augšpusei.

Iebīdiet pudeles adapteri pudelē, izmantojot plaukstu.

Pudeles adapterim jābūt vienā līmenī ar pudeles augšpusi.

Pudeles adapteris nav jānoņem pēc katras lietošanas reizes.

Pudeles vāciņu var uzskrūvēt uz pudeles ar pudeles adapteri.

### Šļirces tīrīšana:

Atdaliet virzuli no šļirces, lai noskalotu katru daļu. Šļirces un virzuļa tīrīšanai nelietojiet mazgāšanas līdzekli.

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

Noskalojiet šļirces iekšpusi un virzuli.

Šļirci un virzuli nemazgājiet trauku mazgājamā mašīnā.

Ar virzuli šļircē var ievilkt aukstu ūdeni un vairākas reizes virzuli izspiest, lai iztīrītu šļirci.

Pirms nākamās lietošanas reizes šļircei un virzulim jābūt pilnībā nožuvušiem.

### Barošanas caurulītes

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

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

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

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

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2020. gada 18. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

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



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

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

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

vai

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

Pirms Fintepla laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetentajām iestādēm (VKI) ir jāvienojas par izglītojošo materiālu (IM) un kontrolētās piekļuves

programmas (KPP) saturu un formātu, tostarp par izziņošanas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

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

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

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

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

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

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

VAS rokasgrāmatā jāiekļauj tālāk norādītā pamata informācija:

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

Izglītojošajos materiālos pacientiem un/vai aprūpētājiem jāaplūko šādi identificētie riski:

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

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

- informācija par periodiskas sirds uzraudzības (ECHO) nozīmi;
- izglītošana par VHD un PAH noteikšanu un pareizu ārstēšanu saistībā ar fenfluramīna lietošanu;
- ieteikums piedalīties fenfluramīna reģistrā, lai apkopotu ilgtermiņa drošuma datus.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

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

### **III PIELIKUMS**

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

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kastīte

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
fenfluramine

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

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (2,5 mg fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: E 215, E 219, ķiršu aromatizētājs (glikoze, E 220).

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

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

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

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

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

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

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

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

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

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

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

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

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Fintepla

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**Pudele**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fintepla 2,2 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai  
fenfluramine

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

Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (2,5 mg fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: E 215, E 219, ķiršu aromatizētājs (glikoze, E 220).

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

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

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

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

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

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

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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



**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Izlietot 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.

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

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Neatdzesēt vai nesasaldēt.

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

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

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

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Fintepla

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS</b> |
|--------------------------------------------------|

Nav piemērojams.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

Nav piemērojams.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

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

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

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

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

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

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

Fintepla satur aktīvo vielu fenfluramīnu.

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

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

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

**Nelietojiet Fintepla šādos gadījumos:**

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

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

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Fintepla lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir glaukoma;

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir bijušas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību;
- ja Jūs vai Jūsu bērns lieto zāles, ko sauc par ciproheptadīnu un ko lieto alerģiju ārstēšanai vai ēstgribas uzlabošanai;
- ja Jūs vai Jūsu bērns esat piedzīvojuši lēkmju biežuma palielināšanos;
- ja Jūs vai Jūsu bērns esat piedzīvojuši lielāku miegainību.

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

### **Analīzes un pārbaudes**

Pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Fintepla, ārstam jāpārbauda sirds ar ehokardiogrammu (ECHO). Ārsts pārbaudīs, vai sirds vārstuļi darbojas pareizi un spiediens artērijā starp sirdi un plaušām nav pārāk augsts. Kad Jūs vai Jūsu bērns ir sācis lietot Fintepla, ehokardiogramma tiks veikta ik pēc 6 mēnešiem pirmos 2 gadus un pēc tam reizi gadā. Ja Fintepla terapija tiek pārtraukta, Jums vai Jūsu bērnam būs jāveic ehokardiogramma 3-6 mēnešus pēc pēdējās devas.

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

### **“Serotonīna sindroms”**

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

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

Pievērsiet uzmanību serotonīna sindroma pazīmēm, kas ietver:

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

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

### **Citas zāles un Fintepla**

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

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

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

- stiripentolu, zāles pret epilepsiju, jo, iespējams, būs jāsamazina Fintepla deva;
- “triptānus”, MAO-inhibitorus, SNAI vai SSAI – skatīt iepriekš apakšpunktu “Serotonīna sindroms”;
- karbamazepīnu, primidonu, rifampicīnu, fenobarbitālu un citus barbiturātus, fenitoīnu un efavirencu, jo, iespējams, būs jāpalielina Fintepla deva;
- klobazāmu, valproātu un kanabidiolu, kas ir zāles epilepsijas ārstēšanai.

