

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki 2,5 mg fenfluraminijevega klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

glukoza (koruzna): 0,627 mg/ml
natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215): 0,23 mg/ml
natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219): 2,3 mg/ml
žveplov dioksid (E 220): 0,000009 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna, rahlo viskozna tekočina s pH 5.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fintepla je indicirano za zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Dravetovim sindromom in Lennox-Gastautovim sindromom, kot dodatek zdravljenju z drugimi antiepileptičnimi zdravili pri bolnikih, starih 2 leti in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Fintepla morajo uvesti in spremljati zdravniki z izkušnjami z zdravljenjem epilepsije.

Zdravilo Fintepla se predpisuje in izdaja v skladu s programom nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Otroci, stari 2 leti in več, in odrasli

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri Dravetovem sindromu (DS) in Lennox-Gastautovem sindromu (LGS)

	Brez sočasne uporabe stiripentola*		S sočasno uporabo stiripentola (le za bolnike z DS)	
	Odmerek na osnovi telesne mase ⁺⁺	Največji priporočeni dnevni odmerek	Odmerek na podlagi telesne mase ⁺⁺	Največji priporočeni dnevni odmerek
0. dan (začetni odmerek) ⁺	0,1 mg/kg dvakrat na dan	26 mg (13 mg dvakrat na dan, tj. 6,0 ml dvakrat na dan)	0,1 mg/kg dvakrat na dan	17 mg (8,6 mg dvakrat na dan, tj. 4,0 ml dvakrat na dan)
7. dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan		vzdrževalni odmerek 0,2 mg/kg dvakrat na dan	
14. dan ^{**}	0,35 mg/kg dvakrat na dan		ni smiselno	

*Pri bolnikih, ki sočasno ne jemljejo stiripentola in potrebujejo hitrejšo titracijo, se lahko odmerek zveča vsake 4 dni.

⁺Pri bolnikih z Dravetovim sindromom se lahko odmerek po potrebi poveča glede na klinični odziv na največji priporočeni odmerek.

^{**}Pri bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom je treba odmerek povečati glede na prenašanje do priporočenega vzdrževalnega odmerka (tj. 14. dan).

⁺⁺Za izračun volumna odmerka do največjega priporočenega odmerka morate uporabiti formulo:

Telesna masa (kg) x odmerek na podlagi telesne mase (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml odmerka, ki ga je treba vzeti **dvakrat na dan**

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo vtisnjeno merilno oznako.

Če je izračunani odmerek 3 ml ali manj, je treba uporabiti 3-mililitrsko injekcijsko brizgo z zelenim potiskom.

Če je izračunani odmerek več kot 3 ml, je treba uporabiti 6-mililitrsko injekcijsko brizgo z vijoličnim potiskom.

Spodnjo preglednico se sme uporabiti le za preverjanje izračunanega volumna odmerka. Preglednica 2 **ne nadomešča** zahteve po izračunu specifičnega volumna odmerka.

Preglednica 2: Razpon volumnov odmerkov v ml za preverjanje izračuna

Kategorija telesne mase	Odmerjanje brez sočasne uporabe STP*			Odmerjanje s sočasno uporabo STP**	
	Začetni odmerek	7.–13. dan	14. dan in naslednji dnevi	Začetni odmerek	7. dan in naslednji dnevi
	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan	0,35 mg/kg dvakrat na dan	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan
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 (največji odmerek)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (največji odmerek)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (največji odmerek)

	Odmerjanje brez sočasne uporabe STP*			Odmerjanje s sočasno uporabo STP**	
Kategorija telesne mase	Začetni odmerek	7.–13. dan	14. dan in naslednji dnevi	Začetni odmerek	7. dan in naslednji dnevi
	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan	0,35 mg/kg dvakrat na dan	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (največji odmerek)	2–2,5 ml	4 ml (največji odmerek)
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	2,5–3 ml	4 ml (največji odmerek)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	3–4 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)
86–130 kg	4–6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)

*Brez sočasne uporabe STP: Največji odmerek 13 mg dvakrat na dan ustreza 6 ml dvakrat na dan.

**S sočasno uporabo STP: Največji odmerek 8,6 mg dvakrat na dan ustreza 4 ml dvakrat na dan.

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja je treba odmerek zmanjševati postopoma. Nenadni prekinitvi se je treba izogibati, če je le mogoče, da se zmanjša tveganje za povečano pogostnost epileptičnih napadov in epileptičnega statusa. Končni ehokardiogram je treba opraviti 3–6 mesecev po zadnjem odmerku zdravljenja s fenfluraminom.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Na splošno ni priporočil glede prilagajanja odmerka zdravila Fintepla pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, vendar pa je mogoče razmisliti o počasnejši titraciji. Če se pojavijo neželeni učinki, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo zdravila Fintepla niso preučevali. Ni znano, ali se fenfluramin ali njegov aktivni presnovek norfenfluramin lahko dializira.

Specifičnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Fintepla s stiripentolom pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni. Zdravila Fintepla zato ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ki se zdravijo s stiripentolom.

Okvara jeter

Na splošno ni priporočil glede prilagajanja odmerka zdravila Fintepla brez sočasne uporabe stiripenola pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu), ki sočasno ne prejemajo stiripenola, je največji odmerek 0,2 mg/kg dvakrat na dan, največji skupni dnevni odmerek pa 17 mg.

Klinični podatki o uporabi zdravila Fintepla s stiripentolom pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter so omejeni (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je mogoče razmisliti o počasnejši titraciji. Če se pojavijo neželeni učinki, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Fintepla s stiripentolom pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter ni. Zdravila Fintepla zato ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter, ki se zdravijo s stiripentolom.

Starejše osebe

Podatkov o uporabi zdravila Fintepla pri starejših bolnikih ni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Fintepla pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Fintepla se daje peroralno.

Zdravilo Fintepla se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Zdravilo Fintepla je združljivo s komercialno razpoložljivimi gastričnimi in nazogastričnimi sondami za hranjenje (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Fintepla vsebuje zelo omejeno količino prebavljivih ogljikovih hidratov in je združljivo s ketogeno dieto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolezen aortne ali mitralne zaklopke.

Pljučna arterijska hipertenzija.

Obdobje 14 dni po dajanju zaviralcev monoamin oksidaze zaradi povečanega tveganja za serotoninški sindrom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezen aortne ali mitralne zaklopke in pljučna arterijska hipertenzija

Zaradi primerov bolezni srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije, o katerih so poročali in ki so bili morda posledica fenfluramina v večjih odmerkih, uporabljenega pri zdravljenju debelosti pri odraslih, je treba spremljati srčno funkcijo z ehokardiografijo. Bolniki z boleznijo srčnih zaklopk ali pljučno arterijsko hipertenzijo so bili izključeni iz nadzorovanih kliničnih študij s fenfluraminom za zdravljenje Dravetovega in Lennox-Gastautovega sindroma. V teh študijah niso opazili niti pljučne arterijske hipertenzije niti bolezni srčnih zaklopk. Vendar podatki iz obdobja trženja zdravila kažejo, da se lahko pojavijo tudi pri odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje Dravetovega sindroma in Lennox-Gastautovega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih opraviti ehokardiogram, da se določi izhodišče pred uvedbo zdravljenja (glejte poglavje 4.3) in izključi morebitno obstoječo bolezen srčnih zaklopk ali pljučno hipertenzijo.

Spremljanje z ehokardiogramom je treba v prvih 2 letih izvajati vsakih 6 mesecev, nato pa vsako leto. Ko je zdravljenje iz katerega koli razloga prekinjeno, je treba opraviti končni ehokardiogram 3–6 mesecev po zadnjem odmerku zdravljenja s fenfluraminom.

Če ehokardiogram pokaže patološke spremembe zaklopk, je treba razmisliti o zgodnejšem kontrolnem ehokardiogramu, da se oceni, ali je anomalija trajna. Če so na ehokardiogramu opažene patološke anomalije, je priporočljivo skupaj z osebo, pooblaščen za predpisovanje zdravil, skrbnikom in kardiologom ovrednotiti korist glede na tveganje nadaljnega zdravljenja s fenfluraminom.

Če se zdravljenje prekine zaradi bolezni aortne ali mitralne zaklopke, je treba zagotoviti ustrezno spremljanje in kontrole v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje bolezni aortne ali mitralne zaklopke.

Če izvidi ehokardiograma kažejo na pljučno arterijsko hipertenzijo, je treba ehokardiogram čim prej, najpozneje v 3 mesecih, ponoviti za potrditev. Če so izvidi ehokardiograma potrjeni in kažejo na povečano verjetnost za pljučno arterijsko hipertenzijo, ki je po smernicah Evropskega združenja za kardiologijo (ESC) in Evropskega združenja za pulmologijo (ERS) opredeljena s „srednjo verjetnostjo“, morajo oseba, pooblaščen za predpisovanje zdravil, skrbnik in kardiolog oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnega zdravljenja z zdravilom Fintepla. Če izsledki

ehokardiograma po potrditvi kažejo na veliko verjetnost za pljučno arterijsko hipertenzijo, kot je opredeljena po smernicah združenj ESC in ERS, je priporočljivo zdravljenje s fenfluraminom ukiniti.

Zmanjšan apetit in izguba telesne mase

Fenfluramin lahko povzroči zmanjšanje apetita in izgubo telesne mase (glejte poglavje 4.8). Do aditivnega učinka na zmanjšanje apetita lahko pride, kadar se fenfluramin kombinira z drugimi antiepileptičnimi zdravili, na primer stiripentolom. Kaže, da je zmanjšanje telesne mase odvisno od odmerka. Večina preiskovancev je ob nadaljevanju zdravljenja znova pridobila telesno maso. Bolnikovo telesno maso je treba spremljati. Pred začetkom zdravljenja s fenfluraminom pri bolnikih z anamnezo anoreksije, nervoze ali bulimije, nervoze je treba oceniti razmerje med koristmi in tveganji.

Program nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla

Program nadzorovanega dostopa je bil zasnovan z namenom 1) preprečevanja neodobrene uporabe za obvladovanje telesne mase pri debelih bolnikih in 2) potrditve, da so zdravniki, pooblaščen za predpisovanje zdravil, seznanjeni s potrebo po rednem spremljanju srčne funkcije pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Fintepla.

Somnolenca

Fenfluramin lahko povzroča somnolenco.

Drugi depresivi centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, lahko učinek fenfluramina na somnolenco še okrepijo (glejte poglavji 4.5 in 4.7).

Samomorilno vedenje in misli

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili za več indikacij, so poročali o samomorilnem vedenju in mislih. Metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj z antiepileptičnimi zdravili, ki niso vključevala fenfluramina, je pokazala majhno povečano tveganje za samomorilno vedenje in misli. Mehanizem tega tveganja ni znan in razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri fenfluraminu. Bolnikom in njihovim skrbnikom je treba svetovati, da ob pojavu kakršnih koli znakov samomorilnih misli in vedenja poiščejo zdravniško pomoč.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se med zdravljenjem s fenfluraminom lahko pojavi serotoninski sindrom, potencialno smrtno nevarno stanje, zlasti ob sočasni uporabi z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), z zdravili, ki oslabijo presnovo serotonina, kot so zaviralci MAO, ali z antipsihotiki, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme živčnih prenašalcev (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), živčno-mišične motnje (npr. hiperrefleksija, nekoordiniranost) in/ali gastrointestinalne (npr. navzea, bruhanje, diareja).

