

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fintepla 2,2 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 2,2 mg fenfluramin (som 2,5 mg fenfluraminhydrochlorid).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Glucose (majs): 0,627 mg/ml

Natriumethylparahydroxybenzoat (E 215): 0,23 mg/ml

Natriummethylparahydroxybenzoat (E 219): 2,3 mg/ml

Svovldioxid (E 220): 0,000009 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs, let tyktflydende væske med en pH-værdi på 5.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fintepla er indiceret til behandling af epileptiske anfald forbundet med Dravets syndrom og Lennox-Gastaut syndrom som tillægsterapi til andre antiepileptiske lægemidler hos patienter i alderen 2 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Fintepla bør iværksættes og overvåges af læger med erfaring i behandling af epilepsi.

Fintepla ordineres og udleveres i henhold til programmet for kontrolleret adgang til Fintepla (se pkt. 4.4).

Dosering

Pædiatriske (børn i alderen 2 år og derover) og voksne patienter

Tabel 1. Dosisanbefalinger for Dravets syndrom

	<u>uden</u> stiripentol	<u>med</u> stiripentol
Startdosis – første uge	0,1 mg/kg, der tages to gange dagligt (0,2 mg/kg/dag)	
Dag 7 – anden uge*	0,2 mg/kg to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag)	Vedligeholdelsesdosis 0,2 mg/kg to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – Yderligere titrering efter behov*	0,35 mg/kg to gange dagligt (0,7 mg/kg/dag)	Ikke relevant
Maksimal anbefalet dosis	26 mg (13 mg to gange dagligt, dvs. 6,0 ml to gange dagligt)	17 mg (8,6 mg to gange dagligt, dvs. 4,0 ml to gange dagligt)

*Hos patienter, der tåler fenfluramin og har behov for en yderligere reduktion af epileptiske anfald. Hos patienter, der har behov for hurtigere titrering, kan dosen øges hver 4. dag.

Hvis den beregnede dosis er 3,0 ml eller derunder, bør 3 ml-sprøjten med grønt tryk anvendes.
Hvis den beregnede dosis er mere end 3,0 ml, bør 6 ml-sprøjten med lilla tryk anvendes.
Den beregnede dosis skal rundes op/ned til nærmeste målestreg på skalaen.

Tabel 2. Dosisanbefalinger for Lennox-Gastaut syndrom

Startdosis – første uge	0,1 mg/kg to gange dagligt (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 – anden uge**	0,2 mg/kg to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – vedligeholdelsesdosis**	0,35 mg/kg to gange dagligt (0,7 mg/kg/dag)
Maksimal anbefalet dosis	26 mg (13 mg to gange dagligt, dvs. 6,0 ml to gange dagligt)

**Dosis bør øges i henhold til tolerance til den anbefalede vedligeholdelsesdosis (dvs. dag 14). Til patienter, der kræver hurtigere titrering, kan dosen øges hver 4. dag.

Hvis den beregnede dosis er 3,0 ml eller derunder, bør 3 ml-sprøjten med grønt tryk anvendes.
Hvis den beregnede dosis er mere end 3,0 ml, bør 6 ml-sprøjten med lilla tryk anvendes.
Den beregnede dosis skal rundes op/ned til nærmeste målestreg på skalaen.

Behandlingsophør

Ved ophør af behandlingen bør dosen nedsættes gradvist. Som med andre antiepileptiske lægemidler bør pludselig seponering om muligt undgås for at mindske risikoen for hyppigere epileptiske anfald og status epilepticus. Der skal foretages et afsluttende ekkokardiogram 3-6 måneder efter den sidste behandlingsdosis med fenfluramin.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der anbefales generelt ingen dosisjustering, når Fintepla administreres til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion, men der kan overvejes en langsommere titrering. Hvis der er rapporteret bivirkninger, kan der blive behov for en dosisreduktion. (se pkt. 5.2)

Fintepla er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. Det vides ikke, om fenfluramin eller dets aktive metabolit, norfenfluramin, kan dialyseres.

Der foreligger ingen specifikke kliniske data om brugen af Fintepla sammen med stiripentol hos patienter med nedsat nyrefunktion. Fintepla anbefales derfor ikke til patienter med nedsat nyrefunktion behandlet med stiripentol.

Patienter med nedsat leverfunktion

Generelt anbefales ingen dosisjustering, når Fintepla administreres uden samtidig stiripentol til patienter med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), som ikke får stiripentol samtidig, er den maksimale dosis for disse patienter 0,2 mg/kg to gange dagligt, og den samlede maksimale daglige dosis er 17 mg.

Der er begrænset klinisk data om brugen af Fintepla med stiripentol hos patienter med let nedsat leverfunktion (se afsnit 5.2).

En langsommere titrering kan overvejes hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis der rapporteres bivirkninger, kan det være nødvendigt at reducere dosis (se pkt 5.2).

Der foreligger ingen kliniske data om brugen af Fintepla sammen med stiripentol hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Fintepla anbefales derfor ikke til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion behandlet med stiripentol.

Ældre

Der foreligger ingen data om anvendelse af Fintepla hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Finteplas sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Fintepla administreres oralt.

Fintepla kan tages med eller uden mad.

Fintepla er kompatibelt med kommercielt tilgængelige gastriske og nasogastriske sonder (se pkt. 6.6).

Fintepla indeholder en meget lille mængde fordøjelige kulhydrater og er kompatibelt med en ketogen diæt.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aorta- eller mitralklapsygdom.

Pulmonal arteriel hypertension.

Må ikke administreres inden for 14 dage efter administration af monoaminoxidasehæmmere på grund af øget risiko for serotonin syndrom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aorta- eller mitralklapsygdom og pulmonal arteriel hypertension

Som følge af rapporterede tilfælde af mitralklapsygdom, der kan have været forårsaget af høje doser fenfluramin ved behandling af overvægt hos voksne, skal hjertefunktionen overvåges ved hjælp af ekkokardiografi. Patienter med mitralklapsygdom eller pulmonal arteriel hypertension blev udelukket fra de kontrollerede kliniske studier af fenfluramin til behandling af Dravets syndrom og Lennox-Gastaut syndrom. Der blev ikke observeret mitralklapsygdom under disse studier.

Før påbegyndelse af behandling skal patienterne undersøges med ekkokardiografi for at bestemme en *baseline*-værdi (se pkt. 4.3) og udelukke eventuel eksisterende klapsygdom eller pulmonal hypertension.

Ekkokardiografisk overvågning bør gennemføres hver 6. måned i de første 2 år og derefter en gang om året. Hvis der på et ekkokardiogram er tegn på patologiske klapforandringer, bør opfølgende ekkokardiografi overvejes på et tidligere tidspunkt for at undersøge, om anomalien varer ved. Hvis der på ekkokardiogrammet ses patologiske anomalier, anbefales det at vurdere benefit/risk-forholdet ved fortsat fenfluraminbehandling i et samråd mellem den ordinerende læge, omsorgspersonen og en kardiolog.

Når behandlingen afbrydes af den ene eller anden grund, skal der foretages et afsluttende ekkokardiogram 3-6 måneder efter den sidste behandlingsdosis med fenfluramin.

