

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku 2,5 mg fenfluraminklorida).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Glukoza (dobivena iz kukuruza): 0,627 mg/ml

Natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215): 0,23 mg/ml

Natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219): 2,3 mg/ml

Sumporov dioksid (E 220): 0,000009 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna, neznatno viskozna tekućina, pH 5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Fintepla indiciran je za liječenje napadaja povezanih s Dravetovim sindromom i Lennox-Gastautovim sindromom (LGS) kao dodatna terapija uz druge antiepileptičke lijekove u bolesnika u dobi od 2 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Fintepla treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije.

Lijek Fintepla propisuje se i izdaje u skladu s Fintepla programom kontroliranog pristupa (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Djeca u dobi od 2 i više godina i odrasli

Tablica 1: Preporuke za doziranje za Dravetov sindrom (DS) i Lennox-Gastautov sindrom (LGS)

	Bez istodobne primjene stiripentola*		S istodobnom primjenom stiripentola (samo za bolesnike s DS-om)	
	Doziranje na temelju tjelesne težine ⁺⁺	Maksimalna preporučena dnevna doza	Doziranje na temelju tjelesne težine ⁺⁺	Maksimalna preporučena dnevna doza
0. dan (početna doza) ⁺	0,1 mg/kg dvaput dnevno	26 mg (13 mg dvaput dnevno, tj. 6,0 ml dvaput dnevno)	0,1 mg/kg dvaput dnevno	17 mg (8,6 mg dvaput dnevno, tj. 4,0 ml dvaput dnevno)
7. dan	0,2 mg/kg dvaput dnevno		Doza održavanja 0,2 mg/kg dvaput dnevno	
14. dan ^{**}	0,35 mg/kg dvaput dnevno		Nije primjenjivo	

* Za bolesnike koji istodobno ne uzimaju stiripentol (STP) i kojima je potrebna brža titracija doza se može povećavati svaka 4 dana.

⁺ Za bolesnike s Dravetovim sindromom doza se po potrebi može povećati na temelju kliničkog odgovora na najveću preporučenu dozu.

^{**} Za bolesnike s Lennox-Gastautovim sindromom, dozu treba povećati prema podnošljivosti do preporučene doze održavanja (tj. 14. dan).

⁺⁺ Za izračun volumena doze do maksimalne preporučene doze, koristite sljedeću formulu:

Tjelesna težina (kg) x Doziranje na temelju tjelesne težine (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml doze koju treba uzeti **dvaput dnevno**

Izračunatu dozu uvijek zaokružite na najbližu višu ili nižu graduiranu oznaku, u skladu sa standardnim pravilima zaokruživanja. Na primjer, za bolesnika kojemu je potrebna doza od 2,15 ml, volumen koji se primjenjuje treba zaokružiti naviše na 2,2 ml jer se štrcaljkom od 3 ml može isporučiti samo 2,1 ml ili 2,2 ml. Isto tako, volumen od 1,13 ml treba zaokružiti naniže na volumen od 1,1 ml. Za bolesnika kojemu je potrebna doza od 3,15 ml, volumen koji se primjenjuje treba zaokružiti naviše na 3,2 ml jer se štrcaljkom od 6 ml može isporučiti samo 3,0 ml ili 3,2 ml. Isto tako, volumen od 4,25 ml treba zaokružiti naniže na volumen od 4,2 ml.

Ako je izračunata doza 3 ml ili manje, treba upotrijebiti zelenu graduiranu štrcaljku od 3 ml (s graduiranim oznakama svakih 0,1 ml).

Ako je izračunata doza veća od 3 ml, treba upotrijebiti ljubičastu graduiranu štrcaljku od 6 ml (s graduiranim oznakama svaka 0,2 ml).

Donja tablica smije se koristiti samo kao provjera izračunatog volumena doze. Tablica 2 **ne zamjenjuje** potrebu izračunavanja specifičnog volumena doze.

Tablica 2: Raspon volumena doze u ml za provjeru izračuna

Kategorija tjelesne težine	Doziranje bez istodobne primjene STP-a*			Doziranje s istodobnom primjenom STP-a**	
	Početna doza	7.-13. dan	14. dan i dalje	Početna doza	7. dan i dalje
	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno	0,35 mg/kg dvaput dnevno	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno
3-5 kg	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml	0,5-0,8 ml	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml
5-7 kg	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml	0,8-1,1 ml	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml
7-10 kg	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml	1,1-1,6 ml	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml
10-15 kg	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml	1,6-2,4 ml	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml
15-20 kg	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml	2,4-3,2 ml	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml
20-30 kg	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml	3,2-4,8 ml	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml

	Doziranje bez istodobne primjene STP-a*			Doziranje s istodobnom primjenom STP-a**	
Kategorija tjelesne težine	Početna doza	7.-13. dan	14. dan i dalje	Početna doza	7. dan i dalje
	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno	0,35 mg/kg dvaput dnevno	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno
30-38 kg	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml	4,8-6 ml (maksimalna doza)	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml
38-43 kg	1,7-2 ml	3,4-4 ml	6 ml (maksimalna doza)	1,7-2 ml	3,4-4 ml (maksimalna doza)
43-55 kg	2-2,5 ml	4-5 ml	6 ml (maksimalna doza)	2-2,5 ml	4 ml (maksimalna doza)
55-65 kg	2,5-3 ml	5-6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	2,5-3 ml	4 ml (maksimalna doza)
65-86 kg	3-4 ml	6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	3-4 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)
86-130 kg	4-6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)

* Bez istodobne primjene STP-a: Maksimalna doza od 13 mg dvaput dnevno odgovara 6 ml dvaput dnevno.

** S istodobnom primjenom STP-a: Maksimalna doza od 8,6 mg dvaput dnevno odgovara 4 ml dvaput dnevno.

Prekid liječenja

Kada se liječenje prekida, dozu treba smanjivati postupno. Nagli prekid uzimanja lijeka treba izbjegavati kad god je to moguće kako bi se minimizirao rizik od pojave učestalijih napadaja i epileptičnog statusa. Tri do šest (3 – 6) mjeseci nakon posljednje doze terapije fenfluraminom treba napraviti završni ehokardiogram.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito se ne preporučuje prilagodba doze kada se lijek Fintepla primjenjuje kod bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega; međutim, može se razmotriti sporija titracija. Smanjenje doze može biti potrebno u slučaju pojave nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Lijek Fintepla nije ispitivan kod bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Nije poznato može li se fenfluramin ili njegov aktivni metabolit norfenfluramin ukloniti dijalizom.

Nema specifičnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Fintepla sa stiripentolom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Fintepla u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe stiripentolom.

Oštećenje funkcije jetre

Općenito se ne preporučuje prilagodba doze kada se lijek Fintepla primjenjuje bez istodobne primjene stiripentola kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasifikacija A i B).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) koji istodobno ne primaju stiripentol, najveća doza iznosi 0,2 mg/kg dvaput dnevno, a najveća ukupna dnevna doza je 17 mg.

Klinički podaci o primjeni lijeka Fintepla sa stiripentolom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre može se razmotriti sporija titracija. Smanjenje doze može biti potrebno u slučaju pojave nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka Fintepla sa stiripentolom u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Fintepla u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre koji se liječe stiripentolom.

Starije osobe

Nema podataka o primjeni lijeka Fintepla u bolesnika starije dobi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Fintepla u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Fintepla primjenjuje se peroralno.

Fintepla se može uzimati uz jelo ili natašte.

Lijek Fintepla kompatibilan je s komercijalno dostupnim gastričnim i nazogastričnim sondama za hranjenje (vidjeti dio 6.6).

Lijek Fintepla sadrži vrlo ograničenu količinu probavljivih ugljikohidrata i kompatibilan je s ketogenom prehranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolest srčanog aortnog ili mitralnog zalistka.

Plućna arterijska hipertenzija.

Unutar 14 dana od primjene inhibitora monoaminoooksidaze zbog povećanog rizika od razvoja serotoniniskog sindroma.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolest srčanog aortnog ili mitralnog zalistka i plućna arterijska hipertenzija

Zbog zabilježenih slučajeva bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije koji su mogli biti prouzročeni primjenom viših doza fenfluramina radi liječenja pretilosti u odraslih, praćenje srca potrebno je provoditi ehokardiografijom. Bolesnici s bolešću srčanih zalistaka ili plućnom arterijskom hipertenzijom bili su isključeni iz kontroliranih kliničkih ispitivanja fenfluramina za liječenje Dravetovog sindroma i Lennox-Gastautovog sindroma. Tijekom ovih ispitivanja nisu opažene plućna arterijska hipertenzija ni bolest srčanih zalistaka. Međutim, podaci nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da se plućna arterijska hipertenzija i bolest srčanih zalistaka mogu pojaviti i kod doza koje se koriste za liječenje Dravetovog sindroma i Lennox-Gastautovog sindroma (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja bolesniku je potrebno snimiti ehokardiogram kako bi se odredile početne vrijednosti prije započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.3) i kako bi se isključila mogućnost već postojeće bolesti srčanih zalistaka ili plućne hipertenzije.

Praćenje ehokardiogramom treba provoditi svakih 6 mjeseci tijekom prve 2 godine, a nakon toga jednom godišnje. Kada se liječenje prekine iz bilo kojeg razloga, 3 – 6 mjeseci nakon posljednje doze terapije fenfluraminom treba napraviti završni ehokardiogram.

Ako ehokardiogram pokaže prisutnost patoloških promjena zalistaka, kasnije kontrolne ehokardiogramе treba provoditi u kraćim razmacima kako bi se procijenilo je li abnormalnost perzistentna. Ako se na ehokardiogramu opaze patološke abnormalnosti, preporučuje se s liječnikom koji propisuje lijek te s njegovateljem i kardiologom procijeniti korist naspram rizika od nastavka liječenja fenfluraminom.

Ako se liječenje prekine zbog bolesti srčanog aortnog ili mitralnog zalistka, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i praćenje u skladu s nacionalnim smjernicama za liječenje bolesti srčanog aortnog ili mitralnog zalistka.

Ako nalazi ehokardiograma upućuju na plućnu arterijsku hipertenziju, ehokardiogram je potrebno ponoviti što prije i zatim unutar 3 mjeseca kako bi se ti nalazi potvrdili. Ako nalazi ehokardiograma potvrde da postoji povećana vjerojatnost za plućnu arterijsku hipertenziju definiranu kao „umjereni vjerojatnost” to bi, na temelju smjernica Europskog udruženja kardiologa (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog udruženja za respiratorne bolesti (engl. *European Respiratory Society*, ERS) trebalo potaknuti liječnika koji propisuje lijek, njegovatelja i kardiologa da procijene omjer koristi i rizika od nastavka primjene lijeka Fintepla. Ako nalazi ehokardiograma, nakon potvrde, upućuju na veliku vjerojatnost za plućnu arterijsku hipertenziju, kako je definirana smjernicama ESC-a i ERS-a, preporuka je da se liječenje fenfluraminom prekine.

Smanjeni apetit i gubitak težine

Fenfluramin može prouzročiti smanjenje apetita i gubitak težine (vidjeti dio 4.8). Aditivni učinak na smanjenje apetita može se pojaviti kada se fenfluramin kombinira s drugim antiepileptičkim lijekovima, primjerice stiripentolom. Čini se da je smanjenje težine povezano s dozom. Tijekom daljnjeg liječenja većina bolesnika nastavi dobivati na težini. Potrebno je nadzirati bolesnikovu težinu. U bolesnika s anoreksijom nervozom ili bulimijom nervozom u anamnezi, prije započinjanja liječenja fenfluraminom treba provesti procjenu omjera koristi i rizika.