Če je sočasno zdravljenje s fenfluraminom in drugimi serotonergičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme, klinično upravičeno, se svetuje skrbno spremljanje bolnika, zlasti med uvedbo zdravljenja in povečanjem odmerka. Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Fintepla in/ali drugimi serotonergičnimi zdravili.

Povečana pogostnost epileptičnih napadov

Med zdravljenjem s fenfluraminom lahko pride do klinično pomembnega povečanja pogostnosti epileptičnih napadov, zaradi česar je lahko potrebna prilagoditev odmerka fenfluramina in/ali sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil oziroma prekinitev zdravljenja s fenfluraminom, če je razmerje med koristmi in tveganji negativno.

Ciproheptadin

Ciproheptadin je močan antagonist serotonininskih receptorjev, zato lahko zmanjša učinkovitost fenfluramina. Če se zdravljenju s fenfluraminom doda ciproheptadin, je treba bolnike spremljati glede poslabšanja epileptičnih napadov. Če se pri bolniku, ki jemlje ciproheptadin, uvede zdravljenje s fenfluraminom, je učinkovitost fenfluramina lahko manjša.

Glavkom

Fenfluramin lahko povzroči midriazo in lahko sproži glavkom zaprtega zakotja. Pri bolnikih z akutnim poslabšanjem ostrine vida zdravljenje prekinite. Razmislite o prekinitvi zdravljenja, če se pojavi bolečina v očesu in drugega vzroka ni mogoče najti.

Učinek induktorjev CYP1A2 in CYP2B6

Sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP1A2 ali induktorji CYP2B6 bo zmanjšalo koncentracije fenfluramina v plazmi, kar lahko zmanjša učinkovitost fenfluramina (glejte poglavje 4.5). Če je potrebno sočasno dajanje močnega induktorja CYP1A2 ali CYP2B6 s fenfluraminom, spremljajte bolnika glede zmanjšane učinkovitosti in razmislite o povečanju odmerka fenfluramina, vendar pri tem ne smete prekoračiti dvakratnega največjega dnevnega odmerka (52 mg/dan) (glejte poglavje 4.2). Če med vzdrževalnim zdravljenjem s fenfluraminom prekinete z dajanjem močnega induktorja CYP1A2 ali CYP2B6, razmislite o postopnem zmanjševanju odmerka fenfluramina do odmerka, ki ste ga dali pred uvedbo induktorja (glejte poglavje 4.2).

Učinek zaviralcev CYP1A2 ali CYP2D6

Začetek sočasnega zdravljenja z močnim zaviralcem CYP1A2 ali CYP2D6 lahko povzroči večjo izpostavljenost, zato je treba spremljati neželene učinke in morda zmanjšati odmerke pri nekaterih bolnikih.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s fluvoksaminom (močan zaviralec CYP1A2) v stanju dinamičnega ravnovesja (50 mg enkrat dnevno) je pri zdravih prostovoljcih povečalo AUC_{0-t} fenfluramina za 2,1-krat in C_{max} za 1,2-krat ter zmanjšalo AUC_{0-t} norfenfluramina za 1,3-krat in C_{max} za 1,4-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s paroksetinom (močan zaviralec CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja (30 mg enkrat dnevno) je pri zdravih prostovoljcih povečalo AUC_{0-t} fenfluramina za 1,8-krat in C_{max} za 1,1-krat ter zmanjšalo AUC_{0-t} norfenfluramina za 1,2-krat in C_{max} za 1,3-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) in natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Vsebuje tudi žveplov dioksid (E 220), ki lahko redko povzroči hude preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji dnevni odmerek 12 ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje glukozo, ki lahko škoduje zobem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Farmakodinamične interakcije z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema povečajo tveganje za hujšo depresijo centralnega živčnega sistema. Primeri takšnih zaviralcev so druga serotonergična zdravila (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravila, ki oslabijo presnovo serotonina, kot so zaviralci MAO, ali antipsihotiki, ki lahko vplivajo na serotonergične sisteme živčnih prenašalcev (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Klinične študije

Učinek stiripentola plus klobazama in/ali valproata v stanju dinamičnega ravnovesja na fenfluramin
V stanju dinamičnega ravnovesja v študijah 3. faze je sočasno dajanje 0,2 mg/kg fenfluramina dvakrat na dan (0,4 mg/kg/dan), največ 17 mg/dan, s standardnim režimom antiepileptičnih zdravil s stiripentolom plus klobazamom in/ali valproatom privedlo do 130-odstotnega povečanja AUC_{0-24} fenfluramina in 60-odstotnega zmanjšanja AUC_{0-24} norfenfluramina v primerjavi s 0,35 mg/kg fenfluramina dvakrat na dan (0,7 mg/kg/dan), največ 26 mg/dan, brez stiripentola (glejte poglavje 4.2).

Učinek kanabidiola v stanju dinamičnega ravnovesja na fenfluramin
Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina in večkratnih odmerkov kanabidiola je povečalo AUC_{0-INF} fenfluramina za 59 % in C_{max} za 10 % ter zmanjšalo AUC_{0-INF} norfenfluramina za 22 % in C_{max} za 33 % v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina. Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina in večkratnih odmerkov kanabidiola ni vplivalo na farmakokinetiko kanabidiola v primerjavi s samostojnim kanabidiolom. Pri sočasnem dajanju fenfluramina in kanabidiola prilagajanje odmerka ni potrebno.

Učinek rifampicina (močan induktor CYP3A in 2C19 in zmerni induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 in 2C9) ali močnih induktorjev CYP1A2 ali CYP2B6
Rifampicin inducira več encimov CYP, ki presnavljajo fenfluramin in norfenfluramin. Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina z rifampicinom v stanju dinamičnega ravnovesja (600 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo AUC_{0-t} fenfluramina za 58 % in C_{max} za 40 % in zmanjšalo AUC_{0-t} norfenfluramina za 50 % ter povečalo C_{max} norfenfluramina za 13 % v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina. Pri sočasnem dajanju z rifampicinom ali močnim induktorjem CYP1A2 ali CYP2B6 bo morda potrebno povečanje odmerka fenfluramina (glejte poglavje 4.4).

Učinek zaviralcev CYP1A2 ali CYP2D6

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s fluvoksaminom (močan zaviralec CYP1A2) v stanju dinamičnega ravnovesja (50 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih povečalo AUC_{0-t} fenfluramina za 2,1-krat in C_{max} za 1,2-krat ter zmanjšalo AUC_{0-t} norfenfluramina za 1,3-krat in C_{max} za 1,4-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina s paroksetinom (močan zaviralec CYP2D6) v stanju dinamičnega ravnovesja (30 mg enkrat na dan) je pri zdravih prostovoljcih povečalo AUC_{0-t} fenfluramina za 1,8-krat in C_{max} za 1,1-krat ter zmanjšalo AUC_{0-t} norfenfluramina za 1,2-krat in C_{max} za 1,3-krat v primerjavi s samostojnim dajanjem fenfluramina.

Študije in vitro

Učinek fenfluramina na druga zdravila

Sočasno dajanje enkratnega odmerka 0,7 mg/kg fenfluramina ter enkratnega odmerka kombinacije stiripentola, klobazama in valprojske kisline ni vplivalo na farmakokinetiko stiripentola ali na farmakokinetiko klobazama ali njegovega N-desmetil presnovka norklobazama, ne na farmakokinetiko valprojske kisline v primerjavi s samostojno uporabo kombinacije stiripentola, klobazama in valprojske kisline.

Učinek fenfluramina na substrate CYP2D6

Študije *in vitro* kažejo, da fenfluramin lahko zavira CYP2D6. Poročali so, da se koncentracije dezipramina v stanju dinamičnega ravnovesja s sočasnim dajanjem fenfluramina povečajo za približno 2-krat. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov CYP2D6 lahko poveča njihove koncentracije v plazmi.

Učinek fenfluramina na substrate CYP2B6 in CYP3A4

Študije *in vitro* kažejo, da fenfluramin lahko inducira CYP2B6 in lahko inducira intestinalni CYP3A4. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov CYP2B6 ali substratov CYP3A4 lahko zmanjša njihove koncentracije v plazmi.

Učinek fenfluramina na substrate MATE1

Študije *in vitro* kažejo, da norfenfluramin (glavni in farmakološko aktivni presnovek) v klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira MATE1. Sočasno dajanje fenfluramina in substratov MATE1 lahko poveča njihove koncentracije v plazmi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fenfluramina pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja v odsotnosti toksičnosti za očeta ali mater (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Fintepla boljše izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se fenfluramin/presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo, da se fenfluramin/njegovi presnovki izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Fintepla, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinkov fenfluramina na plodnost pri človeku v kliničnih odmerkih do 104 mg/dan niso opazili.

Študije pri živalih pa kažejo, da fenfluramin morda lahko vpliva na plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fintepla ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči somnolenco in utrujenost. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravlajo strojev, dokler ne

pridobijo dovolj izkušenj za oceno, ali zdravilo negativno vpliva na njihove sposobnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so zmanjšan apetit (31,9 %), utrujenost (17,6 %), driska (16,7 %) in somnolenca (15 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri fenfluraminu v kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, in iz nadzora v obdobju trženja zdravila so navedeni v spodnji preglednici po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana
Infekcijske in parazitske bolezni		bronhitis	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit		
Psihiatrične motnje		nenormalno vedenje agresivnost vznemirjenost nespečnost nihanje razpoloženja	razdražljivost
Bolezni živčevja	somnolenca	ataksija hipotonija letargija epileptični napad epileptični status tremor	serotoninski sindrom
Srčne bolezni			bolezen srčnih zaklopk
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna arterijska hipertenzija
Bolezni prebavil	driska	obstipacija čezmerno izločanje slin bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost		
Preiskave		zmanjšana telesna masa znižana raven glukoze v krvi zvišana raven prolaktina v krvi	

Opis izbranih neželenih učinkov

Zmanjšan apetit in izguba telesne mase

Fenfluramin lahko povzroči zmanjšanje apetita in izgubo telesne mase. V nadzorovanih preskušanjih pri otrocih in mladih odraslih z Dravetovim sindromom se je neželeni učinek zmanjšan apetit pojavil pri 34,7 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in pri 7,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo, telesna masa pa se je zmanjšala pri približno 7,4 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri otrocih in odraslih z

Lennox-Gastautovim sindromom se je neželeni učinek zmanjšan apetit pojavil pri 28,8 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in pri 15,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, telesna masa pa se je zmanjšala pri približno 8,1 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 3,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Kaže, da je zmanjšanje apetita in telesne mase odvisno od odmerka. Večina preiskovancev je ob nadaljevanju zdravljenja s fenfluraminom sčasoma znova pridobila telesno maso.