Hvis behandlingen seponeres på grund af aorta- eller mitralklapsygdom, bør passende overvågning og opfølgning iværksættes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for behandling af aorta- eller mitralklapsygdom.

Ved tidligere anvendelser af høje doser til behandling af fedme hos voksne er fenfluramin ifølge rapporter associeret med pulmonal arteriel hypertension. Der blev ikke observeret pulmonal arteriel hypertension i det kliniske program, men data efter markedsføring viser, at det også kan forekomme med doser, der bruges til at behandle epilepsi (se pkt. 4.8).

Hvis de ekkokardiografiske fund viser tegn på pulmonal arteriel hypertension, bør et nyt ekkokardiogram udføres snarest muligt og inden for 3 måneder for at bekræfte disse fund. Hvis det bekræftes, at det ekkokardiografiske fund medfører en øget sandsynlighed for pulmonal arteriel hypertension, der defineres som "mellemstor sandsynlighed" ifølge retningslinjerne fra det europæiske kardiologiske selskab (ESC) og det europæiske respiratoriske selskab (ERS), bør den ordinerende læge, omsorgspersonen og kardiologen sammen foretage en vurdering af fordele og risici ved fortsat anvendelse af Fintepla. Hvis det ekkokardiografiske fund bekræftes, og det indikerer en høj sandsynlighed for pulmonal arteriel hypertension som defineret i retningslinjerne fra ESC og ERS, anbefales det at seponere behandlingen med fenfluramin.

Nedsat appetit og vægttab

Fenfluramin kan medføre nedsat appetit og vægttab (se pkt. 4.8). En additiv appetitmindskende effekt kan forekomme, hvis fenfluramin tages i kombination med andre antiepileptiske lægemidler, f.eks. stiripentol. Vægttabet synes at være dosisafhængigt. De fleste patienter tog på igen over tid, mens behandlingen fortsatte. Patientens vægt bør monitoreres. Benefit/risk-forholdet bør vurderes før påbegyndelse af behandling med fenfluramin hos patienter med tidligere nervøs spisevægring eller bulimia nervosa.

Program for kontrolleret adgang til Fintepla

Der er oprettet et program for kontrolleret adgang for at 1) forhindre off label-brug til vægtkontrol hos overvægtige patienter og 2) bekræfte, at de ordinerende læger er blevet informeret om behovet for regelmæssig overvågning af hjertefunktionen hos patienter, der behandles med Fintepla.

Somnolens

Fenfluramin kan forårsage somnolens.

Andre stoffer, der undertrykker centralnervesystemet, herunder alkohol, kan forstærke fenfluramins somnolens-virkning (se pkt. 4.5 og 4.7).

Selvmondsadfærd og selvmordstanker

Der er rapporteret om selvmordsadfærd og selvmordstanker hos patienter i behandling med antiepileptiske lægemidler i flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier med antiepileptiske lægemidler, der ikke omfattede fenfluramin, har vist en lille øget risiko for selvmordsadfærd og selvmordstanker. Virkningsmekanismen bag dette er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko ved fenfluramin. Patienter og omsorgspersoner bør rådes til at søge lægehjælp ved tegn på selvmordsadfærd og selvmordstanker.

Serotoninsyndrom

Som med andre serotonerge stoffer kan serotoninsyndrom (en potentiel livstruende tilstand) forekomme ved behandling med fenfluramin, især ved samtidig anvendelse af andre serotonerge stoffer (herunder SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), stoffer, der hæmmer metabolismen af serotonin, f.eks. MAO-hæmmere, eller antipsykotika, der kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomerne på serotoninsyndrom kan omfatte ændret sindstilstand (f.eks. uro, hallucinationer, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære afvigelser (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis samtidig behandling med fenfluramin og andre serotonerge midler, der kan påvirke de serotonerge systemer, er klinisk indiceret, tilrådes det at overvåge patienten nøje, især ved påbegyndelse af behandlingen og ved øgning af dosis. Hvis der er mistanke om serotoninsyndrom, bør en dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen med Fintepla og/eller andre serotonerge midler overvejes.

Øget forekomst af epileptiske anfald

Som med andre antiepileptiske lægemidler kan en klinisk relevant øget forekomst af epileptiske anfald forekomme under behandling med fenfluramin, og det kan nødvendiggøre en justering af dosen af fenfluramin og/eller samtidige antiepileptiske lægemidler eller seponering af fenfluramin, hvis benefit/risk-forholdet er negativt.

Cyproheptadin

Cyproheptadin er en potent serotoninreceptorantagonist og kan derfor nedsætte virkningen af fenfluramin. Hvis cyproheptadin tilføjes til behandlingen med fenfluramin, bør patienterne overvåges for forværrede epileptiske anfald. Hvis fenfluraminbehandling påbegyndes hos en patient, der tager cyproheptadin, kan virkningen af fenfluramin være nedsat.

Glaukom

Fenfluramin kan medføre mydriasis og kan fremskynde snærvinklet glaukom. Seponér behandlingen hos patienter med akut nedsat synsskarphed. Overvej seponering, hvis patienten har smerter i øjnene og anden årsag ikke kan identificeres.

Effekt af CYP1A2- og CYP2B6-inducere

Samtidig administration af stærke CYP1A2- eller CYP2B6-inducere vil reducere plasmakoncentrationen af fenfluramin, hvilket kan reducere virkningen af (se pkt. 4.5). Hvis samtidig administration af en stærk CYP1A2- eller CYP2B6-inducer med fenfluramin anses for nødvendig, skal patienten overvåges for reduceret virkning, og en dosisøgning af fenfluramin kan overvejes, forudsat at den ikke overstiger det dobbelte af den maksimale daglige dosis (52 mg/dag) (se pkt. 4.2). Hvis en stærk CYP1A2- eller CYP2B6-inducer seponeres under vedligeholdelsesbehandling med fenfluramin, skal der overvejes en gradvis reduktion af fenfluramin-dosis til den dosis, der blev administreret før påbegyndelse af induceren (se pkt. 4.2).

Effekt af CYP1A2- eller CYP2D6-hæmmere

Påbegyndelse af samtidig behandling samtidig med en stærk CYP1A2- eller CYP2D6-hæmmer kan resultere i højere eksponering, og derfor bør bivirkninger overvåges, og en dosisreduktion kan være nødvendig hos nogle patienter.

Samtidig administration af en enkelt dosis fenfluramin på 0,35 mg/kg og fluvoxamin (en stærk CYP1A2-hæmmer) ved *steady state* (50 mg én gang dagligt) hos raske frivillige øgede AUC_{0-t} for fenfluramin med en ratio på 2,1 gange og C_{max} med en ratio på 1,2 gange og reducerede AUC_{0-t} for norfenfluramin med en ratio på 1,3 gange og C_{max} med en ratio på 1,4 gange sammenholdtlignet med fenfluramin administreret alene.