Fintepla program kontroliranog pristupa

Program kontroliranog pristupa sastavljen je kako bi se 1.) spriječila primjena lijeka izvan odobrene indikacije radi kontrole težine u pretilih bolesnika i 2.) potvrdilo da su liječnici koji propisuju lijek upoznati s potrebom periodičnog nadzora srca u bolesnika koji primjenjuju lijek Fintepla.

Somnolencija

Fenfluramin može prouzročiti somnolenciju.

Ostali depresori središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, mogu pojačati somnolencijski učinak fenfluramina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.7).

Suicidalno ponašanje i ideacija

Suicidalno ponašanje i ideacija zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova koja nisu uključivala fenfluramin pokazala je povećan rizik za pojavu suicidalnog ponašanja i ideacije. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i u slučaju primjene fenfluramina. Bolesnicima i njihovim njegovateljima treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalnog ponašanja i ideacije.

Serotoninski sindrom

Kao i kod drugih serotonergičkih lijekova, tijekom liječenja fenfluraminom može doći do potencijalno životno opasnog stanja, a osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotonergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličke antidepressive ili triptane), lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina kao što su inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) ili drugih antipsihotika koji mogu utjecati na serotonergičke neurotransmitterske sustave (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak,

hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje fenfluraminom i drugim serotonergičkim lijekovima koji mogu utjecati na serotonergičke sustave, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, a osobito tijekom početka liječenja i povećavanja doze. Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije lijekom Fintepla i/ili drugim serotonergičkim lijekovima.

Veća učestalost napadaja

Tijekom liječenja fenfluraminom može doći do klinički značajnog povećanja učestalosti napadaja, što može zahtijevati prilagodbu doze fenfluramina i/ili istodobno primjenjivanih antiepileptičkih lijekova ili, ako je procjena omjera koristi i rizika negativna, prekid primjene fenfluramina.

Ciproheptadin

Ciproheptadin je snažan antagonist serotoninskih receptora i stoga može smanjiti djelotvornost fenfluramina. Ako se liječenju fenfluraminom doda ciproheptadin, bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg pogoršanja napadaja. Kada se s liječenjem fenfluraminom započinje u bolesnika koji uzimaju ciproheptadin, djelotvornost fenfluramina može se smanjiti.

Glaukom

Fenfluramin može prouzročiti midrijazu i potaknuti razvoj glaukoma zatvorenog kuta. U bolesnika s akutnim smanjenjem oštine vida, terapiju je potrebno prekinuti. O prekidu liječenja treba razmisliti ako postoji bol u oku, a drugi se uzrok ne može odrediti.

Učinak induktora enzima CYP1A2 i CYP2B6

Istodobna primjena sa snažnim induktorima enzima CYP1A2 ili induktorima enzima CYP2B6 snizit će koncentracije fenfluramina u plazmi što može smanjiti djelotvornost fenfluramina (vidjeti dio 4.5). Ako je potrebna istodobna primjena snažnog induktora enzima CYP1A2 ili CYP2B6 s fenfluraminom, bolesnika treba nadzirati zbog moguće smanjene djelotvornosti i razmotriti povećanje doze fenfluramina, s time da se ne smije prekoračiti dvostruka maksimalna dnevna doza (52 mg/dan) (vidjeti dio 4.2). Ako se tijekom terapije održavanja fenfluraminom prekine primjena snažnog induktora enzima CYP1A2 ili CYP2B6, treba razmotriti postupno smanjenje doze fenfluramina do doze koja je primjenjivana prije započinjanja primjene induktora (vidjeti dio 4.2).

Učinak inhibitora enzima CYP1A2 ili CYP2D6

Početak istodobnog liječenja snažnim inhibitorom enzima CYP1A2 ili CYP2D6 može dovesti do veće izloženosti i stoga je potrebno pratiti štetne događaje, a kod nekih bolesnika može biti potrebno smanjenje doze.

U usporedbi sa samostalnom primjenom fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s fluvoksaminom (snažni inhibitor enzima CYP1A2) u stanju dinamičke ravnoteže (50 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca povećala je AUC_{0-t} fenfluramina 2,1 puta i C_{max} 1,2 puta, a smanjila AUC_{0-t} norfenfluramina 1,3 puta i C_{max} 1,4 puta.

U usporedbi sa samostalnom primjenom fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s paroksetinom (snažni inhibitor enzima CYP2D6) u stanju dinamičke ravnoteže (30 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca povećala je AUC_{0-t} fenfluramina 1,8 puta i C_{max} 1,1 puta, a smanjila AUC_{0-t} norfenfluramina 1,2 puta i C_{max} 1,3 puta.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215) i natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219) koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Sadrži i sumporov dioksid (E 220) koji rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po najvišoj dnevnoj dozi lijeka od 12 ml, tj. zanemarujući količinu natrija.

Ovaj lijek sadrži glukozu koja može biti štetna za zube.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava povećavaju rizik od pogoršanja depresije središnjeg živčanog sustava. Primjeri su takvih depresora drugi serotonergički lijekovi (uključujući SSRI-jeve, SNRI-jeve, tricikličke antidepressive ili triptane), lijekovi koji narušavaju metabolizam serotonina kao što su MAO inhibitori ili antipsihotici koji mogu utjecati na serotonergičke neurotransmitterske sustave (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Klinička ispitivanja

Učinak stiripentola u stanju dinamičke ravnoteže plus klobazam i/ili valproat na fenfluramin

U ispitivanjima faze 3, istodobna primjena fenfluramina u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 0,2 mg/kg dvaput dnevno (0,4 mg/kg na dan), najviše 17 mg na dan, uz standardni antiepileptički režim stiripentol plus klobazam i/ili valproat, rezultirala je u 130%-tnom povećanju vrijednosti AUC_{0-24} fenfluramina i u 60%-tnom smanjenju vrijednosti AUC_{0-24} norfenfluramina u usporedbi s primjenom fenfluramina bez stiripentola u dozi od 0,35 mg/kg dvaput dnevno (0,7 mg/kg na dan), a najviše 26 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

Učinak kanabidiola u stanju dinamičke ravnoteže na fenfluramin

U usporedbi s primjenom samo fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s ponavljanim dozama kanabidiola povećala je AUC_{0-INF} fenfluramina za 59 % i C_{max} za 10 %, a smanjila AUC_{0-INF} norfenfluramina za 22 % i njegov C_{max} za 33%. U usporedbi s primjenom samo kanabidiola, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s ponavljanim dozama kanabidiola nije utjecala na farmakokinetiku kanabidiola. Prilagodba doze nije potrebna kada se fenfluramin primjenjuje istodobno s kanabidiolom.

Učinak rifampicina (snažan induktor enzima CYP3A i 2C19 i umjereni induktor enzima CYP1A2, 2B6, 2C8 i 2C9) ili snažnih induktora enzima CYP1A2 ili CYP2B6

Rifampicin inducira višestruke enzime CYP koji metaboliziraju fenfluramin i norfenfluramin. U usporedbi sa samostalnom primjenom fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s rifampicinom u stanju dinamičke ravnoteže (600 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca smanjila je AUC_{0-t} fenfluramina za 58 % i C_{max} za 40 %, te smanjila AUC_{0-t} norfenfluramina za 50 % i povećala C_{max} norfenfluramina za 13 %. Može biti potrebno povećanje doze fenfluramina kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom ili snažnim induktorom enzima CYP1A2 ili CYP2B6 (vidjeti dio 4.4).

Učinak inhibitora enzima CYP1A2 ili CYP2D6

U usporedbi sa samostalnom primjenom fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s fluvoksaminom (snažni inhibitor enzima CYP1A2) u stanju dinamičke ravnoteže (50 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca povećala je AUC_{0-t} fenfluramina 2,1 puta i C_{max} 1,2 puta, te smanjila AUC_{0-t} norfenfluramina 1,3 puta i C_{max} 1,4 puta.

U usporedbi sa samostalnom primjenom fenfluramina, istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg s paroksetinom (snažni inhibitor enzima CYP2D6) u stanju dinamičke ravnoteže (30 mg jednom dnevno) u zdravih dobrovoljaca povećala je AUC_{0-t} fenfluramina 1,8 puta i C_{max} 1,1 puta, te smanjila AUC_{0-t} norfenfluramina 1,2 puta i C_{max} 1,3 puta.

In vitro ispitivanja

Učinak fenfluramina na druge lijekove

Istodobna primjena jedne doze fenfluramina od 0,7 mg/kg i jedne doze kombinacije stiripentola, klobazama i valproatne kiseline, nije utjecala na farmakokinetiku stiripentola, na farmakokinetiku klobazama ili njegovog Ndesmetil metabolita norklobazama ni na farmakokinetiku valproatne kiseline u usporedbi s primjenom samo kombinacije stiripentola, klobazama i valproatne kiseline.

Učinak fenfluramina na supstrate CYP2D6

In vitro ispitivanja pokazuju da fenfluramin može inhibirati CYP2D6. Opaženo je da se pri istodobnoj primjeni s fenfluraminom, koncentracije desipramina u stanju dinamičke ravnoteže povećavaju približno 2 puta. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata CYP2D6 može povećati njihove koncentracije u plazmi.

Učinak fenfluramina na supstrate CYP2B6 i CYP3A4

In vitro ispitivanja pokazuju da fenfluramin može inducirati CYP2B6 te da može inducirati intestinalni CYP3A4. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata CYP2B6 ili supstrata CYP3A4 može smanjiti njihove koncentracije u plazmi.

Učinak fenfluramina na supstrate MATE1

In vitro ispitivanja pokazuju da norfenfluramin (glavni i farmakološki aktivan metabolit) može inhibirati MATE1 u klinički relevantnim koncentracijama. Istodobna primjena fenfluramina i supstrata MATE1 može povećati njihove koncentracije u plazmi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni fenfluramina u trudnica su ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti u odsutnosti paternalne ili maternalne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Fintepla tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fenfluramin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički podaci u životinja pokazuju da se fenfluramin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja lijekom Fintepla uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pri kliničkim dozama sve do 104 mg na dan nisu opaženi učinci fenfluramina na plodnost u ljudi. Međutim, ispitivanja na životinjama upućuju na to da bi fenfluramin mogao utjecati na plodnost žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fintepla umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može prouzročiti somnolenciju i umor. Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili strojevima dok na temelju dovoljno iskustva s lijekom ne procijene utječe li on štetno na njihove sposobnosti (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bile su smanjen apetit (31,9 %), umor (17,6 %), proljev (16,7 %) i somnolencija (15 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz fenfluramin u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima te praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablicama u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Nepoznato
Infekcije i infestacije		bronhitis	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji		abnormalno ponašanje agresija agitacija nesanica promjena raspoloženja	razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija	ataksija hipotonija letargija napadaji epileptični status (<i>Status epilepticus</i>) tremor	serotoninski sindrom
Srčani poremećaji			bolest srčanih zalistaka
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja			plućna arterijska hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	proljev	konstipacija prekomjerno izlučivanje sline povraćanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		
Pretrage		smanjena tjelesna težina snižena razina glukoze u krvi povišen prolaktin u krvi	

Opis odabranih nuspojava

Smanjen apetit i gubitak težine

Fenfluramin može prouzročiti smanjenje apetita i gubitak težine. U kontroliranim ispitivanjima u djece i mladih odraslih s Dravetovim sindromom, 34,7 % bolesnika liječenih fenfluraminom imalo je nuspojavu smanjenog apetita u odnosu na 7,6 % bolesnika koji su primali placebo, a u približno 7,4 % bolesnika liječenih fenfluraminom smanjila se tjelesna težina, za razliku od 0,8 % bolesnika koji su primali placebo. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u djece i odraslih s Lennox-Gastautovim sindromom, 28,8 % bolesnika liječenih fenfluraminom imalo je nuspojavu smanjenog apetita u odnosu na 15,3 % bolesnika koji su primali placebo, a u približno 8,1 % bolesnika liječenih fenfluraminom smanjila se tjelesna težina, za razliku od 3,1 % bolesnika koji su primali placebo. Čini se da je smanjenje apetita i težine povezano s dozom. Tijekom daljnjeg liječenja fenfluraminom, većina bolesnika s vremenom je nastavila dobivati na težini.