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

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

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

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

Tas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, vēlīnas).

### Fintepla satur sēra dioksīdu (E 220)

Tas reti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmas.

### Fintepla satur glikozi

Tas var kaitēt zobiem.

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

### Fintepla satur nātriju

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

## 3. Kā lietot Fintepla

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

**Ārsts, farmaceits vai medmāsa aprēķinās devas tilpumu līdz maksimālajai ieteicamajai devai, izmantojot formulu:**

$\text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{deva atbilstoši ķermeņa masai (mg/kg)} \div 2,2 \text{ mg/ml} = \text{ml deva, kas jālieto divas reizes dienā}$

Aprēķinātā deva jānoapaļo līdz tuvākajai iedaļai.

Turpmākā tabula jāizmanto aprēķinātā devas tilpuma pārbaudei. 1. tabula **neaizvieto** nepieciešamību aprēķināt specifiskās devas tilpumu.

**1. tabula: Devas tilpuma diapazons ml aprēķina pārbaudei**

| Ķermeņa masas kategorija | Deva bez vienlaicīgi lietota STP* |                              |                               | Deva ar vienlaicīgi lietotu STP** |                              |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                          | Sākusdeva                         | 7.-13. diena                 | 14. un turpmākās dienas       | Sākusdeva                         | 7. un turpmākās dienas       |
|                          | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā | 0,35 mg/kg divas reizes dienā | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā |
| 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 (maksimālā deva)     | 1,4-1,8 ml                        | 2,8-3,5 ml                   |
| 38-43 kg                 | 1,8-2 ml                          | 3,5-4 ml                     | 6 ml (maksimālā deva)         | 1,8-2 ml                          | 3,5-4 ml (maksimālā deva)    |
| 43-55 kg                 | 2-2,5 ml                          | 4-5 ml                       | 6 ml (maksimālā deva)         | 2-2,5 ml                          | 4 ml (maksimālā deva)        |

| Ķermeņa masas kategorija | Deva bez vienlaicīgi lietota STP* |                              |                               | Deva ar vienlaicīgi lietotu STP** |                              |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|                          | Sājumdeva                         | 7.-13. diena                 | 14. un turpmākās dienas       | Sājumdeva                         | 7. un turpmākās dienas       |
|                          | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā | 0,35 mg/kg divas reizes dienā | 0,1 mg/kg divas reizes dienā      | 0,2 mg/kg divas reizes dienā |
| 55-65 kg                 | 2,5-3 ml                          | 5-6 ml (maksimālā deva)      | 6 ml (maksimālā deva)         | 2,5-3 ml                          | 4 ml (maksimālā deva)        |
| 65-86 kg                 | 3-4 ml                            | 6 ml (maksimālā deva)        | 6 ml (maksimālā deva)         | 3- 4 ml (maksimālā deva)          | 4 ml (maksimālā deva)        |
| 86-130 kg                | 4-6 ml (maksimālā deva)           | 6 ml (maksimālā deva)        | 6 ml (maksimālā deva)         | 4 ml (maksimālā deva)             | 4 ml (maksimālā deva)        |

\* Bez vienlaicīgi lietota stiripentola (STP): maksimālā deva 13 mg divas reizes dienā atbilst 6 ml divas reizes dienā.

\*\* Ar vienlaicīgi lietotu STP: maksimālā deva 8,6 mg divas reizes dienā atbilst 4 ml divas reizes dienā.