Epileptični status in epileptični napadi (epilepsija, zaporedje epileptičnih napadov, spremembe epileptičnih napadov)

V kliničnih preskušanjih 3. faze Dravetovega sindroma je bila opažena pogostnost epileptičnega statusa 1,5 % v skupini, ki je prejela placebo, in 5,1 % v kombinirani skupini, ki je prejela fenfluramin. V kliničnem preskušanju 3. faze LGS je bila opažena pogostnost epileptičnega statusa 1,0 % v skupini, ki je prejela placebo, in 1,5 % v skupini, ki je prejela fenfluramin. V kliničnih preskušanjih 3. faze Dravetovega sindroma in LGS ni prišlo do prekinitve zdravljenja zaradi epileptičnega statusa.

V nadzorovanih preskušanjih pri bolnikih z Dravetovim sindromom so o epileptičnih napadih poročali manj pogosto pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom (6,9 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (10,6 %). Vendar pa so o epileptičnih napadih, ki so bili ocenjeni kot povezani z raziskovanim zdravilom, pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom, v primerjavi s placebom, in sicer pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V preskušanju LGS so o epileptičnih napadih poročali s podobno pogostnostjo pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom (9,1 %), in bolnikih, ki so prejeli placebo (9,2 %). Vendar pa so o epileptičnih napadih, ki so bili ocenjeni kot povezani z raziskovanim zdravilom, pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s fenfluraminom v primerjavi s placebom, in sicer pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih s fenfluraminom, in 1,0 % bolnikov, ki je prejela placebo.

Povprečno število dni do pojava dogodkov epileptičnih napadov v preskušanju 3. faze LGS po začetku zdravljenja je bilo 44,4 dneva v kombiniranih skupinah, ki so prejemale fenfluramin, in 36,6 dneva v skupini, ki je prejela placebo.

Ehokardiografske ocene varnosti

Bolezen srčnih zaklopov in pljučno arterijsko hipertenzijo so ocenili z ehokardiografijo v kliničnih študijah za Dravetov sindrom in Lennox-Gastautov sindrom. V zaključenih kliničnih študijah za obe indikaciji se pri nobenem bolniku ni pojavila bolezen srčnih zaklopov ali pljučna arterijska hipertenzija. Delež mitralne regurgitacije v sledovih, blage regurgitacije in aortne regurgitacije v sledovih iz združenih dvojno slepih kliničnih študij za DS in LGS je prikazan spodaj. V skladu s smernicami ESC (Evropsko združenje za kardiologijo)/EACTS (Evropsko združenje za srčno-torakalno kirurgijo) so te ugotovitve opredeljene kot nepatološke. Ker so opazili mitralno ali aortno regurgitacijo v sledovih, so rezultati pogosto prehodne narave.

- Mitralna regurgitacija v sledovih:
 - Kombinirana skupina, ki je prejela fenfluramin: 18,6 % (77/414)
 - Placebo: 13,9 % (32/230)
- Blaga mitralna regurgitacija:
 - Kombinirana skupina, ki je prejela fenfluramin: 0,7 % (3/414)
 - Placebo: 0 % (0/230)
- Aortna regurgitacija v sledovih:
 - Kombinirana skupina, ki je prejela fenfluramin: 2,4 % (10/414)
 - Placebo: 0,9 % (2/230)

V obdobju trženja zdravila so pri otroku z Dravetovim sindromom poročali o pljučni arterijski hipertenziji, povezani s fenfluraminom. Bolnik je zdravljenje s fenfluraminom prekinil. Po prekinitvi se je reakcija umirila. V obdobju trženja zdravila so pri otroku z Dravetovim sindromom poročali tudi o bolezni srčnih zaklopov, povezani s fenfluraminom (glejte poglavje 4.4).

Letargija, somnolenca in utrujenost (skupina utrujenost/astenija/slabo počutje/zmanjšane aktivnosti)

V nadzorovanih preskušanjih pri preiskovancih z Dravetovim sindromom so pogosto poročali o letargiji pri 9,7 %, o somnolenci in utrujenosti pa so zelo pogosto poročali pri 13,9 % in 19 % v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom. V nadzorovani študiji z Lennox-Gastautovim

sindromom so o letargiji pogosto poročali pri 4,5 % preiskovancev, zdravljenih s fenfluraminom. O utrujenosti in somnolenci so zelo pogosto poročali pri 16,2 % in 16,2 % preiskovancev. O večini neželenih učinkov, kot so letargija, somnolence in utrujenost/astenija, so poročali v prvih 2 tednih zdravljenja s fenfluraminom in so bili blagi ali zmerni. Prekinitev zdravljenja zaradi letargije, somnolence in utrujenosti/astenije je bila redka in v večini primerov so ti neželeni učinki z nadaljevanjem zdravljenja izzveneli ali se izboljšali. V nadzorovanih preskušanjih pri Dravetovem sindromu je 0,5 % preiskovancev v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, prekinilo zdravljenje zaradi letargije in 1,4 % preiskovancev zaradi somnolence. V študiji LGS 4 je 1,5 % preiskovancev iz skupine, zdravljene s fenfluraminom, prekinilo zdravljenje zaradi somnolence.

Bolezni prebavil

V nadzorovanem preskušanju 3. faze LGS so pri otrocih in mlajših odraslih v 14-tedenskem obdobju titracije in vzdrževanja pogosteje opazili drisko (13,1 %) in bruhanje (10,6 %) v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, kot v skupini, ki je prejela placebo (4,1 % in 6,1 %). V študiji 4 je bil povprečni čas do pojava driske v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, 25,4 dneva, v primerjavi s 46,0 dneva v skupini, ki je prejela placebo, medtem ko je bil povprečni čas do pojava bruhanja v kombiniranih skupinah, zdravljenih s fenfluraminom, 36,7 dneva, v primerjavi s 38,2 dneva v skupini, ki je prejela placebo.

V nadzorovanem preskušanju LGS so v odprtem preskušanju opazili drisko in zaprtost pogosteje v skupinah z večjim odmerkom. Povprečni čas do pojava driske je bil 215,7 dneva, 95,2 dneva in 79,6 dneva v skupinah s povprečnim dnevnim odmerkom $> 0 - < 0,4$ mg/kg/dan, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/dan in $\geq 0,6$ mg/kg/dan, povprečni čas do pojava zaprtosti pa je bil 113,0 dneva, 173,7 dneva in 140,1 dneva v skupinah s povprečnim dnevnim odmerkom $> 0 - < 0,4$ mg/kg/dan, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/dan in $\geq 0,6$ mg/kg/dan.

Vsi poročani dogodki driske in zaprtosti so bili blagi ali zmerni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so le o omejenih podatkih glede kliničnih učinkov in obravnave prevelikega odmerjanja fenfluramina. Pri odmerkih fenfluramina, ki so bili precej večji kot v programu kliničnih preskušanj, so poročali o agitaciji, zaspanosti, zmedenosti, vročinskih oblivih, tremorju (oziroma tresenju), zvišani telesni temperaturi, znojenju, bolečinah v trebuhu, hiperventiliranju in razširjenih neodzivnih zenicah.

Skrbno je treba spremljati vitalne funkcije in v primeru konvulzij, aritmij ali težav z dihanjem uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki; Oznaka ATC: N03AX26.

Mehanizem delovanja

Fenfluramin je učinkovina za sproščanje serotonina, ki s sproščanjem serotonina stimulira več podvrst receptorjev 5-HT. Fenfluramin lahko zmanjša epileptične napade tako, da deluje kot agonist na določene serotoninske receptorje v možganih, vključno z receptorji 5-HT1D, 5-HT2A in 5-HT2C, ter

z delovanjem na receptor sigma-1. Natančen način delovanja fenfluramina pri Dravetovem in Lennox-Gastautovem sindromu ni znan.

Klinična učinkovitost

Dravetov sindrom

Otroci in mladi odrasli z Dravetovim sindromom

Učinkovitost fenfluramina pri otrocih in mlajših odraslih z Dravetovim sindromom so ocenili v treh randomiziranih, multicentričnih, s placebom nadzorovanih študijah (1501, 1502, 1504).

Študija 1 (n = 119) in študija 3 (n = 143) sta prospektivni, združeni analizi prvih 119 vključenih bolnikov (študija 1) in preostalih naknadno vključenih 143 bolnikov (študija 3) iz 2 identičnih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij, ZX008-1501 in ZX008-1502. Študija 1501 in študija 1502 sta bili izvedeni vzporedno, njuna zasnova pa je bila enaka: bili sta multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami in tremi kraki, sestavljeni iz 6-tedenskega izhodiščnega obdobja, ki sta mu sledila 2-tedensko obdobje titracije in 12-tedensko vzdrževalno obdobje, skupaj 14 tednov zdravljenja. Bolniki, ki sočasno jemljejo stiripentol, niso bili vključeni v te študije. Primerni bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1 na enega od dveh odmerkov fenfluramina (0,7 mg/kg/dan ali 0,2 mg/kg/dan, največ 26 mg/dan) ali placebo. Povprečna starost (standardni odklon) vključenih bolnikov je bila 9,0 (4,7) leta v študiji 1 ter 9,3 (4,7) leta v študiji 3, z razponom od 2 do 18 let. Večina bolnikov je bila starih ≥ 6 let (73,9 % v študiji 1 in 74,6 % v študiji 3). Vsi vključeni bolniki so imeli nezadostno urejeno epilepsijo, kljub zdravljenju z vsaj enim antiepileptičnim zdravilom, z ali brez stimulacije vagusnega živca in/ali s ketogeno dieto ali brez nje. Najpogosteje uporabljena sočasna antiepileptična zdravila (≥ 25 % skupno) so bila valproat, klobazam, topiramat in levetiracetam.

Preglednica 4: Dravetov sindrom: Rezultati primarnih in izbranih sekundarnih ciljev učinkovitosti v študiji 1 in študiji 3 med vzdrževalnim obdobjem

	Študija 1			Študija 3		
	Placebo	Fenflurami n 0,2 mg/kg/ dan	Fenflurami n 0,7 mg/kg/ dan	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan
Pogostnost konvulzij med vzdrževalnim obdobjem						
Pogostnost konvulzij v izhodišču, N, mediana (na 28 dni) (min., maks.)	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1464,0)	48 13,0 (2,7; 2700,7)
Pogostnost konvulzij na koncu vzdrževalnega obdobja, N, mediana (min., maks.)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)
Zmanjšanje povprečne mesečne pogostnosti konvulzij, prilagojeno za izhodišče, v primerjavi s placebom	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001

	Študija 1			Študija 3		
	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/ dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg/ dan	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan
% zmanjšanja konvulzij med vzdrževalnim obdobjem						
Število (%) bolnikov z ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES ¹ = 33,3 % RR ² : 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	3 (6,3 %)	21 (45,7 %) ES = 37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) ES = 60,4 % RR: 8,25
Število (%) bolnikov z ≥ 75 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) ES = 15,4 % RR: 4,70	23 (47,9 %) ES = 43,7 % RR: 11,50
Število (%) bolnikov z ≥ 100 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Najdaljši interval brez epileptičnih napadov med titracijo + med vzdrževalnim obdobjem						
Najdaljši interval brez epileptičnih napadov (mediana)	9,5 dneva	15,0 dneva p = 0,035	25,0 dneva p < 0,001	10,0 dneva	18,5 dneva p = 0,0002	30 dni p < 0,0001

¹ Velikost učinka (ES) (razlika v tveganju) izračunana kot delež pri aktivnem zdravlilu glede na placebo; ² RR: relativno tveganje.