Epileptični status (status epilepticus) i napadaji (epilepsija, serijski napadaji, promjena napadaja)

U kliničkim ispitivanjima Dravetovog sindroma faze 3, opažena učestalost epileptičnog statusa iznosila je 1,5 % u skupini koja je primala placebo i 5,1 % u kombiniranoj skupini liječenoj fenfluraminom. U kliničkom ispitivanju LGS-a faze 3, opažena učestalost epileptičnog statusa iznosila je 1,0 % u skupini koja je primala placebo i 1,5 % u skupini liječenoj fenfluraminom. Epileptični status nije doveo do prekida primjene u kliničkim ispitivanjima Dravetovog sindroma i LGS-a faze 3.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s Dravetovim sindromom, nuspojave napadaja zabilježene su rjeđe u bolesnika liječenih fenfluraminom (6,9 %) u odnosu na one koji su primali placebo (9,8 %). Međutim, napadaji za koje je procijenjeno da su povezani s ispitivanim lijekom češće su zabilježeni u bolesnika liječenih fenfluraminom (3,7 %) nego u onih koji su primali placebo (1,5 %). U ispitivanju LGS-a, napadaji su zabilježeni sa sličnom učestalošću u bolesnika liječenih fenfluraminom (9,1 %) i bolesnika koji su primali placebo (9,2 %). Međutim, napadaji za koje je procijenjeno da su povezani s ispitivanim lijekom češće su zabilježeni u bolesnika liječenih fenfluraminom (6,1 %) nego u onih koji su primali placebo (1,0 %).

Srednja vrijednost broja dana do nastupa napadaja u ispitivanju LGS-a faze 3 nakon početka liječenja bila je 44,4 dana u skupini liječenoj kombinacijama s fenfluraminom i 36,6 dana u skupini koja je primala placebo.

Ehokardiografske sigurnosne procjene

Bolest srčanih zalistaka i plućna arterijska hipertenzija procijenjene su ehokardiografijom u kliničkim ispitivanjima za Dravetov sindrom i Lennox-Gastautov sindrom. U dovršenim kliničkim ispitivanjima za obje indikacije niti jedan bolesnik nije razvio bolest srčanih zalistaka ili plućnu arterijsku hipertenziju. Postotak mitralne regurgitacije u tragovima i blage mitralne regurgitacije te aortne regurgitacije u tragovima iz združenih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja za DS i LGS prikazan je u nastavku. Smjernice ESC/EACTS definiraju ih kao nepatološke nalaze. U slučajevima u kojima su opažene mitralna ili aortna regurgitacija u tragovima, rezultati su često bili prolazni.

- Mitralna regurgitacija u tragovima:
 - Skupina liječena kombinacijama s fenfluraminom: 18,6 % (77/414)
 - Skupina koja je primala placebo: 13,9 % (32/230)
- Blaga mitralna regurgitacija:
 - Skupina liječena kombinacijama s fenfluraminom: 0,7 % (3/414)
 - Skupina koja je primala placebo: 0 % (0/230)
- Aortna regurgitacija u tragovima:
 - Skupina liječena kombinacijama s fenfluraminom: 2,4 % (10/414)
 - Skupina koja je primala placebo: 0,9 % (2/230)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je plućna arterijska hipertenzija u djeteta, a koja je povezana s fenfluraminom za Dravetov sindrom. Bolesnik je prekinuo uzimanje fenfluramina nakon čega se reakcija povukla. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je i bolest srčanih zalistaka u djeteta, a koja je povezana s fenfluraminom za Dravetov sindrom (vidjeti dio 4.4).

Letargija, somnolencija i umor (grupiranje umora/astenije/malaksalosti/smanjene aktivnosti)

U kontroliranim ispitivanjima u ispitanika s Dravetovim sindromom, letargija je zabilježena često u 9,7 %, a somnolencija i umor zabilježeni su vrlo često, u 13,9 % i 19 % u kombiniranim skupinama liječenim fenfluraminom. U kontroliranom ispitivanju ispitanika s Lennox-Gastautovim sindromom, letargija je zabilježena često, u 4,5 % ispitanika u skupini za liječenje fenfluraminom. Umor i somnolencija zabilježeni su vrlo često, u 16,2 % odnosno 16,2 % ispitanika. Većina nuspojava letargije, somnolencije i umora/astenije zabilježene su u prva 2 tjedna liječenja fenfluraminom i bile su blage ili umjerene težine. Do prekida liječenja zbog letargije, somnolencije i umora/astenije došlo je rijetko, a ove su se nuspojave u većini slučajeva povukle ili poboljšale uz nastavak liječenja. U kontroliranim ispitivanjima ispitanika s Dravetovim sindromom, 0,5 % odnosno 1,4 % ispitanika u kombiniranim skupinama liječenim fenfluraminom prekinulo je liječenje zbog letargije odnosno somnolencije. U ispitivanju LGS-a 4, 1,5 % ispitanika u skupini liječenoj fenfluraminom prekinulo je liječenje zbog somnolencije.

Poremećaji probavnog sustava

U kontroliranom ispitivanju LGS-a faze 3 u djece i mlađih odraslih osoba, proljev (13,1 %) i povraćanje (10,6 %) opaženi su češće u kombiniranim skupinama liječenim fenfluraminom nego u skupini koja je primala placebo (4,1 % odnosno 6,1 %) tijekom razdoblja titracije i održavanja u trajanju od 14 tjedana. U ispitivanju 4 srednja vrijednost vremena do pojave proljeva u skupinama liječenim kombinacijama s fenfluraminom bila je 25,4 dana, naspram 46,0 dana u skupini koja je primala placebo, a srednja vrijednost vremena do pojave povraćanja u skupinama liječenim kombinacijama s fenfluraminom bila je 36,7 dana naspram 38,2 dana u skupini koja je primala placebo.

U kontroliranom otvorenom ispitivanju LGS-a, proljev i konstipacija opaženi su češće u skupinama liječenim višim dozama. Srednja vrijednost vremena do pojave proljeva bila je 215,7 dana; 95,2 dana odnosno 79,6 dana u skupinama koje su primale dnevnu dozu srednje vrijednosti $> 0 - < 0,4$ mg/kg na dan; $0,4 - < 0,6$ mg/kg na dan odnosno $\geq 0,6$ mg/kg na dan, a srednja vrijednost vremena do pojave konstipacije bila je 113,0 dana; 173,7 dana odnosno 140,1 dan u skupinama koje su primale dnevnu dozu srednje vrijednosti od $> 0 - < 0,4$ mg/kg na dan; $0,4 - < 0,6$ mg/kg na dan odnosno $\geq 0,6$ mg/kg na dan.

Svi zabilježeni događaji proljeva i konstipacije bili su blage ili umjerene težine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

U pogledu kliničkih učinaka i liječenja predoziranja fenfluraminom, zabilježeni su samo ograničeni podaci. Pri dozama fenfluramina mnogo višim od onih obuhvaćenih programom kliničkog ispitivanja, zabilježene su agitacija, omamljenost, konfuzija, navale crvenila, tremor (ili drhtanje), vrućica, znojenje, bol u abdomenu, hiperventilacija i proširene zjenice koje ne reagiraju.

Potrebno je pažljivo nadzirati vitalne funkcije, a u slučaju konvulzija, aritmija ili teškoća s disanjem uvesti mjere potpornog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici; ATK oznaka: N03AX26

Mehanizam djelovanja

Fenfluramin je lijek koji oslobađa serotonin, a otpuštanjem serotonina stimulira višestruke podtipove 5-HT receptora. Fenfluramin može smanjiti napadaje djelovanjem kao agonist na specifične serotoninске receptore u mozgu, uključujući receptore 5-HT1D, 5-HT2A i 5-HT2C, te djelujući također i na sigma-1 receptor. Točan način djelovanja fenfluramina u Dravetovu sindromu i Lennox-Gastautovu sindromu nije poznat.

Klinička djelotvornost

Dravetov sindrom

Djeca i mlađi odrasli s Dravetovim sindromom

Učinkovitost fenfluramina u djece i mlađih odraslih s Dravetovim sindromom procijenjena je u tri randomizirana, multicentrična, placebom kontrolirana ispitivanja (1501, 1502, 1504).

Ispitivanje 1 (N = 119) i ispitivanje 3 (N = 143) su prospektivne, združene analize prvih 119 uključenih bolesnika (Ispitivanje 1) i preostalih ukupno 143 naknadno uključenih bolesnika (Ispitivanje 3) iz 2 identična dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, ZX008-1501 i ZX008-1502. Ispitivanje 1501 i ispitivanje 1502 provodila su se paralelno, s identičnim ustrojem: 3 skupine, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama koja su se sastojala od šestotjednog početnog razdoblja kojem je slijedilo 2-tjedno razdoblje titracije i 12-tjedno razdoblje održavanja za ukupno 14 tjedana liječenja. Bolesnici koji su istodobno uzimali stiripentol nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Prikladni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupine koje su primale jednu od dviju doza fenfluramina (0,7 mg/kg na dan ili 0,2 mg/kg na dan, najviše 26 mg na dan) ili placebo. Srednja vrijednost (standardna devijacija) dobi bolesnika uključenih u ispitivanje 1 iznosila je 9,0 (4,7) godina te 9,3 (4,7) godina u ispitivanju 3, s rasponom od 2 do 18 godina. Većina bolesnika bila je u dobi ≥ 6 godina (73,9 % u ispitivanju 1 i 74,6 % u ispitivanju 3). Nijedan uključen bolesnik nije bio odgovarajuće kontroliran barem jednim antiepileptičkim lijekom, uz vagusnu stimulaciju i/ili ketogenu prehranu ili bez toga, a najčešće istodobno uzimani antiepileptički lijekovi (ukupno ≥ 25 %) bili su valproat, klobazam, topiramet i levetiracetam.