Samtidig administration af en enkelt dosis fenfluramin på 0,35 mg/kg og paroxetin (en stærk CYP2D6-hæmmer) ved *steady state* (30 mg én gang dagligt) hos raske frivillige øgede AUC_{0-t} for fenfluramin med en ratio på 1,8 gange og C_{max} med en ratio på 1,1 gange og reducerede AUC_{0-t} for norfenfluramin med en ratio på 1,2 gange og C_{max} med en ratio på 1,3 gange sammenholdtlignet med fenfluramin administreret alene.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder natriumethylparahydroxybenzoat (E 215) og natriummethylparahydroxybenzoat (E 219), som kan medføre allergiske reaktioner (der kan forekomme forsinket).

Det indeholder også svovldioxid (E 220), der i sjældne tilfælde kan medføre overfølsomhedsreaktioner og bronkospasme.

Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. maksimal dagsdosis på 12 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder glucose, der kan være skadeligt for tænderne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Farmakodynamiske interaktioner med andre CNS-depressiva øger risikoen for forstærket undertrykkelse af centralnervesystemet. Eksempler på sådanne stoffer er andre serotonerge stoffer

(herunder SSRI'er, SNRI'er, tricykliske antidepressiva og triptaner), stoffer, der hæmmer metabolismen af serotonin (f.eks. MAO-hæmmere), og antipsykotika, der kan påvirke de serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Kliniske studier

Effekten af steady state-stiripentol plus clobazam og/eller valproat på fenfluramin

I fase 3-studierne medførte samtidig administration af 0,2 mg/kg fenfluramin to gange dagligt (0,4 mg/kg/dag), højst 17 mg/dag, og et antiepileptisk standardregime bestående af stiripentol plus clobazam og/eller valproat (*steady state*) en stigning på 130 % i fenfluramins AUC_{0-24} og et fald på 60 % i norfenfluramins AUC_{0-24} , sammenholdt med et regime bestående af 0,35 mg/kg fenfluramin to gange dagligt (0,7 mg/kg/dag), højst 26 mg/dag, uden stiripentol (se pkt. 4.2).

Effekt af steady state-cannabidiol på fenfluramin

Samtidig administration af en enkeltdosis på 0,35 mg/kg fenfluramin og gentagne doser af cannabidiol øgede fenfluramins AUC_{0-INF} med 59 % og C_{max} med 10 % og reducerede norfenfluramins AUC_{0-INF} med 22 % og C_{max} med 33 %, sammenholdt med administration af fenfluramin alene. Samtidig administration af en enkeltdosis på 0,35 mg/kg fenfluramin og gentagne doser af cannabidiol påvirkede ikke cannabidiols farmakokinetik, sammenholdt med cannabidiol alene. Dosisjustering er ikke nødvendigt, når fenfluramin administreres samtidig med cannabidiol.

Effekt af rifampicin (en stærk inducer af CYP3A og 2C19 og en moderat inducer af CYP1A2, 2B6, 2C8 og 2C9), eller stærke CYP1A2- eller CYP2B6-inducere

Rifampicin inducerer flere CYP-enzymers, som metaboliserer fenfluramin og norfenfluramin. Samtidig administration af en enkeltdosis på 0,35 mg/kg dosis af fenfluramin og rifampicin ved *steady state* (600 mg én gang dagligt) hos raske frivillige reducerede AUC_{0-t} for fenfluramin med 58 % og C_{max} med 40 %, og reducerede AUC_{0-t} for norfenfluramin med 50 % og øgede C_{max} for norfenfluramin med 13 % sammenholdt med fenfluramin administreret alene. Det kan være nødvendigt at øge fenfluramin-dosis, når det administreres sammen med rifampicin eller en stærk CYP1A2- eller CYP2B6-inducer (se pkt. 4.4).

Effekt af CYP1A2- eller CYP2D6-hæmmere

Samtidig administration af en enkelt dosis på 0,35 mg/kg fenfluramin og fluvoxamin (en stærk CYP1A2-hæmmer) ved *steady state* (50 mg én gang dagligt) hos raske frivillige øgede AUC_{0-t} for fenfluramin med en ratio på 2,1 gange og C_{max} med en ratio på 1,2 gange og reducerede AUC_{0-t} for norfenfluramin med en ratio på 33 % og C_{max} med en ratio på 1,4 gange sammenholdt med fenfluramin administreret alene.

Samtidig administration af en enkelt dosis på 0,35 mg/kg fenfluramin og paroxetin (en stærk CYP2D6-hæmmer) ved *steady state* (30 mg én gang dagligt) hos raske frivillige øgede AUC_{0-t} for fenfluramin med en ratio på 1,8 gange og C_{max} med en ratio på 1,1 gange og reducerede AUC_{0-t} for norfenfluramin med en ratio på 1,2 gange og C_{max} med en ratio på 1,3 gange sammenholdt med fenfluramin administreret alene.

In vitro-studier

Fenfluramins effekt på andre lægemidler

Samtidig administration af en enkeltdosis på 0,7 mg/kg fenfluramin og en enkeltdosis af en kombination af stiripentol, clobazam og valproinsyre påvirkede hverken farmakokinetikken for stiripentol, clobazam eller N-desmethyl-metabolitten norclobazam eller for valproinsyre, sammenholdt med kombinationen af stiripentol, clobazam og valproinsyre alene.

Fenfluramins effekt på CYP2D6-substrater

In vitro-studier viser, at fenfluramin kan hæmme CYP2D6. Det er rapporteret, at *steady state*-koncentrationer af desipramin stiger ca. 2 gange ved samtidig administration af fenfluramin. Samtidig administration af fenfluramin og CYP2D6-substrater kan øge plasmakoncentrationen af disse.

Fenfluramins effekt på CYP2B6- og CYP3A4-substrater

In vitro-studier viser, at fenfluramin kan inducere CYP2B6 og intestinallyt CYP3A4. Samtidig administration af fenfluramin og CYP2B6- eller CYP3A4-substrater kan reducere plasmakoncentrationen af disse.

Fenfluramins effekt på MATE1-substrater

In vitro-studier viser, at norfenfluramin (primær og farmakologisk aktiv metabolit) kan hæmme MATE1 ved klinisk relevante koncentrationer. Samtidig administration af fenfluramin og MATE1-substrater kan øge disse plasmakoncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af fenfluramin til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet, når der ikke observeres toksicitet hos faderdyret eller moderdyret (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Fintepla undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om fenfluramin/metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at fenfluramin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Fintepla seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke observeret indvirkning af fenfluramin på menneskers fertilitet ved kliniske doser på op til 104 mg/dag. Dyreforsøg har dog vist, at Fintepla muligvis kan påvirke kvinders fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Fintepla påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage somnolens og træthed. Patienterne bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil de har fundet ud af, om lægemidlet påvirker evnen negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen for Dravets syndrom

De hyppigst indberettede bivirkninger er nedsat appetit (34,7 %), diarré (19,9 %), unormalt ekkokardiogram* (18,1 %), træthed (17,6 %), feber (17,6 %), nedsat blodsukker (14,4 %) og somnolens (13,0 %).