*Vključenih je bilo 49 bolnikov in 148 jih je prejelo zdravljenje

Študija 2 (predhodno znana kot 1504) (N = 87) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z vzporednima skupinama in dvema krakoma, sestavljena iz 6-tedenskega izhodišnega obdobja, ki sta mu sledila 3-tedensko obdobje titracije in 12-tedensko vzdrževalno obdobje, skupaj 15 tednov zdravljenja. Primerni bolniki so bili v razmerju 1 : 1 randomizirani na fenfluramin 0,4 mg/kg/dan (največ 17 mg/dan) ali placebo, ki so ju dodali svojemu stabilnemu standardnemu režimu s stiripentolom (plus klobazam in/ali valproat) in morda drugim antiepileptičnim zdravilom. Povprečna starost (standardni odklon) bolnikov, vključenih v študijo 2, je bila 9,1 (4,80) leta, z razponom od 2 do 19 let. Večina bolnikov je bila stara ≥ 6 let (72,4 %), manjšina pa < 6 let (27,6 %), večina je bila moškega spola (57,5 %) in, kjer so poročali, belopolta (59,8 %). Vsi vključeni preiskovanci so imeli nezadostno urejeno epilepsijo z vsaj enim antiepileptičnim zdravilom, ki je vključeval stiripentol, z ali brez stimulacije vagusnega živca in/ali s ketogeno dieto ali brez nje. Mediana izhodiščne pogostnosti konvulzij na 28 dni je bila 10,7 v skupini s placebom in 14,0 v skupini z odmerkom 0,4 mg/kg/dan fenfluramina.

Preglednica 5: Dravetov sindrom: Rezultati primarnih in izbranih sekundarnih ciljev učinkovitosti v študiji 2 (predhodno znana kot ZX008-1504) med vzdrževalnim obdobjem

	Študija 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
Pogostnost konvulzij med vzdrževalnim obdobjem		
N Izhodišče	44	43
Mediana (min., maks.)	10,7	14,3

	Študija 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
N Na koncu vzdrževalnega obdobja	44	42
Mediana (min., maks.)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
Zmanjšanje povprečne mesečne pogostnosti konvulzij, prilagojeno za izhodišče, v primerjavi s placebom	-	54,9 % p < 0,001
% zmanjšanja konvulzij med vzdrževalnim obdobjem		
Število (%) bolnikov z ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES ¹ = 45,7 RR ² : 6,02
Število (%) bolnikov z ≥ 75 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
Število (%) bolnikov z ≥ 100 -odstotnim zmanjšanjem števila mesečnih konvulzij – sprememba od izhodišča	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Najdaljši interval brez epileptičnih napadov med titracijo + med vzdrževalnim obdobjem		
Najdaljši interval brez epileptičnih napadov (mediana)	13,0 dneva	22,0 dneva p = 0,004

¹ Velikost učinka (ES) (razlika v tveganju) izračunana kot delež pri aktivnem zdravlilu glede na placebo; ² RR: relativno tveganje.

Odrasli

Populacija z Dravetovim sindromom v študiji 1, študiji 2 in študiji 3 je bila sestavljena večinoma iz pediatričnih bolnikov in je vključevala samo 11 odraslih bolnikov, starih 18–19 let (3,2 %), zato so bili v populaciji z odraslimi bolniki z Dravetovim sindromom pridobljeni samo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti.

Podatki iz odprte študije

Bolniki z Dravetovim sindromom, ki so sodelovali v študiji 1, študiji 2 in študiji 3, so lahko sodelovali v odprti podaljšani študiji (študija 5). Primarni cilj odprte podaljšane (OLE - open-label extension) študije je bil določiti dolgoročno varnost fenfluramina v odmerkih od 0,2 do 0,7 mg/kg/dan, pri čemer je bilo odmerik fenfluramina mogoče titrirati in tako optimizirati zdravljenje. O podatkih so poročali za 374 bolnikov, ki so sodelovali v odprti študiji in so prejeli fenfluramin do 3 leta (mediana obdobja zdravljenja: 824 dni; razpon: 7–1280). V celotnem obdobju zdravljenja z OLE je bila ugotovljena mediana odstotne spremembe pogostnosti konvulzij (CSF - convulsive seizure frequency) glede na izhodišče -66,81 % (p < 0,001). Od 375 udeležencev študije jih je študijo prekinilo 12,8 % zaradi pomanjkanja učinkovitosti, 2,9 % zaradi neželenih učinkov in 5,3 % na zahtevo zdravnika ali družine.

Lennox-Gastautov sindrom

Otroci in odrasli z Lennox-Gastautovim sindromom

Učinkovitost fenfluramina za zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z Lennox-Gastautovim sindromom, pri bolnikih, starih od 2 do 35 let, je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija 4, 1. del). 1. del vključuje 2 neodvisno analizirani kohorti, kohorto A in kohorto B. Kohorta A je kohorta primarne analize in vključuje preiskovance iz Severne Amerike, Evrope in Avstralije, kohorta B pa vključuje preiskovance iz Japonske.

Študija 4, 1. del, kohorta A

V študiji 4, 1. del, kohorta A, so odmerka 0,7 mg/kg/dan (N = 87) in 0,2 mg/kg/dan (N = 89) (do največjega odmerka 26 mg na dan) fenfluramina primerjali s placebom (N = 87). Bolniki so imeli

diagnozo Lennox-Gastautov sindrom in so imeli nezadostno urejeno epilepsijo z vsaj enim antiepileptičnim zdravilom, z ali brez stimulacije vegalnega živca in/ali ketogene diete. Študija je imela 4-tedensko izhodiščno obdobje, med katerim so morali bolniki med stabilnim zdravljenjem z antiepileptičnimi zdravili imeti najmanj 8 atoničnih epileptičnih napadov. Atonični epileptični napadi so vključevali generalizirane tonično-klonične, sekundarno generalizirane tonično-klonične, tonične, atonične ali tonično-tonične napade, za katere je bilo potrjeno, da povzročajo atonični epileptični napad. Izhodiščnemu obdobju je sledila randomizacija v 2-tedensko titracijsko obdobje in nadaljnje 12-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem je odmerek fenfluramina ostal stabilen.

V študiji 4, 1. del je 1,99 % bolnikov jemalo med 1 in 4 sočasna antiepileptična zdravila. Najpogosteje uporabljana sočasna antiepileptična zdravila (pri vsaj 25 % bolnikov) so bili klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) in valproat (55,9 %).

Primarni cilj učinkovitosti v študiji 4, 1. del je bil odstotek spremembe od izhodišča v pogostnosti atoničnih epileptičnih napadov na 28 dni v kombiniranem 14-tedenskem obdobju titracije in vzdrževanja (tj. obdobje zdravljenja) v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so dosegli $\geq 50\%$ zmanjšanje pogostnosti atoničnih epileptičnih napadov od izhodišča na 28 dni za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, in delež bolnikov, pri katerih je prišlo do izboljšanja (minimalno, veliko ali zelo veliko izboljšanje) po lestvici kliničnega globalnega vtisa o izboljšanju (CGI-I - Clinical Global Impression $\square$ Improvement), kot ga je ocenil glavni raziskovalec za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

V študiji 4, 1. del je bila mediana odstotne spremembe od izhodišča (znižanje) pogostnosti atoničnih epileptičnih napadov na 28 dni pomembno večja za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (preglednica 6). Zmanjšanje atoničnih epileptičnih napadov so opazili v 2 tednih po začetku zdravljenja s fenfluraminom, učinek pa je ostal dosleden v 14-tedenskem obdobju zdravljenja.

Med preiskovanci ≥ 124 atoničnimi epileptičnimi napadi na 28 dni v izhodiščnem obdobju je bilo zmanjšanje DSF $-19,98\%$, $-7,37\%$, $-11,21\%$ pri preiskovancih v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan, 0,2 mg/kg/dan fenfluramina in skupini, ki je prejela placebo.

Preglednica 6: Lennox-Gastautov sindrom: Študija 4, 1. del, kohorta A, primarni in izbrani sekundarni cilji med vzdrževalnim obdobjem

	Študija 4, 1. del, kohorta A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0.7 mg/kg/dan (N = 87)
Odstotek spremembe od BL v DSF med M		
Povzetek statistike DSF ^a		
Mediana v BL	53,0	82,0
Mediana med M	47,33	55,73
Mediana odstotne spremembe od BL med M	-7,28	-27,16
Neparametrični model ^b		
p-vrednost za primerjavo s placebom	–	0,0018
Ocena HL za mediano razliko (A – P)		
Ocena (stand. nap.)	–	-20 (5,795)
95-% IZ	–	-31,61, -8,89
Odstotek bolnikov $\geq 50\%$ zmanjšanjem od BL v DSF (50-% stopnja odziva) med M		
$\geq 50\%$ zmanjšanje DSF	11 (12,6)	27 (31,4)
p-vrednost za primerjavo s placebom ^c		0,0044
Odstotek bolnikov z izboljšanjem^d v oceni raziskovalca CGI-I na koncu M		
Udeleženci z rezultatom 1, 2 ali 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-vrednost v primerjavi s placebom ^e		0,0567

ANCOVA = analiza kovariance, A – P = aktivna skupina – placebo skupina; BL = izhodiščno obdobje; CGI-I = klinični globalni vtis o izboljšanju; IZ = interval zaupanja; DSF = pogostnost atoničnih epileptičnih napadov na 28 dni; HL = Hodges-Lehman; stand. nap. = standardna napaka; T + M = titracijsko in vzdrževalno obdobje

- a Vrednosti BL, T + M in odstotne spremembe od BL v M za pogostnost epileptičnih napadov na 28 dni so prisotni v izvorni velikosti.
- b Rezultati temeljijo na neparametričnem modelu ANCOVA s skupino zdravljenje skupine (3 nivoji) in stratumom telesne mase ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) kot dejavniki, razred pogostnosti epileptičnih napadov v BL je kovariat, razred odstotka spremembe od BL v pogostnosti epileptičnih napadov med zdravljenjem (M) pa je odziv
- c Na osnovi logističnega regresijskega modela, ki je vključeval kategorično spremenljivko odziva (dosežen odstotek zmanjšanja točk, da ali ne), telesno maso ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) in izhodiščno DSF kot kovariat
- d Minimalno, veliko ali zelo veliko izboljšanje
- e Na podlagi Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, v katerem se primerja aktivno zdravljenje s placebom po prilagoditvi za stratum telesne mase

Mediana odstotnega zmanjšanja pogostnosti atoničnih napadov na 28 dni od izhodišča za nižji odmerek fenfluramina (0,2 mg/kg/dan) med vzdrževalnim obdobjem ni dosegla statistične pomembnosti v primerjavi s placebom (mediana sprememba med skupino bolnikov, ki je prejela odmerek 0,2 mg/kg/dan in skupino, ki je prejela placebo, v odstotkih spremembe od izhodišča med vzdrževalnim obdobjem je bila $-11,48$ [95-% IZ $-26,61$, $3,31$]).