Tablica 4: Dravetov sindrom: rezultati ispitivanja 1 i ispitivanja 3 primarnih i odabranih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti tijekom razdoblja održavanja

	Ispitivanje 1			Ispitivanje 3		
	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg na dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan
Učestalost konvulzivnih napadaja tijekom razdoblja održavanja						
CSF na početku, N, Medijan (na svakih 28 dana) (min, max)	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)
CSF na kraju razdoblja održavanja, N, Medijan (min, max)	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)
Smanjenje srednje početne mjesečne vrijednosti, CSF-a u odnosu na placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
% smanjenja u konvulzivnim napadajima tijekom razdoblja održavanja						
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja za ≥ 50 % – promjena od početnih vrijednosti	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) VU ¹ = 33,3 % RR ² : 4,25	29 (72,5 %) VU = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) VU = 37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) VU = 60,4 % RR: 8,25
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) VU = 20,5 %	21 (52,5 %) VU = 47,4 %	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) VU = 15,4 %	23 (47,9 %) VU = 43,7 %

	Ispitivanje 1			Ispitivanje 3		
	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg na dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dan	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan
konvulzivnih napadaja ≥ 75 % – promjena od početnih vrijednosti		RR ² : 5,00	RR: 10,24		RR: 4,70	RR: 11,50
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja ≥ 100 % – promjena od početnih vrijednosti	0 (0 %)	6 (15,4 %) VU = 15,4 %	6 (15,0 %) VU = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Najdulji interval bez napadaja tijekom titracije + razdoblja održavanja						
Najdulji interval bez napadaja (medijan)	9,5 dana	15,0 dana (p = 0,035)	25,0 dana p < 0,001	10,0 dana	18,5 dana p = 0,0002	30 dana p < 0,0001

¹ Veličina učinka (VU) (razlika rizika) izračunana kao udio onih koji su primali djelatnu tvar - placebo; ² RR: relativni rizik
* uključeno je 49 bolesnika, a samo ih je 48 primilo lijek

Ispitivanje 2 (prethodno poznato kao ispitivanje 1504) (N = 87) bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje s 2 paralelne skupine u kojem je nakon šestotjednog početnog razdoblja slijedilo 15 tjedana liječenja koje je obuhvaćalo trotjedno razdoblje titracije i 12-tjedno razdoblje održavanja. Prikladni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine koje su primale 0,4 mg/kg na dan (najviše 17 mg na dan) ili placebo kao dodatak njihovom stabilnom standardnom režimu skrbi koji se sastojao od stiripentola (plus klobazam i/ili valproat) i vjerojatno drugih antiepileptičkih lijekova. Srednja vrijednost (standardna devijacija) dobi bolesnika uključenih u Ispitivanje 2 iznosila je 9,1 (4,80) godina, s rasponom od 2 do 19 godina. Većina bolesnika bila je u dobi ≥ 6 godina (72,4 %), a manjina u dobi < 6 godina (27,6 %), većina ih je bila muškog spola (57,5 %) te gdje je zabilježeno, bijelci (59,8 %). Nijedan uključeni ispitanik nije bio odgovarajuće kontroliran na terapiji barem jednim antiepileptičkim lijekom koja je uključivala stiripentol, uz vagusnu stimulaciju i/ili ketogenu prehranu ili bez toga. Medijan početne učestalosti konvulzivnih napadaja u 28 dana iznosio je na početku 10,7 i 14,0 u skupinama koje su primale placebo odnosno fenfluramin u dozi od 0,4 mg/kg na dan.

Tablica 5: Dravetov sindrom: Ispitivanje 2 (prethodno poznato kao Ispitivanje ZX008-1504)- rezultati primarne i odabranih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti u razdoblju održavanja

	Ispitivanje 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
Učestalost konvulzivnih napadaja tijekom razdoblja održavanja		
N na početku	44	43
Medijan (min, max)	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
N na kraju razdoblja održavanja	44	42
Medijan (min, max)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
Smanjenje srednje vrijednosti mjesečne učestalosti konvulzivnih napadaja, prilagođeno za početnu vrijednost, u odnosu na placebo	-	54,9 % p < 0,001
% smanjenja u konvulzivnim napadajima tijekom razdoblja održavanja		
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja za ≥ 50 % – promjena od početnih vrijednosti	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) VU = 45,7 RR: 6,02
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja za ≥ 75 % – promjena od početnih vrijednosti	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) VU ¹ = 36,0 % RR ² : 8,90

	Ispitivanje 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dan + stiripentol
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem mjesečnih konvulzivnih napadaja $\geq 100\%$ – promjena od početnih vrijednosti	0 (0%)	2 (4,8 %) VU = 4,8 %
Najdulji interval bez napadaja tijekom titracije + razdoblje održavanja		
Najdulji interval bez napadaja (medijan)	13,0 dana	22,0 dana p = 0,004

¹ Veličina učinka (VU) (razlika rizika) izračunana kao udio onih koji su primali djelatnu tvar - placebo; RR²: relativni rizik

Odrasli

Populaciju s Dravetovim sindromom u Ispitivanju 1, Ispitivanju 2 i Ispitivanju 3 činili su većinom pedijatrijski bolesnici i samo 11 odraslih bolesnika u dobi između 18 i 19 godina (3,2 %); stoga su dobiveni ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti u odrasloj populaciji s Dravetovim sindromom.

Podaci otvorenih ispitivanja

Bolesnici s Dravetovim sindromom koji su sudjelovali u Ispitivanju 1, Ispitivanju 2 i Ispitivanju 3 mogli su sudjelovati u otvorenom nastavku ispitivanja (Ispitivanju 5). Primarna svrha otvorenog produljenog ispitivanja (OLE) bila je ispitivanje dugoročne sigurnosti fenfluramina u dozama od 0,2 do 0,7 mg/kg na dan, s time da se dozu fenfluramina moglo titrirati kako bi se optimiziralo liječenje. Podaci se odnose na 374 bolesnika koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju i primali fenfluramin do 3 godine (medijan razdoblja liječenja je 824 dana; raspon 7 – 1280). Zabilježen je srednji postotak učestalosti napadaja od početne vrijednosti u cijelom razdoblju OLE liječenja od - 66,81 % (p < 0,001). Od 375 sudionika u ispitivanju 12,8 % je prekinulo sudjelovanje u ispitivanju, zbog nedostatka djelotvornosti i 2,9 % zbog štetnih događaja, a 5,3 % na zahtjev liječnika ili obitelji.

Lennox-Gastautov sindrom

Djeca i odrasli s Lennox-Gastautovim sindromom

Učinkovitost fenfluramina za liječenje napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom u bolesnika dobi od 2 do 35 godina procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (1. dijelu Ispitivanja 4). Prvi dio sadrži 2 neovisno analizirane kohorte, kohortu A i kohortu B. Kohorta A je kohorta za primarnu analizu i uključuje ispitanike iz Sjeverne Amerike, Europe i Australije, a kohorta B uključuje ispitanike iz Japana.

1. dio Ispitivanje 4 kohorta A

U 1. dijelu Ispitivanja 4 za kohortu A uspoređene su doze fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan (N = 87) i 0,2 mg/kg na dan (N = 89) (do najveće dnevne doze od 26 mg) s placebo (N = 87). Bolesnici su imali dijagnozu Lennox-Gastautovog sindroma koji nije bio odgovarajuće kontroliran upotrebom barem jednog antiepileptičkog lijeka, uz vagalnu stimulaciju i/ili ketogenu prehranu ili bez njih. Ispitivanje je imalo 4-tjedno početno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici morali imati najmanje 8 napadaja s padom dok su bili na stabilnoj terapiji antiepileptičkim lijekom. Napadaji s padom uključivali su: generalizirane toničko-kloničke, sekundarno generalizirane toničko-kloničke, toničke, atoničke ili toničko-atoničke napadaje za koje je bilo potvrđeno da su rezultirali padom. Nakon početnog razdoblja slijedila je randomizacija u 2-tjedno razdoblje titracije i naknadno 12-tjedno razdoblje održavanja u kojem je doza fenfluramina ostala stabilna.

U 1. dijelu Ispitivanja 4, 99 % bolesnika istodobno je uzimalo između 1 i 4 antiepileptička lijeka. Najčešće istodobno primjenjivani antiepileptički lijekovi (u najmanje 25 % bolesnika) bili su klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) i valproat (55,9 %).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u 1. dijelu Ispitivanja 4 bio je postotak promjene od početne vrijednosti u učestalosti napadaja s padom unutar 28 dana tijekom kombiniranih 14-tjednih razdoblja titracije i održavanja (tj. razdoblja liječenja) u skupini liječenoj dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su

udio bolesnika koji postignu $\geq 50\%$ smanjenja od početne vrijednosti u učestalosti napadaja s padom unutar 28 dana za skupinu liječenu dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo, i udio bolesnika koji postignu poboljšanje (minimalno, jako ili vrlo jako poboljšano) na ljestvici kliničkog ukupnog dojma poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression - Improvement*, CGI-I) prema procjeni glavnog istraživača za skupinu liječenu dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

U 1. dijelu Ispitivanja 4, medijan postotka promjene od početne vrijednosti (smanjenja) u učestalosti napadaja s padom unutar 28 dana bio je značajno veći za skupinu liječenu dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo (Tablica 6.). Smanjenje broja napadaja s padom opaženo je u roku od 2 tjedna od početka liječenja fenfluraminom, a učinak je ostao dosljedan tijekom 14-tjednog razdoblja liječenja.

Među ispitanicima s ≥ 124 napadaja s padom unutar 28 dana (engl. *drop seizure frequency per 28 days*, DSF) u početnom razdoblju, smanjenje DSF-a bilo je -19,98 %; -7,37 %; -11,21 % za ispitanike u skupinama liječenim dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan; 0,2 mg/kg na dan, odnosno skupini koja je primala placebo.

Tablica 6: Lennox-Gastautov sindrom: 1. dio Ispitivanja 4 za kohortu A primarnih i odabranih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti tijekom razdoblja održavanja

	1. dio Ispitivanja 4 kohorte A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg na dan (N = 87)
Postotak promjene od početnog razdoblja u DSF-u tijekom održavanja		
Sažeti statistički podaci za DSF ^a		
Medijan u početnom razdoblju	53,00	82,00
Medijan tijekom održavanja	47,33	55,73
Medijan postotka promjene od početnog razdoblja tijekom održavanja	-7,28	-27,16
Neparametarski model ^b		
p-vrijednost za usporedbu s placebom	—	0,0018
HL procjena za medijan razlike (lijevak-placebo)		
Procjena (stand. pogr.)	—	-20 (5,795)
95 % CI	—	-31,61; -8,89
Postotak bolesnika s $\geq 50\%$ smanjenja od početnog razdoblja u DSF-u (50 % stopa odgovora na terapiju) tijekom održavanja		
$\geq 50\%$ smanjenja u DSF-u, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-vrijednost za usporedbu s placebom ^c		0,0044
Postotak bolesnika s poboljšanjem^d na ljestvici CGI-I koju ocjenjuje istraživač na kraju održavanja		
Ispitanici s rezultatom 1, 2 ili 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-vrijednost naspram placeba ^e		0,0567

ANCOVA = analiza kovarijance; CGI-I = Klinički ukupni dojam poboljšanja; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; DSF = učestalost napadaja s padom unutar 28 dana; HL = Hodges-Lehmann; stand. pogr. = standardna pogreška

- Vrijednosti početnog razdoblja, titracije+održavanja, i postotka promjene od početnog razdoblja u razdoblju održavanja za učestalost napadaja unutar 28 dana predstavljene su u originalnom razmjeru
- Rezultati se temelje na neparametarskom ANCOVA modelu sa slojevima skupina liječenja (3 razine) i težine (< 37,5 kg; $\geq 37,5$ kg) kao čimbenicima, rangom učestalosti napadaja u početnom razdoblju kao kovarijatom i rangom postotka promjene od početnog razdoblja u učestalosti napadaja tijekom liječenja (održavanje) kao odgovorom
- Temeljeno na modelu logističke regresije koji je uključivao varijablu kategoričkog odgovora (postignut postotak smanjenja, da ili ne), slojevi težinskih skupina (< 37,5 kg; $\geq 37,5$ kg) i početni DSF kao kovarijat.
- Minimalno, jako ili vrlo jako poboljšano
- Temeljeno na Cochran-Mantel-Haenszel testu usporedbom aktivnog liječenja s placebom, nakon prilagodbe za slojeve težine

Medijan postotka smanjenja učestalosti napadaja s padom unutar 28 dana od početne vrijednosti za nižu dozu fenfluramina (0,2 mg/kg na dan) tijekom razdoblja održavanja nije dostigao statističku značajnost u odnosu na placebo (medijan promjene između skupine bolesnika liječenih dozom od 0,2 mg/kg na dan i skupine koja je primala placebo u postotnoj promjeni od početne vrijednosti tijekom razdoblja održavanja -11,48 [95 % CI -26,61; 3,31]).