** I form af meget let og let mitralinsufficiens og meget let aortainsufficiens, som normalt anses for at være ikke-patologiske/fysiologiske.*

Resumé af sikkerhedsprofilen for Lennox-Gastaut syndrom

De hyppigst indberettede bivirkninger er nedsat appetit (28,8 %), træthed (16,2 %), somnolens (16,2 %), diarré (13,1 %) og opkastning (10,8 %).

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der er rapporteret ved brug af fenfluramin i kliniske, placebokontrollerede studier og fra overvågning efter markedsføring, er anført i tabellerne nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3. Bivirkninger for Dravets syndrom

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Bronkitis	
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser		Unormal adfærd Aggression Uro Søvnløshed Humørsvingninger	Irritabilitet
Nervesystemet	Somnolens	Ataksi Hypotoni Letargi Epileptiske anfald Status epilepticus Tremor	Serotoninsyndrom
Luftveje, thorax og mediastinum			Pulmonal arteriel hypertension
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Forstoppelse Øget spyttsekretion	
Hud og subkutane væv		Udslæt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Feber Træthed		
Undersøgelser	Nedsat blodsukker Unormalt ekkokardiogram*	Vægttab Forhøjet prolaktin i blodet	

** I form af meget let og let mitralinsufficiens og meget let aortainsufficiens, som normalt anses for at være ikke-patologiske/fysiologiske.*

Tabel 4. Bivirkninger for Lennox-Gastaut syndrom

MedDRA systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		Bronkitis Influenza Lungebetændelse	
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser		Aggression	

Nervesystemet	Somnolens	Epileptiske anfald Status epilepticus Letargi Tremor	Serotoninsyndrom
Mave-tarm-kanalen	Diarré Opkastning	Forstoppelse Øget sputsekretion	
Hud og subkutane væv		Udslæt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed		
Undersøgelser		Øget mængde prolaktin i blodet Vægttab	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat appetit og vægttab

Fenfluramin kan medføre nedsat appetit og vægttab. I de kontrollerede studier med børn og unge voksne med Dravets syndrom oplevede 34,7 % af de fenfluraminbehandlede patienter nedsat appetit som en bivirkning sammenholdt med 7,6 % af de placebobehandlede patienter, og ca. 7,4 % af de fenfluraminbehandlede patienter oplevede et vægttab på ≥ 7 % i forhold til deres *baseline*-vægt sammenholdt med 0,8 % af de placebobehandlede patienter. I de kontrollerede kliniske studier med børn og voksne med Lennox-Gastaut syndrom oplevede 28,8 % af de fenfluraminbehandlede patienter nedsat appetit som en bivirkning sammenholdt med 15,3 % af de placebobehandlede patienter, og ca. 48,1 % af de fenfluraminbehandlede patienter oplevede et vægttab på ≥ 7 % i forhold til deres *baseline*-vægt sammenholdt med 3,1 % af de placebobehandlede patienter. Disse bivirkninger syntes at være dosisafhængige. De fleste patienter tog på igen over tid, mens behandlingen med fenfluramin fortsatte.

Status epilepticus og epileptiske anfald

I de kliniske fase 3-studier med Dravets syndrom var den observerede hyppighed af status epilepticus 1,5 % i placebogruppen og 5,1 % i den samlede fenfluramingruppe. I det kliniske fase 3-studie med LGS var den observerede hyppighed af status epilepticus 1,0 % i placebogruppen og 1,5 % i fenfluramingruppen. Der var ingen seponeringer på grund af status epilepticus i de kliniske fase 3-studier med Dravets syndrom og LGS.

I de kontrollerede studier med patienter med Dravets syndrom blev epileptiske anfald rapporteret mindre hyppigt hos de fenfluraminbehandlede patienter (5,1 %) end hos de placebobehandlede patienter (9,8 %). Dog blev epileptiske anfald, som var vurderet som værende relateret til studielægemidlet, rapporteret hyppigere hos fenfluraminbehandlede patienter end placebobehandlede patienter, hos 2,8 % af de fenfluraminbehandlede patienter sammenholdt med 1,5 % af de placebobehandlede patienter. I LGS-studiet blev der rapporteret epileptiske anfald med omtrent samme hyppighed hos de fenfluraminbehandlede patienter (8,1 %) og placebobehandlede patienter (6,1 %). Dog blev epileptiske anfald, som var vurderet som værende relateret til studielægemidlet, rapporteret hyppigere hos fenfluraminbehandlede patienter end placebobehandlede patienter, hos 5,6 % af de fenfluraminbehandlede patienter sammenholdt med 1,0 % af de placebobehandlede patienter.

Det gennemsnitlige antal dage til indtræden af hændelser med epileptiske anfald i fase 3-studiets kohorte A med LGS efter initiering af behandlingen var 26,3 dage i fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen, 31,3 dage i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen og 31,3 i placebogruppen.

Ekkokardiografiske sikkerhedsvurderinger

Hjerteklapsygdom og pulmonal arteriel hypertension blev evalueret i de placebokontrollerede, åbne forlængelsesstudier via ekkokardiografi hos 341 patienter med Dravets syndrom og 263 patienter med Lennox-Gastaut syndrom. Ingen af patienterne udviklede hjerteklapsygdom eller pulmonal arteriel

hypertension i de placebokontrollerede studier eller under de åbne forlængelsesstudier med eksponering på op til 3 år. I de dobbeltblindede studier med Dravets syndrom blev der rapporteret meget let mitralklapinsufficiens hos 17,9 % af patienterne i fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen (n = 7/39), hos 23,3 % i fenfluramin 0,4 mg/kg/dag-gruppen (n = 10/43), hos 22,5 % i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen (n = 9/40) og hos 9,5 % i placebogruppen (n = 8/84). Der blev rapporteret let mitralklapinsufficiens hos 2,3 % af patienterne i fenfluramin 0,4 mg/kg/dag-gruppen (n = 1/43). Der blev rapporteret meget let aortaklapinsufficiens hos 7,9 % af patienterne i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen (n = 3/40). I det dobbeltblindede studie med Lennox-Gastaut syndrom blev der rapporteret meget let mitralklapinsufficiens hos 14,8 % af patienterne i fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen (n = 13/89), hos 17,6 % i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen (n = 15/87) og hos 22,1 % i placebogruppen (n = 19/87). Det blev rapporteret let mitralklapinsufficiens hos 1,1 % af patienterne i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen (n = 1/87). Det blev rapporteret meget let aortaklapinsufficiens hos 5,6 % af patienterne i fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen (n = 5/89) og hos 2,3 % i placebogruppen (n = 2/87). Der blev set let aortaklapinsufficiens hos en 11-årig patient i fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen. Der blev ikke observeret abnormiteter i klapmorfologien, og efter en diagnostisk evaluering via transøsofagealt ekkokardiogram blev resultatet nedgraderet til fraværende. Meget let og let mitralinsufficiens samt meget let aortainsufficiens betragtes normalt som ikke-patologiske fund i henhold til kliniske retningslinjer. Når der blev observeret meget let mitral- eller aortainsufficiens, var resultaterne ofte forbigående. Pulmonal arteriel hypertension hos et barn forbundet med fenfluramin (10,12 mg/dag) for Dravet syndrom er blevet rapporteret efter markedsføring. Patienten seponerede fenfluramin, og reaktionen forsvandt efter seponering (se pkt. 4.4).