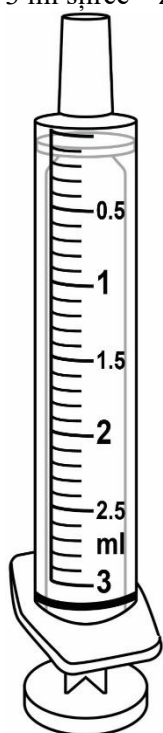
### Cik daudz lietot

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

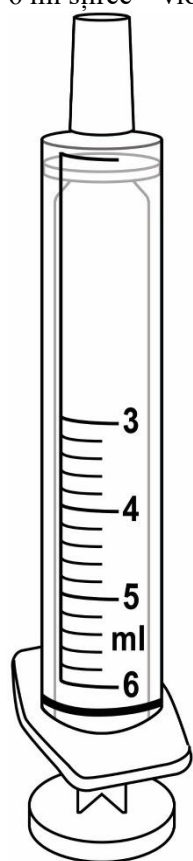
### Šo zāļu lietošana

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

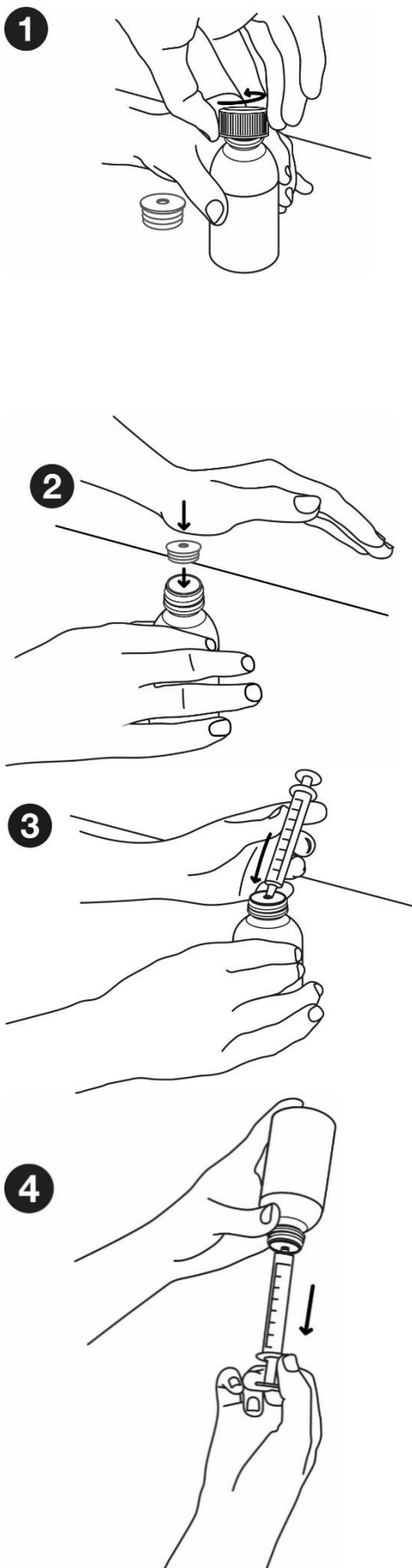
3 ml šļirce – zaļā krāsā



6 ml šļirce – violetā krāsā







Uz kastītes uzrakstiet datumu, kad pirmo reizi atvērāt pudeli.

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

*Pudeles adaptera ievietošana:*

Pirmo reizi atverot pudeli, pudeles adapteris jāiebīda pudelē.

Nomazgājiet un nosusiniet rokas.

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

Atveriet pudeli.

Cieši turiet pudeli.

Salāgojiet pudeles adapteri ar atvērtu pudeles augšpusi.

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

Pēc zāļu lietošanas atstāji adapteri pudelē.

Uzskrūvējiet pudeles vāciņu uz pudeles, atstājot pudeles adapteri pudelē.

*Lietojot šīs zāles:*

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

Cieši turiet zāļu pudeli uz cietas, līdzenas virsmas.

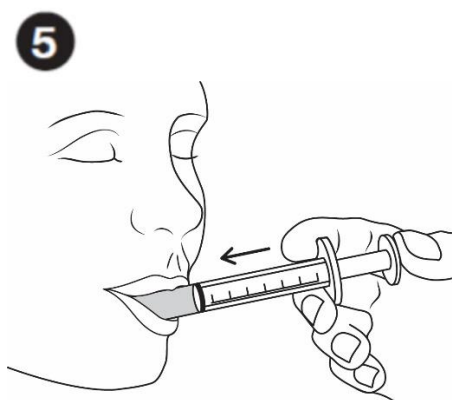
Iebīdiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pudeles adapterī, līdz to vairs nevar iebīdīt tālāk.

Turiet šļirci perorālai ievadīšanai un pudeli kopā un pagrieziet otrādi.

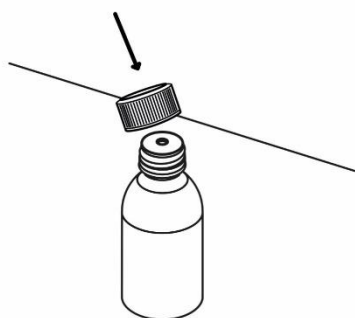
Lai ievilkto pareizo devu, lēnām pavelciet virzuli.

Turiet šļirci perorālai ievadīšanai un pudeli kopā un pagrieziet otrādi.