Vrsta napadaja s najvećim medijanom postotne promjene od početne vrijednosti u skupini liječenoj dozom fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo bili su generalizirani toničko-klonički napadaji (-45,7 % za dozu fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan [n = 38] naspram 3,7 % za placebo [n = 38]).

1. dio Ispitivanja 4 kohorte B

U ovom ispitivanju uspoređene su doze od 0,7 mg/kg/dan (N = 11) i 0,2 mg/kg/dan (N = 11) (do najviše dnevne doze od 26 mg) fenfluramina s placebom (N = 11).

Primarna mjera ishoda procijenjena je samo na temelju podataka iz 1. dijela za kohortu A zbog malobrojne kohorte B.

Rezultati za kohortu B idu u prilog kliničkoj koristi od fenfluramina prijavljenoj za kohortu A za adjuktivnu terapiju atoničkih napadaja povezanih s LGS-om u ispitanika iz Japana.

Tablica 7: Lennox-Gastautov sindrom: 1. dio Ispitivanja 4 za kohortu B primarnih i odabranih sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti tijekom razdoblja održavanja

	1. dio Ispitivanja 4 kohorta B	
	Placebo (N = 11)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dan (N = 11)
Primarna mjera ishoda: Promjena postotka od BL u DSF-u tijekom razdoblja održavanja		
Sažetak statistike DSF-a ^a		
Medijan na početku (BL)	53,00	58,00
Medijan u razdoblju održavanja	51,90	31,86
Promjena postotka medijana od BL-a tijekom razdoblja održavanja	-18,18	-45,07
Procjena HL-a za razliku medijana (A-P)		
Procjena (stand. pogr.)		-25,54 (17,000)
95% CI		(-57,57, 9,07)
Sekundarna mjera ishoda: Postotak bolesnika sa smanjenom učestalošću napadaja (DSF) \geq 50% u odnosu na početak (BL) u DSF-u (stopa ispitanika koji su odgovorili na terapiju je 50%) tijekom održavanja		
\geq 50% smanjenja DSF-a, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = analiza kovarijance; A-P = aktivna skupina-placebo skupina; BL (engl. *Baseline Period*) = početno razdoblje; CI = interval pouzdanosti; DSF = učestalost atoničkih napadaja na 28 dana; HL = Hodges-Lehman; stand. pogr. = standardna pogreška; M = razdoblje održavanja

^a BL, M i promjena postotka od početnog razdoblja u razdoblju održavanja glede učestalosti napadaja na 28 dana prikazana je u originalnoj ljestvici.

Podaci iz otvorenog ispitivanja

Bolesnici s Lennox-Gastautovim sindromom koji su završili 1. dio Ispitivanja 4 (ZX008-1601) mogli su sudjelovati u 2. dijelu, otvorenom, 52-tjednom nastavku ispitivanja s fleksibilnim dozama. Primarni cilj 2. dijela Ispitivanja 4 bio je procijeniti dugoročnu sigurnost i podnošljivost fenfluramina u dozama od 0,2 mg/kg na dan do 0,7 mg/kg na dan. U otvoreni nastavak ispitivanja uključeno je 279 bolesnika koji su primali dozu fenfluramina od 0,2 mg/kg na dan tijekom 1 mjeseca, a zatim se doza titrirala kako bi se optimiziralo liječenje. Sigurnosni podaci iz otvorene faze Ispitivanja 4 u skladu su s poznatim sigurnosnim profilom fenfluramina.

Od 177 ispitanika s LGS-om liječenih fenfluraminom tijekom \geq 12 mjeseci; 24,3 % primalo je srednju vrijednost dnevne doze fenfluramina od > 0 do $< 0,4$ mg/kg na dan; 45,2 % primalo je srednju vrijednost dnevne doze fenfluramina od 0,4 do $< 0,6$ mg/kg na dan, a 30,5 % primalo je srednju vrijednost dnevne doze fenfluramina od $\geq 0,6$ mg/kg na dan.

Najčešći razlog za prekid sudjelovanja tijekom otvorenog nastavka ispitivanja bio je nedostatak djelotvornosti (58 [20,8 %]), štetni događaj (15 [5,4 %]) i povlačenje od strane ispitanika (17 [6,1 %]).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Fintepla u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u Dravetovom sindromu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika

Farmakokinetika fenfluramina i norfenfluramina ispitana je u zdravih ispitanika, u pedijatrijskih bolesnika s Dravetovim sindromom i u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom.

Apsorpcija

Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) fenfluramina u rasponu je od 3 do 5 sati u stanju dinamičke ravnoteže. Apsolutna bioraspoloživost fenfluramina je približno 68 % – 83 %. Nije opažen učinak hrane na farmakokinetiku fenfluramina ili norfenfluramina.

Za fenfluramin, C_{max} se postiže ~3 sata nakon jedne peroralne doze u zdravih ispitanika, a iznosi 28,6 ng/ml nakon doze od 0,35 mg/kg i 59,3 ng/ml nakon doze od 0,7 mg/kg fenfluramina. AUC_{inf} iznosi 673 ng × h/ml odnosno 1660 ng × h/ml nakon doze od 0,35 mg/kg odnosno 0,7 mg/kg. Za norfenfluramin, C_{max} se postiže ~12 sati nakon jedne peroralne doze u zdravih ispitanika, a iznosi 11,7 ng/ml nakon doze od 0,35 mg/kg odnosno 16,1 ng/ml nakon doze od 0,7 mg/kg. Nakon doze od 0,35 mg/kg AUC_{inf} iznosi 798 ng × h/ml, a nakon doze od 0,7 mg/kg iznosi ~800 ng × h/ml. Čini se da su u zdravih ispitanika vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} fenfluramina proporcionalne dozi u rasponu doza od 0,35 do 0,7 mg/kg. Čini se da su u zdravih ispitanika vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} norfenfluramina niže od onih proporcionalnih dozi u rasponu doza od 0,35 do 0,7 mg/kg. Vrijednost AUC_{inf} povećala se 0,5 puta pri dozi od 0,7 mg/kg u odnosu na dozu od 0,35 mg/kg. Vrijednost C_{max} povećala se 0,7 puta pri dozi od 0,7 mg/kg u odnosu na dozu od 0,35 mg/kg.

U pedijatrijskih bolesnika s Dravetovim sindromom, nakon doze fenfluramina od 0,2 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-24}) iznosi 371 ng*h/ml za fenfluramin i 222 ng*h/ml za norfenfluramin. U pedijatrijskih bolesnika, nakon doze fenfluramina od 0,7 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno s najvišom dozom od 26 mg na dan, AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1400 ng*h/ml za fenfluramin i 869 ng*h/ml za norfenfluramin nakon doze od 0,7 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno. Vrijednost $C_{max,ss}$ iznosila je 68,6 ng/ml za fenfluramin i 37,8 ng/ml za norfenfluramin. Uz istodobnu primjenu stiripentola, nakon doze od 0,2 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1030 ng*h/ml za fenfluramin i 139 ng*h/ml za norfenfluramin; nakon doze od 0,35 mg/kg na dan primijenjene dvaput dnevno AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 3240 ng*h/ml za fenfluramin i 364 ng*h/ml za norfenfluramin.

U pedijatrijskih i odraslih bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom koji primaju dozu lijeka fenfluramin od 0,7 mg/kg dnevno, primijenjenu dvaput dnevno, do ukupne dnevne doze od 26 mg fenfluramina, sistemska izloženost u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max} i AUC_{0-24h}) fenfluramina u prosjeku je nešto niža, ali se ne smatra značajno drugačijom od one u bolesnika s Dravetovim sindromom.

Poluvijek fenfluramina i norfenfluramina u plazmi pokazuje da se stanje dinamičke ravnoteže od približno 94 % postiže za otprilike 4 dana za fenfluramin i za 5 dana za norfenfluramin (4 poluvijeka). U zdravih ispitanika, omjer akumulacije za C_{max} bio je 3,7 puta veći za fenfluramin i 6,4 puta za norfenfluramin, dok je omjer akumulacije za AUC_{0-24} bio 2,6 puta veći za fenfluramin i 3,7 puta za norfenfluramin.

Distribucija

In vitro se 50 % fenfluramina veže za proteine ljudske plazme, a vezanje ne ovisi o koncentraciji fenfluramina. Nakon peroralne primjene fenfluramina u zdravih ispitanika, geometrijska srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije (V_z/F) fenfluramina iznosi 11,9 (16,5 %) l/kg.

Biotransformacija

Više od 75 % fenfluramina metabolizira se u norfenfluramin prije eliminacije, prvenstveno putem enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP2D6. Norfenfluramin se zatim deaminacijom i oksidacijom pretvara u neaktivne metabolite. Nije poznato u kojem su opsegu ti neaktivni metaboliti prisutni u plazmi i urinu. Uključenost enzima koji nisu CYP (npr. UGT) u metabolizam norfenfluramina nije poznata, ali podaci iz literature upućuju na to da se norfenfluramin možda glukuronizira u značajnom opsegu.

Prijenosnici

Fenfluramin i norfenfluramin *in vitro* nisu bili supstrati za P-glikoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2-K.

Eliminacija

Veći dio peroralno primijenjene doze fenfluramina (> 90 %) izlučuje se u urinu uglavnom kao metabolit, a manje od 5 % nalazi se u fecesu. Nakon peroralne primjene fenfluramina u zdravih ispitanika, geometrijska srednja vrijednost (CV%) klirensa (CL/F) fenfluramina iznosi 6,9 l/h (29 %), a poluvijek je 20 sati. Poluvijek eliminacije norfenfluramina iznosi ~30 sati.

Posebne populacije

Genski polimorfizam

Nije opažen utjecaj genotipova CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 na farmakokinetiku fenfluramina ili norfenfluramina.