Letargi, somnolens og træthed

I de kontrollerede studier med Dravets syndrom blev letargi rapporteret med hyppigheden "almindelig" hos 9,7 % af forsøgspersonerne, og somnolens og træthed/asteni blev rapporteret med hyppigheden "meget almindelig" hos henholdsvis 13,0 % og 17,6 % af forsøgspersonerne i de samlede behandlingsgrupper med fenfluramin. I det kontrollerede studie med Lennox-Gastaut syndrom blev letargi rapporteret med hyppigheden "almindelig" hos 4,5 % af forsøgspersonerne i behandlingsgruppen med fenfluramin. Træthed/asteni og somnolens blev rapporteret med hyppigheden "meget almindelig" hos henholdsvis 16,2 % og 16,2 % af forsøgspersonerne. Størstedelen af bivirkningerne letargi, somnolens og træthed/asteni blev rapporteret i de første 2 uger af behandling med fenfluramin og var lette eller moderate i sværhedsgrad. Seponering på grund af letargi, somnolens og træthed/asteni forekom sjældent, og i de fleste tilfælde forsvandt eller forbedredes disse bivirkninger ved fortsat behandling. I de kontrollerede studier med Dravets syndrom seponerede 0,8 % og 1,6 % af forsøgspersonerne i de samlede behandlingsgrupper med fenfluramin behandlingen på grund af henholdsvis letargi og somnolens. I LGS-studiets 4 kohorte A seponerede 1,7 % af forsøgspersonerne i behandlingsgruppen med fenfluramin behandlingen på grund af somnolens.

Lidelser i mave-tarm-kanalen

I det kontrollerede fase 3-studie med LGS med børn og unge voksne blev diarré (13,1 %) og opkastning (10,6 %) observeret hyppigere i de samlede fenfluramingrupper end i placebogruppen (hos henholdsvis 4,1 % og 6,1 %) under titrerings- og vedligeholdelsesperioden af 14 uger varighed. I studiets 4 kohorte A var den gennemsnitlige tid til indtræden af diarré i fenfluramingrupperne 25,0 og 26,1 dage i grupperne med henholdsvis 0,2 mg/kg/dag og 0,8 mg/kg/dag *versus* 46,0 dage i placebogruppen, mens den gennemsnitlige tid til indtræden af opkastning i fenfluramingrupperne var 29,8 og 29,1 dage i grupperne med henholdsvis 0,2 mg/kg/dag og 0,8 mg/kg/dag *versus* 42,8 dage i placebogruppen.

I det kontrollerede studie med LGS til og med det åbne studie i kohorte A blev diarré og forstoppelse observeret hyppigere i grupperne med højere dosis. Den gennemsnitlige tid til indtræden af diarré var 215,7 dage, 95,2 dage og 79,6 dage i dosisgrupperne, som gennemsnitligt fik henholdsvis $> 0 - < 0,4$ mg/kg/dag, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/dag og $\geq 0,6$ mg/kg/dag, mens den gennemsnitlige tid til indtræden af forstoppelse var 113,0 dage, 173,7 dage og 140,1 dage i dosisgrupperne, som gennemsnitligt fik henholdsvis $> 0 - < 0,4$ mg/kg/dag, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/dag og $\geq 0,6$ mg/kg/dag.

Alle de rapporterede hændelser med diarré og forstoppelse var lette eller moderate i sværhedsgrad.

Infektioner og parasitære sygdomme

Bronkitis (2,0 %), influenza (2,5 %) og lungebetændelse (2,5 %) blev rapporteret med hyppigheden ”almindelig”. De fleste af disse infektioner blev rapporteret hos 2 eller flere forsøgspersoner i gruppen, som fik behandling med fenfluramin, og blev ikke rapporteret i placebogruppen. I det kontrollerede studie med LGS til og med det åbne studie blev viral gastroenteritis og lungebetændelse observeret hyppigere i grupperne med højere dosis.

Alle de rapporterede hændelser med viral gastroenteritis var lette eller moderate i sværhedsgrad. Der blev rapporteret to tilfælde af svær lungebetændelse i gruppen, som gennemsnitligt fik 0,4 – < 0,6 mg/kg/dag, under studiets åbne del.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger kun begrænsede data om den kliniske effekt ved og behandling af overdosering med fenfluramin. Uro, dødsghed, konfusion, hedsure, tremor, feber, svedtendens, mavesmerter, hyperventilation og udvidede ikke-reaktive pupiller er rapporteret ved meget højere doser af fenfluramin end dem, der blev anvendt i det kliniske studieprogram.

Vitale funktioner bør overvåges tæt, og understøttende behandling bør iværksættes i tilfælde af kramper, arytmier eller vejrtrækningsbesvær.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX26.

Virkningsmekanisme

Fenfluramin er et serotoninfrigivende stof og stimulerer dermed flere 5-HT-receptor-undertyper gennem frigivelse af serotonin. Fenfluramin kan reducere epileptiske anfald ved at virke som en agonist på specifikke serotoninreceptorer i hjernen, herunder 5-HT1D-, 5-HT2A- og 5-HT2C-receptorerne og også ved at virke på sigma-1-receptoren. Den præcise virkningsmekanisme for fenfluramin ved Dravets syndrom og Lennox-Gastaut syndrom kendes ikke.

Klinisk virkning

Dravets syndrom

Børn og unge voksne med Dravets syndrom

Virningen af fenfluramin hos børn og unge voksne med Dravets syndrom blev evalueret i tre randomiserede, placebokontrollerede multicenterstudier (1501, 1502, 1504).

Studie 1 (n = 119) og studie 3 (n = 143) er de prospektive, fusionerede analyser af de første 119 inkluderede patienter (studie 1), og de resterende efterfølgende inkluderede patienter (studie 3) fra 2 identiske dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, ZX008-1501 og ZX008-1502. Studie 1501 og studie 1502 blev udført parallelt, og designet var identisk: 3-armede, randomiserede,

dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper, bestående af en *baseline*-periode på 6 uger, efterfulgt af en titreringsperiode på 2 uger og en vedligeholdelsesperiode på 12 uger, dvs. i alt 14 ugers behandling. Patienter, der samtidig tog stiripentol, var ikke inkluderet i disse studier. Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af to doser fenfluramin (0,7 mg/kg/dag eller 0,2 mg/kg/dag, højst 26 mg/dag) eller placebo. Gennemsnitsalderen (standardafvigelse) for de inkluderede patienter var 9,0 (4,7) år i studie 1 og var 9,3 (4,7) år i studie 3 med et interval på 2-18 år. Flertallet af patienterne var ≥ 6 år (73,9 % i studie 1 og 74,6 % i studie 3). Alle inkluderede patienter var utilstrækkeligt kontrolleret på mindst ét antiepileptisk lægemiddel, med eller uden vagusnervestimulation og/eller ketogen diæt, de hyppigst anvendte samtidige antiepileptiske lægemidler (≥ 25 % samlet set) var valproat, clobazam, topiramat og levetiracetam.