Vrsta epileptičnega napada z največjo mediano odstotne spremembe od izhodišča za skupino, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, so bili generalizirani tonično-klonični napadi ($-45,7$ % v skupini, ki je prejela 0,7 mg/kg/dan fenfluramina [$n = 38$], v primerjavi s $3,7$ % v skupini, ki je prejela placebo [$n = 38$]).

Študija 4, 1. del, kohorta B

V tej študiji so primerjali odmerek 0,7 mg/kg/dan ($N = 11$) in 0,2 mg/kg/dan ($N = 11$) (do največjega dnevnega odmerka 26 mg) fenfluramina s placebom ($N=11$).

Primarni končni cilj študije je bil zaradi majhnosti kohorte B ocenjen samo na podlagi podatkov iz 1. dela kohorte A.

Rezultati kohorte B podpirajo klinično učinkovitost fenfluramina, o kateri so poročali za kohorto A, za dodatno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z LGS pri japonskih preiskovancih.

Preglednica 7: Lennox-Gastautov sindrom: Študija 4, 1. del, kohorta B, primarni in izbrani sekundarni cilji med vzdrževalnim obdobjem

	Študija 4, 1. del, kohorta B	
	Placebo ($N = 11$)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan ($N = 11$)
Primarni cilj: Odstotek spremembe od BL v DSF med M		
Povzetek statistike DSF ^a		
Mediana v BL	53,00	58,00
Mediana med M	51,90	31,86
Mediana odstotne spremembe od BL med M	-18,18	-45,07
Ocena HL za mediano razliko (A – P)		
Ocena (stand. nap.)	–	-25,54 (17,000)
95-odstotni IZ	–	-57,57; 9,07
Ključni sekundarni cilji: odstotek bolnikov z ≥ 50-odstotnim zmanjšanjem od BL v DSF (50-odstotna stopnja odziva) med M		
≥ 50 -odstotno zmanjšanje DSF	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)

ANCOVA = analiza kovariance, A – P = aktivna skupina – placebo skupina; BL = izhodiščno obdobje; IZ = interval zaupanja; DSF = pogostnost atoničnih epileptičnih napadov na 28 dni; HL = Hodges-Lehman; stand. nap. = standardna napaka; M = vzdrževalno obdobje

- a Vrednosti BL, M in odstotne spremembe od BL med M za pogostnost epileptičnih napadov na 28 dni so prisotni v izvorni velikosti.

Podatki iz odprte študije

Bolniki z Lennox-Gastautovim sindromom, ki so zaključili študijo 4 (ZX008-1601), 1. del, so lahko sodelovali v 2. delu, odprti, 52-tedenski podaljšani študiji s prilagodljivim odmerkom. Primarni cilj študije 4, 2. del je bil oceniti dolgoročno varnost in prenašanje fenfluramina v odmerkih od 0,2 mg/kg/dan do 0,7 mg/kg/dan. 279 bolnikov, vključenih v odprto podaljšano študijo, je 1 mesec

prejemalo 0,2 mg/kg/dan fenfluramina, nato pa so odmere titrirali za optimizacijo zdravljenja. Podatki o varnosti iz odprte faze študije 4 so skladni z znanim varnostnim profilom fenfluramina.

Med 177 preiskovanci z LGS, ki so jih zdravili s fenfluraminom ≥ 12 mesecev, je 24,3 % prejemalo povprečni dnevni odmerek fenfluramina > 0 do $< 0,4$ mg/kg/dan, 45,2 % je prejemalo povprečni dnevni odmerek fenfluramina od 0,4 do $< 0,6$ mg/kg/dan in 30,5 % je prejemalo povprečni dnevni odmerek fenfluramina $\geq 0,6$ mg/kg/dan.

Najpogostejši razlog za prekinitve v odprti podaljšani študiji je bilo pomanjkanje učinkovitosti (58 [20,8 %]), neželeni dogodek (15 [5,4 %]) in prekinitve, ki jo je zahteval preiskovanec (17 [6,1 %]).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Fintepla za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri Dravetovem sindromu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika

Farmakokinetiko fenfluramina in norfenfluramina so preučevali pri zdravih preiskovancih, pediatričnih bolnikih z Dravetovim sindromom in pediatričnih in odraslih bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom.

Absorpcija

Fenfluramin ima čas do največje koncentracije v plazmi (T_{maks}) v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 3 do 5 ur. Absolutna biološka razpoložljivost fenfluramina je približno 68–83 %. Hrana ni vplivala na farmakokinetiko fenfluramina ali norfenfluramina.

Kar zadeva fenfluramin, pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku pride do C_{max} po ~3 h in znaša 28,6 ng/ml po odmerku 0,35 mg/kg fenfluramina in 59,3 ng/ml po odmerku 0,7 mg/kg fenfluramina. AUC_{inf} znaša 673 ng $\times$ h/ml po odmerku 0,35 mg/kg in 1.660 ng $\times$ h/ml po odmerku 0,7 mg/kg. Kar zadeva norfenfluramin, pri zdravih prostovoljcih po enkratnem peroralnem odmerku pride do C_{max} po ~12 h in znaša 11,7 ng/ml po odmerku 0,35 mg/kg in 16,1 ng/ml po odmerku 0,7 mg/kg. AUC_{inf} znaša 798 ng $\times$ h/ml po odmerku 0,35 mg/kg in ~800 ng $\times$ h/ml po odmerku 0,7 mg/kg. Kaže, da sta C_{max} in AUC_{inf} fenfluramina pri zdravih prostovoljcih v razponu odmerkov od 0,35 do 0,7 mg/kg sorazmerna z odmerkom. C_{max} in AUC_{inf} norfenfluramina pri zdravih prostovoljcih v razponu odmerkov od 0,35 do 0,7 mg/kg sta manj kot sorazmerna z odmerkom. Povečanje AUC_{inf} je bilo pri odmerku 0,7 mg/kg v primerjavi z odmerkom 0,35 mg/kg 0,5-kratno. Povečanje C_{max} je bilo pri odmerku 0,7 mg/kg v primerjavi z odmerkom 0,35 mg/kg 0,7-kratno.

Pri pediatričnih bolnikih z Dravetovim sindromom je bila po odmerjanju 0,2 mg/kg/dan fenfluramina dvakrat na dan izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-24}) fenfluraminu 371 ng*h/ml in norfenfluraminu 222 ng*h/ml. Pri pediatričnih bolnikih je bila po odmerjanju 0,7 mg/kg/dan fenfluramina dvakrat na dan z največ 26 mg/dan izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-24}) fenfluraminu 1 400 ng*h/ml in norfenfluraminu 869 ng*h/ml. $C_{max,ss}$ za fenfluramina je znašal 68,6 ng/ml in za norfenfluramin 37,8 ng/ml. Ob sočasnem dajanju stiripentola AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 1 030 ng*h/ml za fenfluramin in 139 ng*h/ml za norfenfluramin po odmerku 0,2 mg/kg/dan dvakrat na dan; AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 3 240 ng*h/ml za fenfluramin in 364 ng*h/ml za norfenfluramin po odmerku 0,35 mg/kg/dan dvakrat na dan.

Pri pediatričnih in odraslih bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom, ki prejemajo fenfluramin v odmerku 0,7 mg/kg/dan dvakrat na dan do skupnega dnevnega odmerka 26 mg fenfluramina, je

sistemska izpostavljenost fenfluramina v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{\max}$ in AUC_{0-24h}) v povprečju nekoliko nižja, vendar se ne obravnava kot pomembno drugačna od tiste pri bolnikih z Dravetovim sindromom.

Razpolovna doba fenfluramina in norfenfluramina v plazmi kaže, da se približno 94 % stanja dinamičnega ravnovesja doseže v približno 4 dneh za fenfluramin in 5 dneh za norfenfluramin (4 razpolovne dobe). Pri zdravih preiskovancih je bilo razmerje kopičenja $C_{\max}$ 3,7-krat pri fenfluraminu in 6,4-krat pri norfenfluraminu, razmerje kopičenja AUC_{0-24} pa 2,6-krat pri fenfluraminu in 3,7-krat pri norfenfluraminu.

Porazdelitev

Fenfluramin se v 50 % veže na človeške beljakovine v plazmi *in vitro*, vezava pa je neodvisna od koncentracij fenfluramina. Geometrična sredina (% KV) volumna porazdelitve (V_z/F) fenfluramina znaša 11,9 (16,5 %) l/kg po peroralni uporabi fenfluramina pri zdravih preiskovancih.

Biotransformacija

Več kot 75 % fenfluramina se pred izločanjem presnovi v norfenfluramin, predvsem s CYP1A2, CYP2B6 in CYP2D6. Norfenfluramin se nato deaminira in oksidira ter tvori neaktivne presnovke. Obseg prisotnosti teh neaktivnih presnovkov v plazmi in urinu je neznan. Sodelovanje encimov, ki niso CYP (npr. UGT), pri presnovi norfenfluramina ni znano, vendar podatki iz literature kažejo, da se norfenfluramin v precejšnji meri lahko glukuronidira.

Prenašalci

Fenfluramin in norfenfluramin *in vitro* nista bila substrata P-glikoproteina, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2-K.

Izločanje

Večina peroralno uporabljenega odmerka fenfluramina (> 90 %) se izloči z urinom, večinoma v obliki presnovka; manj kot 5 % so ga našli v blatu. Po peroralni uporabi fenfluramina pri zdravih preiskovancih znaša geometrična sredina (% KV) očistka (CL/F) fenfluramina 6,9 l/h (29 %), razpolovna doba pa 20 ur. Razpolovna doba izločanja norfenfluramina je ~ 30 h.

Posebne populacije

Genetski polimorfizmi

Vpliva genotipa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4 na farmakokinetiko fenfluramina ali norfenfluramina niso opazili.