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega prevladavajući je put eliminacije fenfluramina, pri čemu se više od 90 % primijenjene doze izluči u urinu kao nepromijenjen lijek ili u obliku metabolita. U ispitivanju u kojem se uspoređivala farmakokinetika jedne doze od 0,35 mg/kg fenfluramina u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (utvrđeno modifikacijom prehrane kod bubrežnih bolesnika procijenjene brzine glomerularne filtracije < 30 ml/min/1,73m²) i odgovarajućih zdravih dobrovoljaca, kod teškog oštećenja funkcije bubrega C_{max} i AUC_{0-t} fenfluramina povećali su se za 20 %, odnosno 87 %. Ova povećanja izloženosti fenfluraminu nisu klinički značajna. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega opažene su male i beznačajne promjene u AUC_{0-t} i C_{max} norfenfluramina. Ne preporučuje se prilagodba doze kada se lijek Fintepla primjenjuje bolesnicima s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, međutim, može se razmotriti sporija titracija. Smanjenje doze može biti potrebno u slučaju pojave nuspojava.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju u kojem se uspoređivala farmakokinetika jedne doze fenfluramina od 0,35 mg/kg kod ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasifikacija A, B odnosno C) vrijednost AUC_{0-t} fenfluramina povećala se za 95 % u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, 113 % u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i 185 % u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na odgovarajuće ispitanike s normalnom funkcijom jetre. Kod oštećenja funkcije jetre povećanja u C_{max} fenfluramina kretala su se od 19 % to 29 %. Sistemske izloženosti norfenfluraminu ili su se blago povećale za do 18 % (AUC_{0-t}) ili smanjile za do 45 % (C_{max}) u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre. U ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre srednja vrijednost poluvijeka eliminacije fenfluramina iz plazme povećala se na 34,5 sati, 41,1 sat odnosno 54,6 sati u usporedbi s 22,8 sati u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Odgovarajuća srednja vrijednost poluvijeka eliminacije norfenfluramina iz plazme iznosila je 54,0 sati,

72,5 sati odnosno 69,0 sati u usporedbi s 30,2 sata u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Razlike u izloženostima kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije jetre ne smatraju se klinički značajnima. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjiti doziranje fenfluramina. [vidjeti dio 4.2, Doziranje i način primjene za posebne populacije]

Retrospektivna analiza izloženosti fenfluraminu i norfenfluraminu u stanju dinamičke ravnoteže u Ispitivanju 2, skupina 2 (n = 12) nije pokazala klinički značajne promjene u odsutnosti ili prisutnosti stabilnih doza stiripentola u bolesnika s Dravetovim sindromom u ispitivanjima faze 3 koji su bili kategorizirani kao oni s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s onima s normalnom funkcijom jetre (AST/ALT i BILI ≤ GGN). Ne preporučuje se primjena fenfluramina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre koji se liječe stiripentolom.

Tjelesna težina

Klirens lijeka i farmakokinetika izloženosti fenfluraminu i norfenfluraminu bile su dosljedne u cjelokupnom rasponu indeksa tjelesne mase (od 12,3 do 35 kg/m²).

Spol

Farmakokinetike fenfluramina i norfenfluramina bile su dosljedne između muškaraca i žena.

Rasa

Budući da je procjenu ograničavao mali broj ispitanika nebjelačke rase u uzorku, ne može se donijeti zaključak o učinku rase na farmakokinetiku. Polimorfizam gena za enzime koji metaboliziraju fenfluramin sličan je u svim rasama i razlikuju se samo po učestalosti. Stoga, iako se srednje vrijednosti izloženosti mogu neznatno razlikovati ovisno o rasi, očekuje se da je raspon izloženosti sličan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanju laktacije štakorima je peroralno primjenjivan radioaktivno obilježen deksfenfluramin u dozi od 1,2 mg/kg te su uzorci plazme i mlijeka uzimani tijekom 24 sata nakon primjene doze. U mlijeku su nađeni i deksfenfluramin i nordeksfenfluramin 2 sata nakon primjene doze, a koncentracije su se snižavale tijekom 24 sata. U 24. satu u mlijeku nije nađen deksfenfluramin. Nordeksfenfluramin je u 24. satu bio prisutan u malim količinama. Omjer radioaktivnosti mlijeko:plazma iznosio je 9 ± 2 u 2. satu i 5 ± 1 u 24. satu. Na temelju usporedbe tjelesne težine, ekvivalentna doza u ljudi (0,2 mg/kg deksfenfluramina) niža je od maksimalne preporučene doze lijeka fenfluramin u ljudi.

Reprodukcija i razvoj

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora i kunića, fenfluramin i norfenfluramin prolazili su kroz placentu. Izloženosti u plazmi bile su viših koncentracija u fetusima štakora nego u majki, dok su izloženosti u plazmi u kunića bile sličnih koncentracija i u majki i u fetusa, međutim, učinci na ljudske fetuse nisu poznati.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, opaženo je smanjenje fetalne težine i povećanje incidencije vanjskih malformacija i skeletnih malformacija pri visokoj dozi, a to je bilo povezano s maternalnom toksičnošću. Srednja doza pri kojoj nije bilo nalaza na fetusu bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) pet puta većim od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi lijeka fenfluramina za ljude.

Učinci fenfluramina u ispitivanju embriofetalnog razvoja u kunića uključivali su povećanje resorpcije što je rezultiralo većim postimplantacijskim gubitkom do kojeg je dolazilo pri svim dozama kao posljedica maternalne toksičnosti izazvane fenfluraminom (gubitak na težini i smanjena konzumacija hrane). Opaženi su dodatni klinički znakovi u obliku proširenih zjenica, ubrzanog disanja i tremora. Ni pri jednoj dozi nije bilo vanjskih, visceralnih ili skeletnih malformacija povezanih s fenfluraminom.

Niska doza koja je rezultirala maternalnom toksičnošću i postimplantacijskim gubitkom bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) manjim od onih u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi fenfluramina za ljude.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, maternalna je toksičnost bila povezana s povećanim brojem mrtvorodne mladunčadi kod primjene visoke doze. Srednja doza nije imala štetne učinke na generacije F₀ i F₁ pri izloženostima u plazmi (AUC) pet puta većim od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj terapijskoj dozi lijeka fenfluramina za ljude. U prvoj generaciji mladunčadi nije bilo učinaka na ukupnu reproduktivnu funkciju.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, nisu utvrđeni učinci na plodnost mužjaka *in vivo*. U ženki je opaženo smanjenje indeksa plodnosti (definirano brojem parenja koja su rezultirala skotnošću) koje se smatralo povezano s učincima u ženki. Opaženi učinci uključivali su manji broj žutih tijela, značajno manje implantacijskih mjesta i viši postotak gubitaka prije i poslije implantacije. Do smanjenja indeksa plodnosti došlo je pri maternalno toksičnim dozama. Niska doza pri kojoj nije bilo učinaka na indeks plodnosti bila je povezana s izloženostima u plazmi (AUC) koje su približno ekvivalentne dozama u ljudi pri maksimalno preporučenim dozama lijeka fenfluramina za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
sukraloza (E 955)
hidroksietilceluloza (E 1525)
natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
natrijev hidrogenfosfat (E 339)
prašak s okusom trešnje:
arapska guma (E 414)
glukoza (kukuruzna)
etilbenzoat
pripravci prirodnih aroma
prirodne arome
arome
maltodekstrin (kukuruzni)
sumporov dioksid (E 220):
kalijev citrat (E 332)
citratna kiselina hidrat (E 330)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja

Ovaj lijek treba upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Fintepla dolazi u bijeloj bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu i evidencijom otvaranja, pakiranom u kutiji, s adapterom od polietilena niske gustoće (LDPE) koji se utisne u bočicu i štrcaljkama za usta od polipropilena (PP) / HDPE-a. Za primjenu propisane doze treba upotrijebiti štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju.

Pakiranja:

Bočica koja sadrži 60 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 120 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 250 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Bočica koja sadrži 360 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Umetanje adaptera u bočicu:

Pri prvom otvaranju bočice, u bočicu je potrebno umetnuti adapter.

Operite i osušite ruke.

Izvadite adapter za bočicu iz pakiranja.

Stavite bočicu na ravnu, čvrstu podlogu.

Otvorite bočicu.

Čvrsto primite bočicu.

Postavite adapter na otvor bočice.

Dlanom utisnite adapter u bočicu.

Adapter za bočicu mora biti u ravnini s vrhom bočice.

Adapter za bočicu ne smije se vaditi nakon svake upotrebe.

Zatvarač bočice može se zaviti na bočicu i dok je adapter u bočici.

Čišćenje štrcaljke:

Da biste očistili svaki dio, odvojite klip od štrcaljke. Za čišćenje štrcaljke i klipa nemojte upotrebljavati deterdžent.

Nakon svake primjene isperite štrcaljku za usta hladnom vodom i ostavite je da se osuši na zraku.

Isperite unutrašnjost štrcaljke i klip.

Štrcaljku i klip nemojte prati u perilici suđa.

Štrcaljku možete očistiti tako da povlačenjem klipa gore-dolje nekoliko puta uvučete i istisnete hladnu vodu iz štrcaljke.

Štrcaljka i klip moraju biti potpuno suhi prije sljedeće upotrebe.

Cjevčice za hranjenje

Fintepla oralna otopina kompatibilna je s većinom cjevčica za hranjenje enteralnim putem.

Za ispiranje cjevčice za hranjenje, napunite vodom štrcaljku koja služi za primjenu doze i isperite cjevčicu. Ponovite to 3 puta.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. prosinca 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Fintepla u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti o sadržaju i obliku edukacijskog materijala i programu kontroliranog pristupa, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve ostale aspekte programa.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da se u svakoj državi članici u kojoj je lijek Fintepla na tržištu uvede **program kontroliranog pristupa**, kako bi se spriječila upotreba lijeka izvan odobrene indikacije, tj. kako bi se spriječila primjena za kontrolu težine u pretilih bolesnika, jer je poznato da je u toj populaciji omjer koristi i rizika negativan.

Nadalje, program kontroliranog pristupa bit će uveden kako bi se potvrdilo da su liječnici koji propisuju lijek upoznati s potrebom periodičnog nadzora srca u bolesnika koji uzimaju lijek Fintepla zbog važnih identificiranih rizika od bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Fintepla na tržištu svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati lijek budu upoznati s programom kontroliranog pristupa i da dobiju edukacijski materijal koji uključuje:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike (**Vodič za zdravstvene radnike**) upozorit će na sljedeće rizike:

- bolest srčanih zalistaka
- plućnu arterijsku hipertenziju
- upotrebu lijeka izvan odobrenih indikacija radi kontrole težine.

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Kratki opis razvoja fenfluramina i informacije o povlačenju odobrenja za stavljanje lijeka u promet zbog rizika od bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije.
- Slučajevi bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije uočeni su nakon stavljanja lijeka u promet kod doza koje se koriste za liječenje Dravetovog sindroma i Lennox-Gastautovog sindroma.
- Istaknuti važnost činjenice da se treba strogo pridržavati trenutačno odobrene indikacije; pristup lijeku stoga je kontroliran kako bi se osiguralo da će liječnici dobiti prave informacije prije propisivanja lijeka.
- Informacije za liječnike o uvjetima Fintepla programa kontroliranog pristupa (koji su dogovoreni na nacionalnoj razini).
- Upute o otkrivanju, praćenju i/ili pravilnom liječenju bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije povezanih s fenfluraminom.
- Savjete kojima će se potaknuti bolesnike/njegovatelje da se bolesnike upiše u registar bolesti za fenfluramin kako bi se omogućilo prikupljanje dugoročnih sigurnosnih podataka.