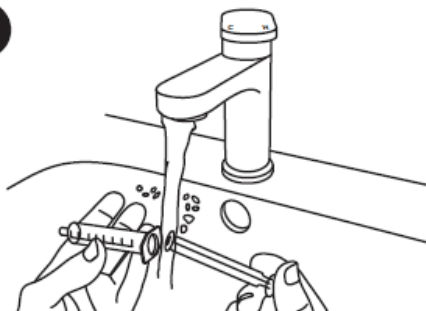
Cieši turot pudeli, uzmanīgi izvelciet šļirci perorālai ievadīšanai no pudeles adaptera.



6



7



Novietojiet šļirces perorālai ievadīšanai galu pret pacienta vaiga iekšpusi.

Uzmanīgi bīdiet virzuli, līdz tas ir pilnībā nospiests. Šļirces galā būs palicis neliels tilpums zāļu. Tas ir normāli.

Nešļirciniet zāles rīkles aizmugurē, jo tas var izraisīt aizrīšanos.

Novietojiet vāciņu atpakaļ uz pudeles un pagrieziet līdz galam.

Vienmēr atstājiet adapteri pudelē.

#### *Šļirces tīrīšana*

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

Noskalojiet šļirces iekšpusi un virzuli.

Ar virzuli šļircē var ievilkt aukstu ūdeni un vairākas reizes virzuli izspiest, lai iztīrītu šļirci.

Ir iespējams atdalīt virzuli no šļirces, lai noskalotu katru daļu. Šļirces un virzuļa tīrīšanai nelietojiet mazgāšanas līdzekli. Šļirci un virzuli nemazgājiet trauku mazgājamā mašīnā.

Pirms nākamās lietošanas reizes šļircei un virzulim jābūt pilnībā nožuvušam.

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

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

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

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

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

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

Trīs līdz sešus mēnešus pēc pēdējās Fintepla devas Jums vai Jūsu bērnam būs jāveic ehokardiogramma.

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

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- Ēstgribas zudums
- Miegainība
- Caureja
- Nogurums

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

- Bronhīts
- Patoloģiska uzvedība
- Straujas garastāvokļa maiņas
- Agresija
- Satraukums
- Bezmiegs
- Roku vai kāju trīce
- Problēmas ar kustību koordināciju, staigāšanu un līdzsvaru
- Samazināts muskuļu tonuss
- Krampji
- Ilgstošas krampju lēkmes (*status epilepticus*)
- Letarģija
- Ķermeņa masas zudums
- Aizcietējums
- Palielināta siekalu izdalīšanās
- Vemšana
- Izsitumi
- Pazemināts cukura līmenis asinīs
- Paaugstināts prolaktīna līmenis asinīs

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Aizkaitināmība
- Serotonīna sindroms
- Augsts asinsspiediens plaušu artērijās (pulmonārā arteriālā hipertensija)
- Sirds vārstuļu slimība

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

#### Ziņošana par blakusparādībām

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

#### 5. Kā uzglabāt Fintepla

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles etiķetes pēc uzraksta “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

- Neatdzēsēt vai nesasaldēt.
- Izlietojiet 3 mēnešu laikā pēc pudeles pirmās atvēršanas.
- Ja pazaudējat vai sabojājat šļirci vai nevarat salasīt devas marķējumu uz šļirces, izmantojiet citu šļirci perorālai ievadīšanai, kas ir Jūsu iepakojumā, vai runājiet ar farmaceitu.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Fintepla satur

Aktīvo vielu sauc par fenfluramīnu. Katrs ml satur 2,2 mg fenfluramīna (2,5 mg fenfluramīna hidrogēnhlorīda veidā).

Citas sastāvdaļas ir:

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

### Fintepla ārējais izskats un iepakojums

- Fintepla šķīdums iekšķīgai lietošanai tiek piegādāts kā dzidrs, bezkrāsains, viegli viskozs šķīdums ar ķiršu aromātu.
- Šķīdums ir pieejams baltā pudelē ar bērniem neatveramu, aizzīmogotu vāciņu.
- Katra kastītē ir kāda no turpmāk uzskaitītajām vienībām:
  - o Pudele, kas satur 60 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
  - o Pudele, kas satur 120 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
  - o Pudele, kas satur 250 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
  - o Pudele, kas satur 360 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, pudeles adapteris, divas 3 ml šļirces iekšķīgai ievadīšanai ar 0,1 ml iedaļām un divas 6 ml šļirces ar 0,2 ml iedaļām.
- Visi iepakojuma lielumi jūsu valstī var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

**Ražotājs**

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

vai

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

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

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