Okvara ledvic

Izločanje preko ledvic je glavna pot izločanja fenfluramina, pri čemer se več kot 90 % uporabljenega odmerka izloči z urinom v obliki izhodne spojine ali presnovkov. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina pri osebah s hudo okvaro ledvic (določeno s spremembo prehrane pri ledvični bolezni, ocenjena hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m²) in ustreznih zdravih prostovoljcih, sta se $C_{\max}$ in AUC_{0-t} fenfluramina pri hudi okvari ledvic povečali za 20 % oziroma 87 %. To povečanje izpostavljenosti fenfluraminu ni klinično pomembno. Pri osebah s hudo okvaro ledvic so opazili majhne in nepomembne spremembe AUC_{0-t} in $C_{\max}$ norfenfluramina. Ni priporočil glede prilagajanja odmerka zdravila Fintepla pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, vendar pa je mogoče razmisliti o počasnejši titraciji. Če se pojavijo neželeni učinki, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Okvara jeter

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko enkratnega odmerka 0,35 mg/kg fenfluramina pri osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (razredi A, B oziroma C po Child-Pughu), se je AUC_{0-t}

fenfluramina pri osebah z blago okvaro jeter povečala za 95 %, pri osebah z zmerno okvaro jeter za 113 % in pri osebah s hudo okvaro jeter za 185 % v primerjavi s primerljivimi osebami z normalnim delovanjem jeter. Povečanje $C_{\max}$ fenfluramina je pri okvari jeter znašalo od 19 % do 29 %. Sistemska izpostavljenost norfenfluraminu se je pri osebah z okvaro jeter bodisi rahlo povečala za do 18 % (AUC_{0-t}) bodisi zmanjšala za do 45 % ($C_{\max}$). Pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro jeter se je povprečna razpolovna doba izločanja fenfluramina iz plazme podaljšala na 34,5 ure, 41,1 ure oziroma 54,6 ure v primerjavi z 22,8 ure pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Ustrezna povprečna razpolovna doba izločanja norfenfluramina iz plazme je bila 54,0 ure, 72,5 ure oziroma 69,0 ure v primerjavi s 30,2 ure pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Razlike v izpostavljenosti pri blagi in zmerni okvari jeter ne veljajo za klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba odmerek fenfluramina zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Retrospektivna analiza izpostavljenosti fenfluraminu in norfenfluraminu v stanju dinamičnega ravnovesja v študiji 2, kohorta 2 ($n = 12$), ni pokazala klinično pomembnih sprememb v odsotnosti ali prisotnosti stabilnih odmerkov stiripentola pri bolnikih z Dravetovim sindromom v preskušanjih 3. faze, ki so bili kategorizirani z blago okvaro jeter, v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem jeter (AST/ALT in $BILI \leq ULN$).

Fenfluramina ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter, ki se zdravijo s stiripentolom.

Telesna masa

Vrednosti očistka zdravila in farmakokinetične izpostavljenosti fenfluraminu in norfenfluraminu so skladne v širokem razponu ITM (od 12,3 do 35 kg/m²).

Spol

Farmakokinetika fenfluramina in norfenfluramina je bila pri moških in ženskah skladna.

Rasa

Ocena je bila omejena zaradi majhne velikosti vzorca nebelopoltih preiskovancev, zato ni mogoče izpeljati zaključka o učinku rase na farmakokinetiko. Genetski polimorfizmi encimov, ki presnavljajo fenfluramin, so med rasami podobni, razlikujejo se samo po pogostnosti. Tudi če se povprečna izpostavljenost med rasami nekoliko razlikuje, je razpon izpostavljenosti po pričakovanjih podoben.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji laktacije so podgane peroralno prejemale radioaktivno označen deksfenfluramin v odmerku 1,2 mg/kg, vzorce plazme in mleka pa so jemali v 24 urah po odmerku. V mleku so po 2 urah po odmerjanju našli deksfenfluramin in nordeksfenfluramin, vrednosti pa so v 24 urah upadale. Po 24 urah deksfenfluramina v mleku niso našli. Nordeksfenfluramin je bil po 24 urah v mleku prisoten v majhnih količinah. Razmerje radioaktivnosti v mleku glede na plazmo je bilo 9 ± 2 po 2 urah in 5 ± 1 po 24 urah. Na podlagi primerjave telesne mase je enakovredni odmerek pri človeku (0,2 mg/kg deksfenfluramina) manjši kot največji priporočeni odmerek fenfluramina za ljudi.

Razmnoževanje in razvoj

Fenfluramin in norfenfluramin sta prešla skozi placento pri brejih podganah in kuncih. Izpostavljenosti v plazmi pri plodih podgan so bile večje kot pri materah, izpostavljenosti v plazmi pri kuncih pa so bile pri materah in plodih primerljive; učinki pri človeških plodih niso znani.

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah je prišlo do zmanjšanja telesne mase ploda in povečanja pojavnosti zunanjih malformacij in skeletnih malformacij pri velikem odmerku in v povezavi s toksičnostjo za mater. Odmerek, pri katerem ni bilo opaženih nepravilnosti pri plodu, je bil povezan z izpostavljenostmi v plazmi (AUC), vsaj petkrat večjimi od izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku fenfluramina za ljudi.

V študiji embriofetalnega razvoja pri kuncih niso bile ugotovljene nobene zunanje, visceralne ali skeletne malformacije ali spremembe, povezane s fenfluraminom, vendar je bilo pri vseh odmerkih opaženo povečano število poimplantacijskih izgub, ki je bilo sekundarno posledica toksičnosti fenfluramina za mater (izguba telesne mase in zmanjšana poraba hrane). Opazili so še dodatne klinične znake – razširjene zenice, povečano hitrost dihanja in tremorje. Izpostavljenostmi v plazmi (AUC) pri kuncih so bile nižje od izpostavljenostih pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku fenfluramina za ljudi.

V pred- in postnatalnih študijah pri podganah je bila toksičnost za mater povezana s povečanjem mrtvorodenosti pri večjem odmerku. Odmerek, pri katerem ni bilo neželenih učinkov na generaciji F₀ in F₁, je bil povezan z izpostavljenostmi v plazmi (AUC), petkrat večjimi od izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku fenfluramina za ljudi. V prvi generaciji potomcev ni bilo učinkov na splošno reproduktivno funkcijo.

Fenfluramin ni vplival na moško plodnost pri podganah. Pri samicah podgan so pri odmerkih toksičnih za mater opazili znižanje indeksa plodnosti (ki je opredeljen kot delež parjenj, ki privede do brejosti), kar je bilo povezano z zmanjšanjem rumenih telesc, pomembno manjšim številom mest implantacije in višjim odstotkom pred- in poimplantacijskih izgub. Vplivov na stopnjo plodnosti niso opazili pri plazemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile približno enake tistim pri ljudeh ob največjem priporočenem terapevtskem odmerku fenfluramina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
sukraloza (E 955)
hidroksietilceluloza (E 1525)natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
natrijev hidrogenfosfat (E 339)
prašek z aromo češnje:
arabski gumi (E 414)
glukoza (koruzna)
etilbenzoat
naravni aromatični pripravki
naravne aromatične snovi
aromatične snovi
maltodekstrin (koruza)
žveplov dioksid (E 220)
kalijev citrat (E 332)
citronska kislina monohidrat (E 330)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju

To zdravilo morate porabiti v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Fintepla je na voljo v beli plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko in zaščito pred poseganjem v zdravilo, zapakirani v škatli, z vtisnim nastavkom iz polietilena nizke gostote (LDPE) in brizgami za peroralno dajanje iz LDPE/polistirena in LDPE/HDPE. Za odmerjanje predpisanega odmerka je treba uporabiti priloženo brizgo za peroralno dajanje.

Oblike:

Plastenka, ki vsebuje 60 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 120 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 250 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Plastenka, ki vsebuje 360 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Vstavljanje nastavka za plastenko:

Ob prvem odprtju plastenke je treba vanjo potisniti nastavek za plastenko.

Umijte in posušite si roke.

Odstranite ovojnino nastavka za plastenko.

Plastenko postavite na ravno, trdno površino.

Plastenko odprite.

Plastenko čvrsto primite.

Nastavek za plastenko poravnajte z odprtim vrhom plastenke.

Nastavek z dlanjo potisnite v plastenko.

Nastavek mora biti poravnan z vrhom plastenke.

Nastavka za plastenko ne odstranjujte po vsaki uporabi.

Pokrovček plastenke lahko privijete na plastenko z nameščenim nastavkom.

Čiščenje brizge:

Bat ločite od brizge in oba dela sperite. Ne uporabljajte detergenta za čiščenje brizge in bata.
Brizgo za peroralno dajanje po vsaki uporabi sperite s hladno vodo in pustite, da se posuši na zraku.
Sperite notranjost brizge in bat.
Brizge in bata ne perite v pomivalnem stroju.
Brizgo lahko očistite tako, da vanjo z batom večkrat potegnete hladno vodo in jo potisnete ven.
Brizga in bat morata biti pred naslednjo uporabo popolnoma suha.

Sonde za hranjenje

Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo z večino sond za enteralno hranjenje.
Za spiranje sonde za hranjenje napolnite brizgo, ki jo uporabljate za odmerjanje, z vodo in sperite sondo. To naredite 3-krat.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. december 2020
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije zadevnega zdravila.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Fintepla na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega gradiva in programa nadzorovanega dostopa, vključno s sredstvi obveščanja, načrtom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se v vsaki državi članici, kjer se trži zdravilo Fintepla, izvaja **program nadzorovanega dostopa**, da se prepreči neodobrena uporaba za obvladovanje telesne mase pri debelih bolnikih, saj je razmerje med koristmi in tveganji v tej populaciji znano negativno.

Poleg tega je treba program nadzorovanega dostopa izvajati za potrditev, da so zdravniki, pooblaščen za predpisovanje zdravila, seznanjeni s potrebo po rednem spremljanju srčne funkcije pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Fintepla, zaradi pomembnih ugotovljenih tveganj za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vseh državah članicah, kjer se trži zdravilo Fintepla, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo predpisovali, poznajo program nadzorovanega dostopa in prejmejo paket izobraževalnih gradiv, sestavljen iz:

- povzetka glavnih značilnosti zdravila,
- vodnika za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce (**vodnik za zdravstvene delavce**) mora obravnavati naslednja tveganja:

- bolezen srčnih zaklopk,
- pljučno arterijsko hipertenzijo,
- neodobreno uporabo za obvladovanje telesne mase.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Kratke informacije o zgodovinskem ozadju fenfluramina in njegovem umiku s trga zaradi tveganja za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo.
- Na podlagi izkušenj iz obdobja trženja zdravila z odmerki, ki se uporabljajo za zdravljenje Dravetovega sindroma in Lennox-Gastautovega sindroma, so bili ugotovljeni primeri bolezni srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije.
- Poudarek na tem, da je treba strogo upoštevati trenutno odobreno indikacijo, zato je dostop nadzorovan, pred prepisovanjem pa imajo zdravniki na voljo ustrezne informacije.
- Obveščanje zdravnikov o pogojih nadzorovanega dostopa za zdravilo Fintepla (dogovorjenih na nacionalni ravni).
- Navodila za prepoznavanje, spremljanje in/ali ustrezno obravnavo bolezni srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije, povezanih z uporabo fenfluramina.
- Nasvet za spodbujanje bolnikov/skrbnikov k vključitvi v register fenfluramina za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti.