Edukacijski materijal za bolesnike i/ili njegovatelje treba upozoriti na sljedeće identificirane rizike:

- bolest srčanih zalistaka
- plućnu arterijsku hipertenziju

Vodič za bolesnika/njegovatelja mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije o važnosti periodičnog nadzora srca (ehokardiografija)
- Upute o tome kako otkriti i pravilno liječiti bolest srčanih zalistaka i plućnu arterijsku hipertenziju povezane s fenfluraminom.
- Poziv na sudjelovanje u registru bolesti za fenfluramin kako bi se omogućilo prikupljanje dugoročnih sigurnosnih podataka.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Fintepla registar dugoročne sigurnosti primjene Nositelj odobrenja ustanovit će opservacijski registar kojim će se dobiti podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene fenfluramina u rutinskoj praksi, s fokusom na karakterizaciji i kvantifikaciji važnih identificiranih rizika za razvoj bolesti srčanih zalistaka i plućne arterijske hipertenzije (primarni cilj) te usporavanja rasta (sekundarni cilj). Osim toga, podaci o učestalosti ehokardiografskog praćenja pridonijet će procjeni učinkovitosti mjera minimizacije rizika.</p>	<p>Završno izvješće: 1. kvartal 2034.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina
fenfluramin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku 2,5 mg fenfluraminklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: E 215, E 219, okus trešnje (glukoza, E 220).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna otopina

Bočica od 60 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 120 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 250 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 360 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

Datum prvog otvaranja bočice __ / __ / ____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1491/001 60 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/002 120 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/003 250 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/004 360 ml oralna otopina

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fintepla

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina
fenfluramin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku 2,5 mg fenfluraminklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: E 215, E 219, okus trešnje (glukoza, E 220).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna otopina

Bočica od 60 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 120 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 250 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml
Bočica od 360 ml, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.

Datum prvog otvaranja bočice __ / __ / __

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1491/001 60 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/002 120 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/003 250 ml oralna otopina
EU/1/20/1491/004 360 ml oralna otopina

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fintepla

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Fintepla 2,2 mg/ml oralna otopina fenfluramin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje imate Vi ili Vaše dijete.
- Ako kod sebe ili djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fintepla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Fintepla
3. Kako uzimati lijek Fintepla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Fintepla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Fintepla i za što se koristi

Fintepla sadrži djelatnu tvar fenfluramin.

Lijek Fintepla koristi se kao dodatna terapija za liječenje napadaja u bolesnika u dobi od 2 i više godina koji imaju ili vrstu epilepsije pod nazivom Dravetov sindrom ili onu pod nazivom Lennox-Gastautov sindrom. Ovaj lijek može pomoći smanjiti broj i težinu napadaja.

Nije u potpunosti poznat način na koji Fintepla djeluje. Međutim, smatra se da djeluje tako što u mozgu povećava aktivnost prirodne tvari pod nazivom serotonin i sigma-1 receptora, a to može smanjiti napadaje.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Fintepla

Nemojte uzimati lijek Fintepla

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na fenfluramin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vi ili Vaše dijete imate problem sa srcem kao što je bolest zalistaka ili plućnu arterijsku hipertenziju (visoki tlak u arterijama pluća)
- ako ste Vi ili Vaše dijete u protekla 2 tjedna uzimali lijekove za liječenje depresije koji se nazivaju inhibitori monoaminooksidaze

Nemojte uzimati lijek Fintepla ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Fintepla.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Fintepla ako:

- Vi ili Vaše dijete imate glaukom
- ste Vi ili Vaše dijete pomišljali na samoozljeđivanje ili samoubojstvo
- Vi ili Vaše dijete uzimate lijek koji se naziva ciproheptadin, a koristi se za liječenje alergija ili za poboljšavanje apetita
- ste Vi ili Vaše dijete doživjeli povećanje učestalosti napadaja
- Vi ili Vaše dijete osjećate veću pospanost.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili Vaše dijete (ili ako niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što počnete uzimati lijek Fintepla.

Pretrage i kontrole

Prije nego što Vi ili Vaše dijete počnete uzimati lijek Fintepla, liječnik mora provjeriti rad srca ultrazvučnim snimanjem (ehokardiografijom). Liječnik će provjeriti rade li srčani zalistci pravilno te da tlak u arteriji između srca i pluća nije previsok. Kad Vi ili Vaše dijete počnete s uzimanjem lijeka Fintepla, ehokardiografske kontrole provodit će se svakih 6 mjeseci u prve 2 godine, a zatim jednom godišnje. Ako liječenje lijekom Fintepla bude prekinuto, Vi ili Vaše dijete morat ćete snimiti ehokardiogram 3 - 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Liječnik Vam također treba provjeriti tjelesnu težinu prije i tijekom liječenja, jer lijek Fintepla može uzrokovati gubitak težine ili Vam smanjiti apetit.

„Serotoninski sindrom”

Prije uzimanja lijeka Fintepla obratite se liječniku ako Vi ili Vaše dijete uzimate lijekove koji mogu povećati razine serotonina u mozgu. To je zbog toga što uzimanje tih lijekova s lijekom Fintepla može prouzročiti serotoninski sindrom, što je životno opasno stanje. Lijekovi koji mogu povisiti razine serotonina uključuju:

- triptane (kao što je sumatriptan) – koriste se protiv migrene
- inhibitore monoamino oksidaze (MAOI) – koriste se za liječenje depresije
- lijekove koji su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili lijekove koji su inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) – koriste se za liječenje depresije i tjeskobe

Pazite na znakove serotoninskog sindroma koji uključuju:

- uznemirenost, priviđanje nečega što zapravo ne postoji (halucinacije) ili nesvjesticu
- probleme sa srcem i krvotokom kao što su brzi otkucaji srca, povišenja i sniženja krvnog tlaka, visoka temperatura, znojenje
- trzanje mišića, nekoordinirane pokrete mišića
- mučninu, povraćanje i proljev

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih ozbiljnih nuspojava.

Drugi lijekovi i Fintepla

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga što lijek Fintepla može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi. Jednako tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na to kako djeluje lijek Fintepla.

Zbog uzimanja lijeka Fintepla možete se Vi ili Vaše dijete osjećati pospano. Vi ili Vaše dijete možete se osjećati još pospanije ako u isto vrijeme s lijekom Fintepla uzimate druge lijekove kao što su antidepresivi ili alkohol.

Posebice obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti:

- stiripentol, lijek protiv epilepsije, jer u tom slučaju dozu lijeka Fintepla možda treba smanjiti

- „triptane”, MAOI, SNRI ili SSRI – pogledajte u prethodnom tekstu pod naslovom „Serotoninski sindrom”
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital i druge barbiturate, fenitoin i efavirenz, jer će Vašu dozu lijeka Fintepla možda trebati povećati
- klobazam, valproat i kanabidiol, lijekove za liječenje epilepsije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste Vi ili Vaše dijete trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete ili dojite, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Porazgovarajte s liječnikom o upravljanju vozilima i strojevima ili ako se Vi ili Vaše dijete bavite aktivnostima kao što je vožnja biciklom ili drugim tjelesnim aktivnostima koje zahtijevaju vještinu, jer se poslije primjene ovog lijeka možete osjećati pospano ili umorno.

Fintepla sadrži natrijev etilpara-hidroksibenzoat (E 215) i natrijev metilpara-hidroksibenzoat (E 219)

Oni mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Fintepla sadrži sumporov dioksid (E 220)

Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Fintepla sadrži glukozu

To može biti štetno za zube.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Fintepla sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 12 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Fintepla

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s njima ako niste sigurni.

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra izračunat će volumen doze do maksimalne preporučene doze, koristeći sljedeću formulu:

Tjelesna težina (kg) x Doziranje na temelju tjelesne težine (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = ml doze koju treba uzeti **dvaput dnevno**

Izračunatu dozu uvijek zaokružite na najbližu višu ili nižu graduiranu oznaku, u skladu sa standardnim pravilima zaokruživanja. Na primjer, za bolesnika kojemu je potrebna doza od 2,15 ml, volumen koji se primjenjuje treba zaokružiti naviše na 2,2 ml jer se štrcaljkom od 3 ml može isporučiti samo 2,1 ml ili 2,2 ml. Isto tako, volumen od 1,13 ml treba zaokružiti naniže na volumen od 1,1 ml. Za bolesnika kojemu je potrebna doza od 3,15 ml, volumen koji se primjenjuje treba zaokružiti naviše na 3,2 ml jer se štrcaljkom od 6 ml može isporučiti samo 3,0 ml ili 3,2 ml. Isto tako, volumen od 4,25 ml treba zaokružiti naniže na volumen od 4,2 ml.

Donja tablica smije se koristiti samo kao provjera izračunatog volumena doze. Tablica 1 **ne zamjenjuje** potrebu izračunavanja specifičnog volumena doze.

Tablica 1: Raspon volumena doze u ml za provjeru izračuna

Kategorija tjelesne težine	Doziranje bez istodobne primjene STP-a*			Doziranje s istodobnom primjenom STP-a**	
	Početna doza	7.-13. dan	14. dan i dalje	Početna doza	7. dan i dalje
	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno	0,35 mg/kg dvaput dnevno	0,1 mg/kg dvaput dnevno	0,2 mg/kg dvaput dnevno
3-5 kg	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml	0,5-0,8 ml	0,1-0,2 ml	0,3-0,5 ml
5-7 kg	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml	0,8-1,1 ml	0,2-0,3 ml	0,5-0,6 ml
7-10 kg	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml	1,1-1,6 ml	0,3-0,5 ml	0,6-0,9 ml
10-15 kg	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml	1,6-2,4 ml	0,5-0,7 ml	0,9-1,4 ml
15-20 kg	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml	2,4-3,2 ml	0,7-0,9 ml	1,4-1,8 ml
20-30 kg	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml	3,2-4,8 ml	0,9-1,4 ml	1,8-2,7 ml
30-38 kg	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml	4,8-6 ml (maksimalna doza)	1,4-1,7 ml	2,7-3,4 ml
38-43 kg	1,7-2 ml	3,4-4 ml	6 ml (maksimalna doza)	1,7-2 ml	3,4-4 ml (maksimalna doza)
43-55 kg	2-2,5 ml	4-5 ml	6 ml (maksimalna doza)	2-2,5 ml	4 ml (maksimalna doza)
55-65 kg	2,5-3 ml	5-6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	2,5-3 ml	4 ml (maksimalna doza)
65-86 kg	3-4 ml	6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	3-4 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)
86-130 kg	4-6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	6 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)	4 ml (maksimalna doza)

* Bez istodobne primjene STP-a: Maksimalna doza 13 mg dvaput dnevno odgovara 6 ml dvaput dnevno.

** S istodobnom primjenom STP-a: Maksimalna doza od 8,6 mg dvaput dnevno odgovara 4 ml dvaput dnevno.

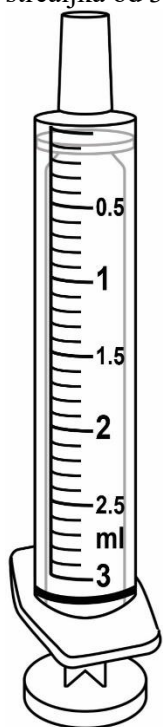
Koliko primijeniti

- Reći će Vam koliko ml uzeti za svaku dozu.
- Uzmite lijek dvaput dnevno.
- Za početak, liječnik će Vama ili Vašem djetetu odrediti malu dozu. Ona se postupno može povećavati ovisno o tome koliko dobro će lijek djelovati i kako utječe na Vas ili Vaše dijete.
- Najveća količina lijeka koju možete uzeti iznosi 6 ml dvaput dnevno.
- Ako uzimate stiripentol, najveća količina lijeka koju možete uzeti iznosi 4 ml dvaput dnevno.
- Nemojte uzeti više od propisane doze jer to može prouzročiti ozbiljne nuspojave.