Tabel 5. Dravets syndrom: Studie 1- og studie 3- resultater for primære og udvalgte sekundære effektendepunkter i vedligeholdelsesperioden

	Studie 1			Studie 3		
	Placebo	Fenfluramin in 0,2 mg/kg/ dag	Fenfluramin n 0,7 mg/kg/d ag	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag
Hyppighed af epileptiske anfald i vedligeholdelsesperioden						
CSF ved baseline	40	39	40	48	46	48*
N, Median (pr. 28 dage)	31,4	17,5	21,2	12,7	18,0	13,0
(min., maks.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(4,0; 229,3)	(4,0; 1464,0)	(2,7; 2700,7)
CSF ved slutningen af vedligeholdelsesperiode	39	39	40	48	46	48
N, Median (min., maks.)	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	10,6 (1,0; 139,0)	7,6 (0,0; 2.006,8)	3,2 (0,0; 3.651,7)
Reduktion i gennemsnitlig månedlig justeret <i>baseline</i> -CSF sammenholdt med placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
% reduktion i epileptiske anfald i vedligeholdelsesperioden						
Antal (%) patienter med ≥ 50 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra <i>baseline</i>	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES ¹ = 33,3 % RR ² : 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) ES = 37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) ES = 60,4 % RR: 8,25
Antal (%) patienter med ≥ 75 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra <i>baseline</i>	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) ES = 15,4 % RR: 4,70	23 (47,9 %) ES = 43,7 % RR: 11,50
Antal (%) patienter med ≥ 100 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra <i>baseline</i>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Længste interval uden epileptiske anfald i løbet af titrering + vedligeholdelsesperiode						
Længste interval uden epileptiske anfald (median)	9,5 dage	15,0 dage p = 0,035	25,0 dage p < 0,001	10,0 dage	18,5 dage p = 0,0002	30 dage p < 0,0001

¹ Effekttørrelse (ES) (risikoforskel) beregnet som andel af aktiv-placebo; RR²: Relativ risiko

*49 patienter blev tilmeldt og kun 48 fik administreret behandlingen

Studie 2 (tidligere kaldet 1504) (N = 87) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med to parallelle grupper bestående af en *baseline*-periode på 6 uger efterfulgt af en

titreringsperiode på 3 uger og en vedligeholdelsesperiode på 12 uger, dvs. i alt 15 ugers behandling. Egnede patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (højest 17 mg/dag) eller placebo i tillæg til deres stabile standardregime med stiripentol (plus clobazam og/eller valproat) og eventuelt andre antiepileptiske lægemidler. Patienternes gennemsnitlige alder (standardafvigelse) i studie 2 var 9,1 (4,80) år med et interval på 2-19 år. Flertallet af patienterne var ≥ 6 år (72,4%), og et mindretal var < 6 år (27,6 %); der var 57,5 % drenge/mænd, og 59,8 % var hvide. Alle inkluderede forsøgspersoner var utilstrækkeligt kontrolleret på mindst ét antiepileptisk lægemiddel, som omfattede stiripentol, med eller uden vagusnervestimulation og/eller ketogen diæt. Den mediane forekomst af epileptiske anfald ved *baseline* pr. 28 dage var 10,7 og 14,0 i hhv. placebogruppen og fenfluramin 0,4 mg/kg/dag-gruppen.

Tabel 6. Dravets syndrom: Studie 2 (tidligere kaldet studie ZX008-1504) resultater for primære og udvalgte sekundære virkningsendepunkter i løbet af vedligeholdelsesperioden

	Studie 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag + stiripentol
Hyppighed af epileptiske anfald i vedligeholdelsesperioden		
N	44	43
Baseline.	10,7	14,3
Median (min., maks.)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
N Ved slutningen af vedligeholdelsesperioden.	44	42
Median (min., maks.)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
Reduktion i gennemsnitlig månedlig baseline-justeret hyppighed af epileptiske anfald sammenholdt med placebo	-	54,9 % $p < 0,001$
% reduktion i epileptiske anfald i vedligeholdelsesperioden		
Antal (%) patienter med ≥ 50 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra baseline	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES ¹ = 45,7 RR ² : 6,02
Antal (%) af patienter med ≥ 75 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra baseline	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
Antal (%) af patienter med ≥ 100 % reduktion i månedlige epileptiske anfald - ændring fra baseline	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Længste interval uden epileptiske anfald i løbet af titrering + vedligeholdelsesperiode		
Længste interval uden epileptiske anfald (median)	13,0 dage	22,0 dage $p = 0,004$

¹ Effektstørrelse (ES) (risikoforskel) beregnet som andel af aktiv-placebo; ² RR: Relativ risiko

Voksne

De forsøgspersoner i studie 1, studie 2 og studie 3, der havde Dravets syndrom, var primært pædiatriske patienter (kun 11 voksne patienter (18-19 år (3,2 %))), og derfor foreligger der kun begrænsede data for virkning og sikkerhed i den voksne population med Dravets syndrom.

Data fra åbne studier

Patienter med Dravets syndrom, der deltog i studie 1, studie 2 og studie 3, kunne deltage i et åbent forlængelsesstudie (studie 5). Det primære formål med det åbne forlængelsesstudie (OLE) var fenfluramins langtidsikkerhed ved doser på 0,2 til 0,7 mg/kg/dag, hvorved dosen af fenfluramin

kunne titreres for at optimere behandlingen. Data er rapporteret for 374 patienter, som deltog i det åbne studie og fik fenfluramin i op til 3 år (gennemsnitlig behandlingsperiode: 824 dage; interval: 7 – 1.280). En ændring i medianprocent fra baseline i hyppighed af epileptiske anfald (CSF) i løbet af den overordnede OLE behandlingsperiode på -66,81 % ($p < 0.001$) blev observeret. Af 375 forsøgspersoner afbrød 12,8 % studiet på grund af manglende virkning, 2,9 % på grund af bivirkninger og 5,3 % på grund af anmodning fra læge eller familie.

Lennox-Gastaut syndrom

Børn og voksne med Lennox-Gastaut syndrom

Virksomheden af fenfluramin til behandling af epileptiske anfald forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos patienter i alderen 2 til 35 år blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (studie 4 del 1). Del 1 inkluderer 2 uafhængige analyserede kohorter, kohorte A og kohorte B. Kohorte A er den primære analysekohorte og inkluderer forsøgspersoner fra Nordamerika, Europa og Australien, og kohorte B inkluderer forsøgspersoner fra Japan.