Izobraževalno gradivo za bolnike in/ali skrbnike mora obravnavati naslednja ugotovljena tveganja:

- bolezen srčnih zaklopk,
- pljučno arterijsko hipertenzijo.

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Informacije o pomenu rednega spremljanja srčne funkcije (z ehokardiografijo).
- Izobraževanje o prepoznavanju in ustrezni obravnavi bolezni srčnih zaklopk in pljučne arterijske hipertenzije, povezanih z uporabo fenfluramina.
- Spodbujanje k vključitvi v register fenfluramina za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Register zdravila Fintepla o dolgoročni varnosti Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo vzpostavil opazovalni register za zagotavljanje podatkov o dolgoročni varnosti fenfluramina v rutinski praksi, s poudarkom na opredelitvi in kvantifikaciji pomembnih ugotovljenih tveganj za bolezen srčnih zaklopk in pljučno arterijsko hipertenzijo (primarni cilj) ter zastoj rasti (sekundarni cilj). Poleg tega bodo podatki o pogostnosti ehokardiografskega spremljanja prispevali k oceni učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj.	Končno poročilo: Q1 2034

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla

1. IME ZDRAVILA

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina
fenfluramin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki 2,5 mg fenfluraminijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219),
aroma češnje (glukoza, žveplov dioksid (E 220)).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

Plastenka s 60 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 120 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka z 250 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 360 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

Datum prvega odprtja plastenke __ / __ / ____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1491/001 60 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/002 120 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/003 250 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/004 360 ml peroralna raztopina

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fintepla

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Plastenka

1. IME ZDRAVILA

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina
fenfluramin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki 2,5 mg fenfluraminijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215), natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219), aroma češnje (glukoza, žveplov dioksid (E 220)).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

Plastenka s 60 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 120 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka z 250 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

Plastenka s 360 ml, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje in dve 6-mililitrski brizgi za peroralno dajanje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.

Datum prvega odprtja plastenke __ / __ / __

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1491/001 60 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/002 120 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/003 250 ml peroralna raztopina
EU/1/20/1491/004 360 ml peroralna raztopina

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fintepla

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Fintepla 2,2 mg/ml peroralna raztopina fenfluramin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas ali vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden začnete vi ali vaš otrok uporabljati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom, ki jih imate vi ali vaš otrok.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Fintepla in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Fintepla
3. Kako jemati zdravilo Fintepla
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fintepla
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Fintepla in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Fintepla vsebuje učinkovino fenfluramin.

Zdravilo Fintepla se uporablja kot dodatno zdravljenje za zdravljenje epileptičnih napadov (krčev) pri bolnikih, starih 2 leti in več, ki imajo vrsto epilepsije, imenovano Dravetov sindrom ali epilepsijo, imenovano Lennox-Gastautov sindrom. Lahko pomaga zmanjšati število in resnost epileptičnih napadov.

Ni popolnoma znano, kako zdravilo Fintepla deluje. Delovalo naj bi tako, da poveča aktivnost naravne snovi, tj. serotonina in sigma 1 receptorja, v možganih, kar lahko zmanjša epileptične napade.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Fintepla

Ne jemljite zdravila Fintepla:

- če ste vi ali vaš otrok alergični na fenfluramin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali vaš otrok težavo s srcem, kot je „bolezen zaklopk“, ali „pljučno arterijsko hipertenzijo“ (visok tlak v pljučnih arterijah);
- če ste vi ali vaš otrok v zadnjih dveh tednih jemali zdravila za zdravljenje depresije, imenovana zaviralci monoamin oksidaze.

Ne jemljite zdravila Fintepla, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Fintepla.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Fintepla se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate vi ali vaš otrok glavkom;
- če ste vi ali vaš otrok razmišljali o samopoškodovanju ali samomoru;
- če vi ali vaš otrok jemljete zdravilo ciproheptadin, ki se uporablja za zdravljenje alergij ali za izboljšanje apetita;
- če ste vi ali vaš otrok imeli bolj pogoste epileptične napade;
- če ste vi ali vaš otrok občutili več zaspanosti.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas ali vašega otroka (ali če o tem niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Fintepla posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Preiskave in pregledi

Preden vi ali vaš otrok začnete jemati zdravilo Fintepla, mora zdravnik preveriti srce z ehokardiogramom. Zdravnik bo preveril, da zaklopke v srcu delujejo pravilno in da tlak v arteriji med srcem in pljuči ni previsok. Ko vi ali vaš otrok začnete jemati zdravilo Fintepla, boste imeli prvi 2 leti preiskavo z ehokardiogramom vsakih 6 mesecev, nato pa enkrat letno. Ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Fintepla boste morali vi ali vaš otrok opraviti ehokardiogram 3–6 mesecev po zadnjem odmerku.

Zdravnik mora pred in med zdravljenjem preverjati tudi vašo telesno maso, saj lahko zdravilo Fintepla povzroči izgubo telesne mase ali zmanjšan apetit.

„Serotoninski sindrom“

Pred začetkom jemanja zdravila Fintepla zdravnika ali farmacevta obvestite, če vi ali vaš otrok jemljete zdravila, ki lahko zvišajo ravni serotonina v možganih. Jemanje teh zdravil hkrati z zdravilom Fintepla lahko namreč povzroči serotoninski sindrom, ki je življenje ogrožajoče stanje. Med zdravila, ki lahko zvišajo ravni serotonina, spadajo:

- triptani (kot je sumatriptan) – uporabljajo se pri migreni;
- zaviralci MAO – uporabljajo se pri depresiji;
- SSRI ali SNRI – uporabljajo se pri depresiji in tesnobi.

Bodite pozorni na znake serotoninskega sindroma, ki vključujejo:

- vznemirjenost, videnje stvari, ki jih ni (halucinacije), ali omedlevico;
- težave s srcem in obtokom, kot so hiter srčni utrip, zviševanje in zniževanje krvnega tlaka, visoko telesno temperaturo, znojenje;
- trzanje mišic in nekoordiniranost;
- siljenje na bruhanje ali bruhanje in drisko.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega od zgornjih resnih neželenih učinkov.

Druga zdravila in zdravilo Fintepla

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To morate storiti, ker lahko zdravilo Fintepla vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Poleg tega lahko tudi nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Fintepla.

Zaradi zdravila Fintepla se lahko vi ali vaš otrok počutite zaspane. Vi ali vaš otrok ste lahko še bolj zaspani, če hkrati z zdravilom Fintepla jemljete še druga zdravila, kot so antidepresivi, ali alkohol.

Zlasti obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati:

- stiripentol, zdravilo za zdravljenje epilepsije, saj bo vaš odmerek zdravila Fintepla morda treba zmanjšati;
- triptane, zaviralce MAO, SNRI ali SSRI – glejte razdelek zgoraj „Serotoninski sindrom“;

- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital in druge barbiturate, fenitoin in efavirenz, saj bo vaš odmerek zdravila Fintepla morda treba povečati;
- klobazam, valproat in kanabidiol, ki so zdravila za zdravljenje epilepsije.

Nosečnost in dojenje

Če ste vi ali vaš otrok noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev ali dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Z zdravnikom se pogovorite o vožnji in upravljanju strojev, če se vi ali vaš otrok ukvarjate z dejavnostmi, kot so kolesarjenje ali drugi športi, saj se po jemanju tega zdravila vi ali vaš otrok lahko počutite zaspane ali utrujene.

Zdravilo Fintepla vsebuje natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) in natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)

Ti pomožni snovi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Fintepla vsebuje žveplov dioksid (E 220)

Ta pomožna snov lahko redko povzroči preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

Zdravilo Fintepla vsebuje glukozo

Ta pomožna snov lahko škoduje zobem.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Fintepla vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 12 ml, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Fintepla

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z njimi.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo izračunali volumen odmerka do največjega priporočenega odmerka s pomočjo formule:

Telesna masa (kg) x odmerek na podlagi telesne mase (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml odmerka, ki ga je treba vzeti **dvakrat na dan**

Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo vtisnjeno merilno oznako.

Spodnjo preglednico se sme uporabiti le za preverjanje velikosti izračunanega volumna. Preglednica 1 **ne nadomešča** zahteve po izračunu specifičnega volumna odmerka.

Preglednica 1: Razpon volumnov odmerkov v ml za preverjanje izračuna

	Odmerjanje brez sočasne uporabe STP*			Odmerjanje s sočasno uporabo STP**	
Kategorija telesne mase	Začetni odmerek	7.–13. dan	14. dan in naslednji dnevi	Začetni odmerek	7. dan in naslednji dnevi
	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan	0,35 mg/kg dvakrat na dan	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan
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

	Odmerjanje brez sočasne uporabe STP*			Odmerjanje s sočasno uporabo STP**	
Kategorija telesne mase	Začetni odmerek	7.–13. dan	14. dan in naslednji dnevi	Začetni odmerek	7. dan in naslednji dnevi
	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan	0,35 mg/kg dvakrat na dan	0,1 mg/kg dvakrat na dan	0,2 mg/kg dvakrat na dan
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 (največji odmerek)	1,4–1,8 ml	2,8–3,5 ml
38–43 kg	1,8–2 ml	3,5–4 ml	6 ml (največji odmerek)	1,8–2 ml	3,5–4 ml (največji odmerek)
43–55 kg	2–2,5 ml	4–5 ml	6 ml (največji odmerek)	2–2,5 ml	4 ml (največji odmerek)
55–65 kg	2,5–3 ml	5–6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	2,5–3 ml	4 ml (največji odmerek)
65–86 kg	3–4 ml	6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	3–4 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)
86–130 kg	4–6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	6 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)	4 ml (največji odmerek)

*Brez sočasne uporabe STP: Največji odmerek 13 mg dvakrat na dan ustreza 6 ml dvakrat na dan.

**S sočasno uporabo STP: Največji odmerek 8,6 mg dvakrat na dan ustreza 4 ml dvakrat na dan.

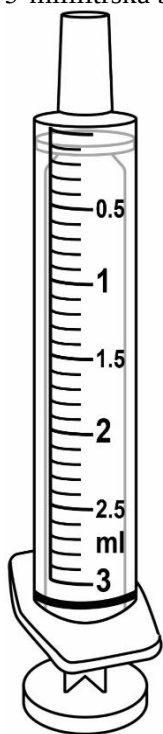
Kakšen je priporočni odmerek

- Povedali vam bodo, koliko mililitrov morate vzeti pri vsakem odmerku.
- Zdravilo jemljite dvakrat na dan.
- Zdravnik bo zdravilo pri vas ali vašem otroku uvedel v majhnem odmerku. Ta se lahko nato postopoma povečuje, odvisno od učinkovitosti zdravila in njegovega vpliva na vas ali vašega otroka.
- Vzamete lahko največ 6 ml dvakrat na dan.
- Če jemljete stiripentol, lahko vzamete največ 4 ml dvakrat na dan.
- Ne vzemite večjega odmerka od predpisanega, saj lahko povzroči resne neželene učinke.