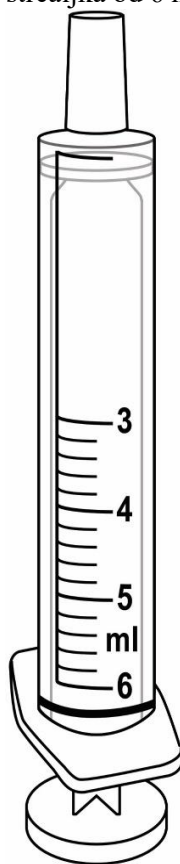
Uzimanje ovog lijeka

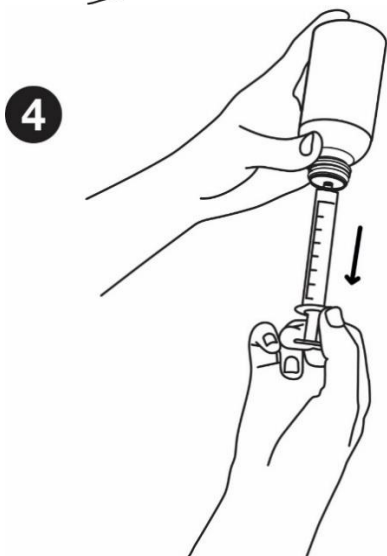
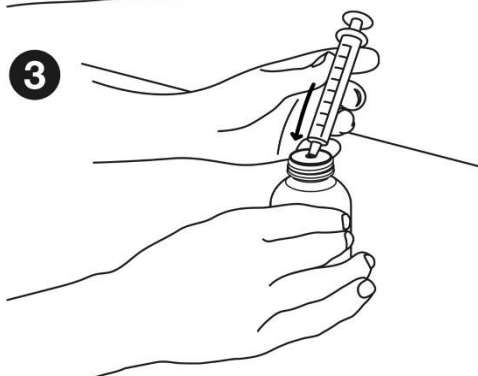
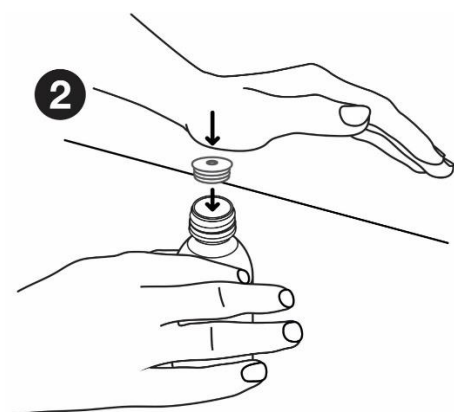
- Ovaj lijek uzimajte na usta.
- Lijek uzmite s hranom ili između obroka.
- Lijek Fintepla oralna otopina kompatibilan je s ketogenom prehranom.
- Lijek je u tekućem obliku. Da biste izmjerili svoju dozu, upotrijebite priložene štrcaljke za usta kako je objašnjeno u nastavku.
- Za doze do 3 ml upotrijebite zelenu štrcaljku od 3 ml.
- Za doze između 3,2 ml i 6 ml upotrijebite ljubičastu štrcaljku od 6 ml.
- Fintepla oralna otopina kompatibilna je s većinom cjevčica za hranjenje enteralnim putem.
- Za ispiranje cjevčice za hranjenje, napunite vodom štrcaljku koja služi za primjenu doze i isperite cjevčicu. Ponovite to 3 puta.

štrcaljka od 3 ml – zelena



štrcaljka od 6 ml – ljubičasta





Na kutiji zabilježite datum prvog otvaranja bočice.

Kada prvi put otvorite bočicu, morate umetnuti adapter. U uputama koje slijede opisano je kako ćete to učiniti.

Umetanje adaptera u bočicu:

Pri prvom otvaranju bočice, u bočicu je potrebno umetnuti adapter.

Operite i osušite ruke.

Izvadite adapter za bočicu iz njegovog pakiranja.

Stavite bočicu na ravnu, čvrstu podlogu.

Otvorite bočicu.

Čvrsto primite bočicu.

Namjestite adapter za bočicu iznad otvora bočice.

Dlanom utiskujte adapter u bočicu sve dok ne bude u ravnini s vrhom bočice.

Nakon primjene lijeka adapter ostavite u bočici.

Zavrните zatvarač na bočicu s adapterom ostavljenim u bočici.

Uvlačenje lijeka:

Prije nego što izmjerite dozu, provjerite je li klip štrcaljke za usta gurnut do kraja.

Čvrsto uhvatite bočicu lijeka držeći je na tvrdj, ravnoj podlozi.

Umetnite vrh štrcaljke za usta u adapter bočice i potiskujte ga sve dok ne osjetite da je gurnut do kraja.

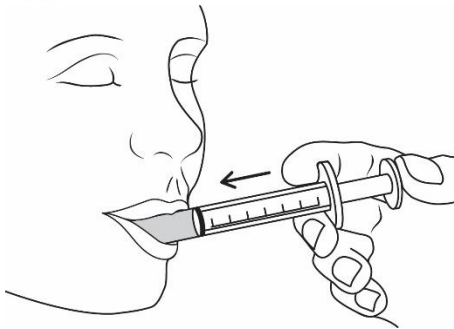
Primite štrcaljku za usta zajedno s bočicom lijeka i preokrenite ih tako da je štrcaljka dolje.

Polako povlačite klip da biste izvukli točnu dozu.

Primite štrcaljku za usta zajedno s bočicom i okrenite ih prema gore.

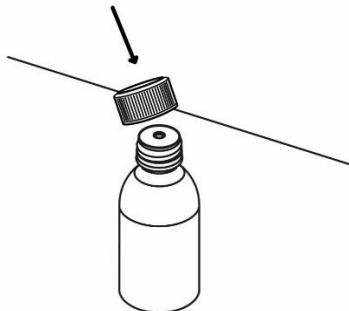
Čvrsto držeći bočicu, lagano izvucite štrcaljku za usta iz adaptera bočice.

5



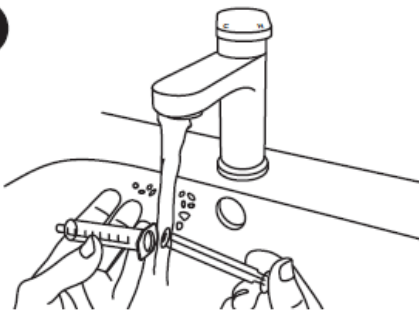
Vrh štrcaljke za usta stavite na unutrašnju stranu bolesnikova obraza. Lagano potiskujte klip dok ne bude gurnut do kraja. U vrhu štrcaljke ostat će malo lijeka. To je normalno. Nemojte uštrcavati lijek u ždrijelo bolesnika jer to može izazvati gušenje.

6



Vratite zatvarač na bočicu i okrećite ga dok se ne zaustavi. U bočici uvijek ostavite adapter.

7



Čišćenje štrcaljke:

Nakon svake upotrebe isperite štrcaljku za usta hladnom vodom i ostavite je da se osuši na zraku.

Isperite unutrašnjost štrcaljke i klip. Štrcaljku možete očistiti tako da povlačenjem klipa gore-dolje nekoliko puta uvučete i istisnete hladnu vodu iz štrcaljke.

Da biste očistili svaki dio, možete odvojiti klip od štrcaljke. Za čišćenje štrcaljke i klipa nemojte upotrebljavati deterdžent.

Nemojte prati štrcaljku i klip u perilici suđa. Štrcaljka i klip moraju biti potpuno suhi prije sljedeće upotrebe.

Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Fintepla nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Sa sobom uzmite bočicu lijeka. Možete osjetiti sljedeće učinke: uznemirenost, pospanost ili smetenost, navale crvenila ili vrućine, drhtanje i znojenje.

Ako ste Vi ili Vaše dijete zaboravili uzeti lijek Fintepla

- Uzmite ga čim se sjetite. Međutim, ako se približava vrijeme za primjenu sljedeće doze, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati lijek Fintepla

Nemojte prestati uzimati lijek Fintepla bez savjetovanja s liječnikom. Ako Vam liječnik odluči ukinuti lijek, reći će Vam da Vi ili Vaše dijete polako smanjujete količinu lijeka koju primjenjujete svaki dan. Polaganim smanjenjem doze umanjuje se rizik za pojavu napadaja i epileptičnog statusa. Tri do šest mjeseci nakon posljednje doze lijeka Fintepla, Vama ili Vašem djetetu treba provesti ultrazvučno snimanje srca (ehokardiografiju).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba

- smanjen apetit
- pospanost
- proljev
- umor

Često: mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba

- bronhitis
- abnormalno ponašanje
- brze promjene raspoloženja
- agresija
- uznemirenost
- nesanica
- drhtanje šaka, ruku ili nogu
- problemi s usklađivanjem pokreta, hodanjem i ravnotežom
- smanjen tonus mišića
- napadaji
- dugotrajni napadaji (epileptično stanje)
- letargija
- gubitak težine
- zatvor
- prekomjerno izlučivanje sline
- povraćanje
- osip
- snižena razina šećera u krvi
- povišen prolaktin u krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- bolest srčanih zalistaka
- razdražljivost
- serotoniniski sindrom
- visoki krvni tlak u plućnim arterijama (plućna arterijska hipertenzija)

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Fintepla

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.
- Upotrijebite unutar 3 mjeseca od prvog otvaranja bočice.
- Ako štrcaljku izgubite ili oštetite, ili ne možete pročitati oznake za dozu, upotrijebite drugu štrcaljku za usta koja se nalazi u pakiranju ili se obratite ljekarniku.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fintepla sadrži

Djelatna tvar naziva se fenfluramin. Jedan ml sadrži 2,2 mg fenfluramina (u obliku 2,5 mg fenfluraminklorida).

Drugi sastojci su:

- natrijev etilparahidroksibenzoat (E 215)
- natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
- sukraloza (E 955)
- hidroksietilceluloza (E 1525)
- natrijev dihidrogenfosfat (E 339)
- natrijev hidrogenfosfat (E 339)
- prašak s okusom trešnje:
 - arapska guma (E 414)
 - glukoza (kukuruzna)
 - etilbenzoat
 - pripravci prirodnih aroma
 - prirodne arome
 - arome
 - maltodekstrin (kukuruzni)
 - sumporov dioksid (E 220):
- kalijev citrat (E 332)
- citratna kiselina hidrat (E 330)
- voda za injekcije

Kako Fintepla izgleda i sadržaj pakiranja

- Fintepla oralna otopina dolazi kao bistra, bezbojna, blago viskozna tekućina okusa trešnje.
- Otopina se nalazi u bijeloj bočici sa zatvaračem sigurnim za djecu i evidencijom otvaranja.
- Jedna kutija sadrži:
 - bočicu koja sadrži 60 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 120 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 250 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml, ili
 - bočicu koja sadrži 360 ml oralne otopine, adapter za bočicu, dvije štrcaljke za usta od 3 ml s oznakama za svaki 0,1 ml i dvije štrcaljke za usta od 6 ml s oznakama za svaka 0,2 ml.
- Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgija

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

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

España

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.