Studie 4 del 1 kohorte A

Studie 4 del 1 kohorte A sammenlignede en fenfluramin-dosis på 0,7 mg/kg/dag (N = 87) og 0,2 mg/kg/dag (N = 89) (op til en maksimal dosis pr. dag på 26 mg) med placebo. Patienterne var diagnosticeret med Lennox-Gastaut syndrom og var utilstrækkeligt kontrolleret på mindst ét antiepileptisk lægemiddel, med eller uden vagusnervestimulation og/eller ketogen diæt. Studiet havde en 4-ugers *baseline*-periode, hvorunder det var påkrævet, at patienterne skulle have mindst 8 epileptiske anfald, som forårsagede fald, mens de fik stabil behandling med antiepileptiske lægemidler. Epileptiske anfald, som forårsagede fald, omfattede: generaliserede tonisk-kloniske epileptiske anfald, sekundært generaliserede tonisk-kloniske epileptiske anfald, toniske epileptiske anfald, atoniske epileptiske anfald eller tonisk-atoniske epileptiske anfald, hvor det var bekræftet, at det resulterede i fald. *Baseline*-perioden blev efterfulgt af randomisering til en titreringsperiode på 2 uger og en vedligeholdelsesperiode på 12 uger, hvor dosen af fenfluramin forblev stabil.

I studie 4 del 1 tog 99 % af patienterne mellem 1 og 4 antiepileptiske lægemidler samtidigt. De hyppigst anvendte samtidige antiepileptiske lægemidler (hos mindst 25 % af patienterne) var clobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) og valproat (55,9 %).

Det primære virkningsendepunkt i studie 4 del 1 var procentvis ændring fra *baseline* i hyppigheden af epileptiske anfald, der forårsager fald, i løbet af 28 dage under den samlede titrerings- og vedligeholdelsesperiode af 14 ugers varighed (dvs. behandlingsperioden) i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen sammenholdt med placebogruppen. De vigtigste sekundære endepunkter omfattede andelen af patienter, der opnåede en reduktion på ≥ 50 % fra *baseline* i hyppigheden af epileptiske anfald, der forårsager fald, i løbet af 28 dage for fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen sammenholdt med placebogruppen, og andelen af patienter, der opnår forbedring (lille forbedring, stor forbedring eller rigtig stor forbedring) i Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I), som vurderet af den ansvarlige investigator, i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen sammenholdt med placebogruppen.

I studie 4 del 1 var den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* (reduktion) i hyppigheden af epileptiske anfald, der forårsager fald, i løbet af 28 dage signifikant højere i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen sammenholdt med placebogruppen (tabel 7). Der blev observeret en reduktion i epileptiske anfald, der forårsager fald, inden for 2 uger efter påbegyndelse af behandling med fenfluramin, og virkningen forblev konsekvent under behandlingsperioden på 14 uger.

Blandt forsøgspersoner med ≥ 124 epileptiske anfald, som forårsager fald, i løbet af 28 dage op til *baseline* var reduktionen af DSF -19,98 %, -7,37 %, -11,21 % hos forsøgspersoner i henholdsvis fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen, fenfluramin 0,2 mg/kg/dag-gruppen og placebogruppen.

Tabel 7. Lennox-Gastaut syndrom: Studie 4 del 1 kohorte A af primære og udvalgte endepunkter for effektivitet i vedligeholdelsesperioden

	Studie 4 del 1 kohorte A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N = 87)
Procentvis ændring fra BL i DSFi løbet af M		
DSF resumé af statistik ^a		
Gennemsnit ved BL	53,00	82,00
Gennemsnit i løbet af M	47,33	55,73
Gennemsnitlig procentvis ændring fra BL i løbet af M	-7,28	-27,16
Ikke-parametrisk model ^b		
p-værdi til sammenligning med placebo	—	0,0018
HL estimat for medianforskel (A-P)		
Estimat (Std Err)	—	-20 (5,795)
95 % CI	—	-31,61; -8,89
Procentdel af patienter med ≥ 50 % reduktion fra BL i DSF (50 % responsrate) i løbet af M		
≥ 50 % reduktion i DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-værdi til sammenligning med placebo ^c		0,0044
Procentdel af patienter med forbedring^d i CGI-I investigator bedømmelse ved afslutningen af M		
Forsøgspersoner med en score på 1, 2 eller 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-værdi vs. placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analyse af kovarians; A-P = aktiv gruppe-placebogruppe; BL = *Baseline*-periode; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement; CI = konfidensinterval; DSF = hyppighed af epileptiske anfald, der forårsager fald i løbet af 28 dage; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = standardfejl; T+M = Titrerings- og vedligeholdelsesperiode

- a BL, T+M og procentvis ændring fra BL i M-værdier for anfaldshyppighed i løbet af 28 dage er fremsat i original skala.
- b Resultater er baseret på en ikke-parametrisk ANCOVA-model med behandlingsgruppe (3 niveauer) og vægtstrata (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) som faktorer, rangering af BL-anfaldshyppighed som en kovariat og rangering af procentvis ændring fra BL i anfaldshyppighed under behandling (M) som respons
- c Baseret på en logistisk regressionsmodel, der omfattede en kategorisk responsvariabel (opnået procentpoint reduktion, ja eller nej), vægtgruppestrata (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) og DSF ved *baseline* som en kovariat.
- d Lille forbedring, stor forbedring eller rigtig stor forbedring
- e Baseret på en Cochran-Mantel-Haenszel-test, der sammenligner aktiv behandling med placebo efter justering for vægtstrata

Den gennemsnitlige procentvise reduktion fra *baseline* i hyppigheden af epileptiske anfald, forårsaget af fald, i løbet af 28 dage for den lavere dosis af fenfluramin (0,2 mg/kg/dag) under vedligeholdelsesperioden opnåede ikke statistisk signifikans sammenholdt med placebo (gennemsnitlig ændring mellem patienterne i 0,2 mg/kg/dag-gruppen og placebogruppen og ændring i % fra *baseline* under vedligeholdelsesperioden -11,48 [95 % CI -26,61; 3,31]).

Den anfaldstype med den største gennemsnitlige procentvise ændring i forhold til *baseline* i fenfluramin 0,7 mg/kg/dag-gruppen i forhold til placebogruppen var generaliserede tonisk-kloniske epileptiske anfald (-45,7 % fenfluramin 0,7 mg/kg/dag [n = 38] *versus* 3,7 % placebo [n = 38]).

Studie 4 del 1 kohorte B

Dette studie sammenlignede en 0,7 mg/kg/dag (N=11) dosis og en 0,2 mg/kg/dag (N=11) dosis (op til en maksimal dosis pr. dag på 26 mg) af fenfluramin med placebo (N=11).

Studiets primære endepunkt blev kun vurderet ved hjælp af data fra del 1 kohorte A på grund af den lille størrelse af kohorte B.

Resultaterne fra kohorte B understøtter den kliniske fordel af fenfluramin rapporteret for kohorte A for den supplerende behandling af epileptiske anfald, der forårsagede fald, forbundet med LGS hos japanske forsøgspersoner.