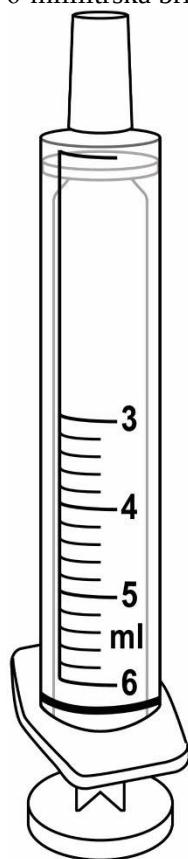
Jemanje tega zdravila

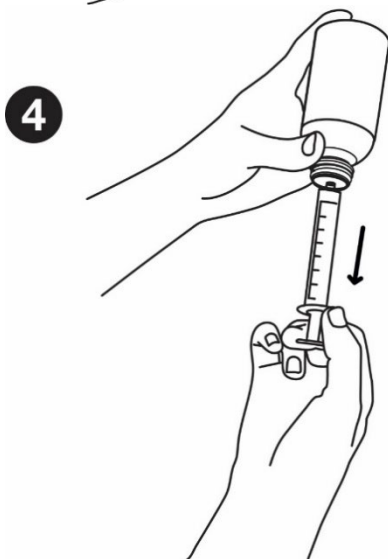
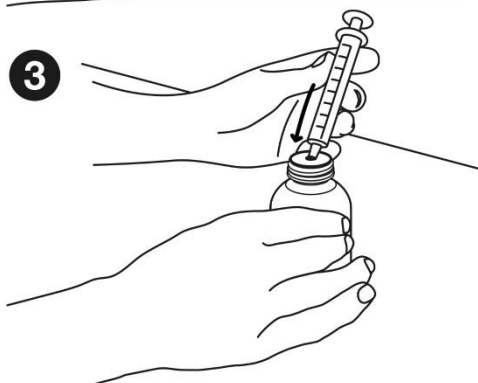
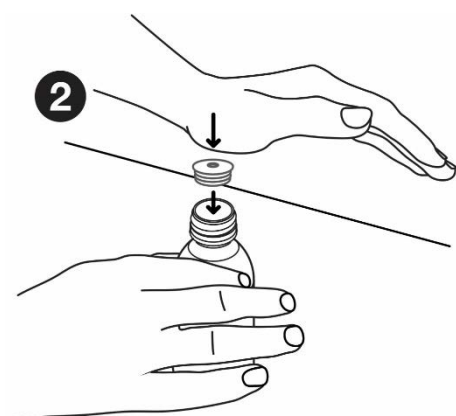
- To zdravilo jemljite peroralno (skozi usta).
- Zdravilo vzemite s hrano ali med obroki.
- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo s ketogeno dieto.
- Zdravilo je v obliki tekočine. Za odmerjanje odmerka uporabite brizgo za peroralno dajanje, kot je pojasnjeno v nadaljevanju.
- Za odmerke do 3 ml uporabite zeleno 3-mililitrsko brizgo.
- Za odmerke od 3,2 ml do 6 ml uporabite vijolično 6-mililitrsko brizgo.
- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je združljivo z večino sond za enteralno hranjenje.
- Za spiranje sonde za hranjenje brizgo, ki jo uporabljate za odmerjanje, napolnite z vodo in sperite sondo. To naredite 3-krat.

3-mililitrska brizga – zelena



6-mililitrska brizga – vijolična





Na škatlo zapišite datum, ko ste prvič odprli plastenko.

Ob prvem odprtju plastenke morate nanjo pritrditi nastavek za plastenko. Navodila za pritrditev nastavka so spodaj.

Vstavljanje nastavka za plastenko:

Ob prvem odprtju plastenke je treba vanjo potisniti nastavek za plastenko.

Umijte in posušite si roke.

Vzemite nastavek za plastenko iz ovojnine.

Plastenko postavite na ravno, trdno površino.

Plastenko odprite.

Plastenko dobro primite.

Nastavek za plastenko poravnajte z odprtim vrhom plastenke.

Nastavek z dlanjo potiskajte v plastenko, dokler ni poravnan z vrhom plastenke.

Po uporabi zdravila nastavek pustite v plastenki.

Na plastenko z vstavljenim nastavkom privijte pokrovček.

Jemanje zdravila:

Preden odmerite odmerek, se prepričajte, da je bat do konca potisnjen v brizgo za peroralno dajanje.

Plastenko z zdravilom čvrsto držite na trdi, ravni površini.

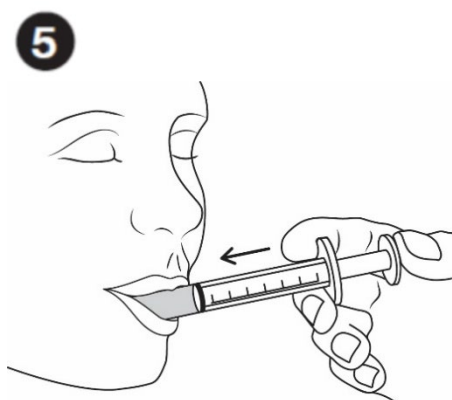
Konico brizge za peroralno dajanje potiskajte v nastavek za plastenko, dokler gre.

Brizgo in plastenko držite skupaj in ju obrnite na glavo.

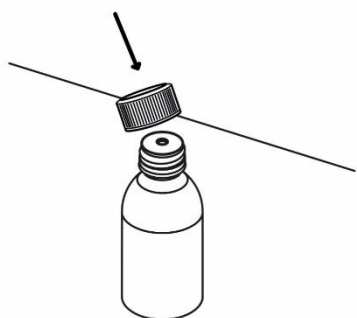
Bat počasi vlecite in izvlecite pravi odmerek.

Brizgo in plastenko držite skupaj in ju obrnite nazaj.

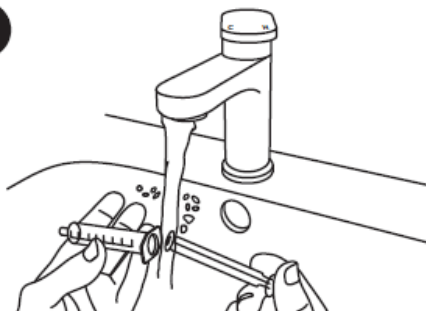
Plastenko čvrsto držite in nežno izvlecite brizgo za peroralno dajanje iz nastavka.



6



7



Konico brizge za peroralno dajanje namestite ob notranjost bolnikovega lica. Bat nežno potiskajte do konca. V konici brizge ostane majhna količina. To je običajno. Zdravila ne izbrizgajte v zadnjo stran grla, saj lahko pride do dušenja.

Pokrovček namestite nazaj na plastenko in ga obračajte, dokler se ne ustavi. Nastavek vedno pustite v plastenki.

Čiščenje brizge:

Brizgo za peroralno dajanje po vsaki uporabi sperite s hladno vodo in pustite, da se posuši na zraku.

Sperite notranjost brizge in bat.

Brizgo lahko očistite tako, da vanjo z batom večkrat potegnete hladno vodo in jo potisnete ven.

Bat lahko ločite od brizge in sperete vsak del posebej. Ne uporabljajte detergenta za čiščenje brizge in bata.

Brizge in bata ne perite v pomivalnem stroju. Brizga in bat morata biti pred naslednjo uporabo popolnoma suha.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Fintepla, kot bi smeli

Takoj se posvetujte se z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite plastenko z zdravilom. Lahko se pojavijo naslednji učinki: vznemirjenost, zaspanost ali zmedenost, vročinski oblivi ali vročica, tresenje in znojenje.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Fintepla

- Vzemite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpusťte.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Fintepla

Ne prenehajte jemati zdravila Fintepla, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom. Če se zdravnik odloči za prekinitev zdravljenja s tem zdravilom, bo vam ali vašemu otroku naročil, da vsak dan počasi zmanjšujete količino vzetega zdravila. S počasnim zmanjševanjem odmerka se zmanjša tveganje za epileptični napad in epileptični status.

Tri do šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Fintepla boste vi ali vaš otrok morali opraviti ehokardiogram.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan apetit,
- zaspanost,
- driska,
- utrujenost.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bronhitis,
- nenormalno vedenje,
- hitra sprememba razpoloženja,
- agresija,
- nemir,
- nespečnost,
- tresenje dlani, rok ali nog,
- težave s koordinacijo gibov, hojo in ravnotežjem,
- zmanjšan tonus mišic,
- epileptični napadi,
- dolgotrajni epileptični napadi (epileptični status),
- letargija,
- izguba telesne mase,
- zaprtost,
- povečano izločanje slin,
- bruhanje,
- izpuščaj,
- nizek krvni sladkor,
- povišana raven prolaktina v krvi.

Neznana (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- razdražljivost,
- serotoniniski sindrom,
- visok krvni tlak v pljučnih arterijah (pljučna arterijska hipertenzija),
- bolezen srčnih zaklopk.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Fintepla

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki plastenke poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.
- Uporabite v 3 mesecih po prvem odprtju plastenke.
- Če brizgo izgubite ali poškodujete ali ne morete odčitati merilnih oznak na brizgi, uporabite drugo brizgo za peroralno dajanje, priloženo v pakiranju, ali se posvetujte s farmacevtom.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Fintepla

Učinkovina se imenuje fenfluramin. En ml vsebuje 2,2 mg fenfluramina (v obliki 2,5 mg fenfluraminijevega klorida).

Druge sestavine zdravila so:

- natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)
- natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
- sukraloza (E 955)
- hidroksietilceluloza (E 1525)
- natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
- natrijev hidrogenfosfat (E 339)
- prašek z aromo češnje:
 - o arabski gumi (E 414)
 - o glukoza (koruzna)
 - o etilbenzoat
 - o naravni aromatični pripravki
 - o naravne aromatične snovi
 - o aromatične snovi
 - o maltodekstrin (koruza)
 - o žveplov dioksid (E 220)
- kalijev citrat (E 332)
- citronska kislina monohidrat (E 330)
- voda za injekcije

Izgled zdravila Fintepla in vsebina pakiranja

- Zdravilo Fintepla peroralna raztopina je na voljo v obliki bistre, brezbarvne, nekoliko viskozne raztopine z aromo češnje.
- Raztopina je na voljo v beli plastenki z za otroke varno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo.
- Ena škatla vsebuje bodisi:
 - o plastenko, ki vsebuje 60 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;
 - o plastenko, ki vsebuje 120 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;
 - o plastenko, ki vsebuje 250 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami;

- o plastenko, ki vsebuje 360 ml peroralne raztopine, nastavek za plastenko, dve 3-mililitrski brizgi za peroralno dajanje z 0,1-mililitrskimi merilnimi oznakami in dve 6-mililitrski brizgi z 0,2-mililitrskimi merilnimi oznakami.
- Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

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

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>., kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.