Tabel 8: Lennox-Gastaut syndrom: Studie 4 del 1 kohorte B af primære og udvalgte sekundære endepunkter for effektivitet i løbet af vedligeholdelsesperioden

	Studie 4 del 1 kohorte B	
	Placebo (N = 11)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N = 11)
Primært endepunkt: Procentvis ændring fra BL hos DSF under M		
DSF resumé af statistik ^a		
Gennemsnit ved BL	53,00	58,00
Gennemsnit i løbet af M	51,90	31,86
Gennemsnitlig procentvis ændring fra BL i løbet af M	-18,18	-45,07
HL estimat for medianforskel (A-P)		
Estimat (Std.Err)		-25,54 (17,000)
95 % CI		(-57,57, 9,07)
Vigtigt sekundært endepunkt: Procentdel af patienter med ≥ 50 % reduktion fra BL i DSF (50 % responsrate) i løbet af M		
≥ 50 % reduktion i DSF, n (%)	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)

ANCOVA = analyse af kovarians; A-P = aktiv gruppe-placebogruppe; BL = baseline-periode;

CI = konfidensinterval; DSF = hyppighed af epileptiske anfald, der forårsager fald i løbet af 28 dage;

HL = Hodges-Lehmann; Std Err = standardfejl; M = vedligeholdelsesperiode

a BL, M, og procentvis ændring fra BL i M-værdier for hyppighed af epileptiske anfald i løbet af 28 dage er vist i den originale skala.

Data fra åbne studier

Lennox-Gastaut-patienter, der gennemførte studie 4 del 1, kunne deltage i del 2, som var et åbent, dosisforlængelsesstudie med fleksibel dosis med en varighed på 52 uger. Det primære formål med studie 4 del 2 i var at vurdere langtidssikkerhed og -tolerabilitet af fenfluramin ved doser på 0,2 mg/kg/dag til 0,7 mg/kg/dag. Alle patienterne fik fenfluramin 0,2 mg/kg/dag i 1 måned, derefter blev dosis titreret for at optimere behandlingen.

Blandt de 172 forsøgspersoner med LGS, der blev behandlet med fenfluramin i ≥ 12 måneder, fik 46,5 % en gennemsnitlig daglig dosis på 0,4 til $< 0,6$ mg/kg/dag, 33,7 % fik en gennemsnitlig daglig dosis $\geq 0,6$ mg/kg/dag, 19,8 % fik en gennemsnitlig daglig dosis på > 0 til $< 0,4$ mg/kg/dag.

Der er rapporteret data for 247 patienter, der var inkluderet i studie 4 del 2, og som fik fenfluramin i gennemsnitligt 364 dage (interval: 19 – 542 dage). I alt 143 forsøgspersoner havde gennemført studiet, 19 forsøgspersoner var fortsat i studiet, og 85 forsøgspersoner havde trukket sig fra studiet. Den mest almindelige årsag til seponering var manglende virkning (55 [22,3 %]), bivirkninger (13 [5,3 %]) og at forsøgspersonen havde trukket sig fra studiet (13 [5,3 %]).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Fintepla i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved Dravets syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik

Fenfluramins og norfenfluramins farmakokinetik blev undersøgt hos raske forsøgspersoner, hos pædiatriske patienter med Dravets syndrom og hos pædiatriske og voksne patienter med Lennox-Gastaut syndrom.

Absorption

Fenfluramin har en tid til maksimal plasmakoncentration (T_{\max}) i intervallet 3 til 5 timer ved *steady state*. Fenfluramins absolutte biotilgængelighed er ca. 68 % – 83 %. Der var ingen effekt af mad på fenfluramins eller norfenfluramins farmakokinetik.

For fenfluramin ses C_{\max} ca. 3 timer efter en oral enkeltdosis hos raske forsøgspersoner og er 28,6 ng/ml efter en dosis på 0,35 mg/kg og 59,3 ng/ml efter en dosis på 0,7 mg/kg. AUC_{inf} er 673 ng \times t/ml og 1.660 ng \times t/ml efter en dosis på hhv. 0,35 mg/kg og 0,7 mg/kg. For norfenfluramin ses C_{\max} ca. 12 timer efter en oral enkeltdosis hos raske forsøgspersoner og er 11,7 ng/ml og 16,1 ng/ml efter en dosis på hhv. 0,35 mg/kg og 0,7 mg/kg. AUC_{inf} er 798 ng \times t/ml og ca. 800 ng \times t/ml efter en dosis på hhv. 0,35 mg/kg og 0,7 mg/kg. Fenfluramins C_{\max} og AUC_{inf} fremtræder dosisproportionale i dosisintervallet 0,35-0,7 mg/kg hos raske forsøgspersoner. Norfenfluramins C_{\max} og AUC_{inf} er mindre end dosisproportionale i dosisintervallet 0,35-0,7 mg/kg hos raske forsøgspersoner. Stigningen i AUC_{inf} var 0,5 gange for dosen på 0,7 mg/kg sammenholdt med dosen på 0,35 mg/kg. Stigningen i C_{\max} var 0,7 gange for dosen på 0,7 mg/kg sammenholdt med dosen på 0,35 mg/kg.

Efter administration af en dosis fenfluramin på 0,2 mg/kg/dag to gange dagligt hos pædiatriske patienter med Dravets syndrom er *steady state*-eksponeringen (AUC_{0-24}) 371 ng*t/ml for fenfluramin og 222 ng*t/ml for norfenfluramin. Efter administration af en dosis fenfluramin på 0,7 mg/kg/dag to gange dagligt (højst 26 mg/dag) hos pædiatriske patienter er AUC_{0-24} ved *steady state* 1.400 ng*t/ml (og 869 ng*t/ml for norfenfluramin ved samme dosering). $C_{\max,ss}$ er 68,6 ng/ml for fenfluramin og 37,8 ng/ml for norfenfluramin. Hvis stiripentol gives samtidigt, er AUC_{0-24} ved *steady state* 1.030 ng*t/ml for fenfluramin og 139 ng*t/ml for norfenfluramin efter en dosis på 0,2 mg/kg/dag to gange dagligt; AUC_{0-24} ved *steady state* er 3.240 ng*t/ml for fenfluramin og 364 ng*t/ml for norfenfluramin efter en dosis på 0,35 mg/kg/dag to gange dagligt.

Hos pædiatriske og voksne patienter med Lennox-Gastaut syndrom, som fik fenfluramin 0,7 mg/kg/dag administreret to gange dagligt op til en samlet daglig dosis på 26 mg fenfluramin, er fenfluramins systemiske eksponering ved *steady state* (C_{\max} og AUC_{0-24t}) gennemsnitligt lidt lavere, men anses ikke for at være betydningsfuldt anderledes end hos patienter med Dravets syndrom.

Fenfluramins og norfenfluramins halveringstid i plasma viser, at ca. 94 % af *steady state* vil blive nået på ca. 4 dage for fenfluramin og 5 dage for norfenfluramin (4 halveringstider). Hos raske forsøgspersoner er akkumulationsratioen for C_{\max} 3,7 gange for fenfluramin og 6,4 gange for norfenfluramin, mens den for AUC_{0-24} er 2,6 gange for fenfluramin og 3,7 gange for norfenfluramin.

Fordeling

Fenfluramin er 50 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*, og bindingen er uafhængig af fenfluramin-koncentrationen. Det geometriske gennemsnitlige (CV%) fordelingsvolumen (V_z/F) for fenfluramin er 11,9 (16,5 %) l/kg efter oral administration af fenfluramin hos raske forsøgspersoner.

Biotransformation

Over 75 % af fenfluramin metaboliseres til norfenfluramin før eliminering, primært af CYP1A2, CYP2B6 og CYP2D6. Norfenfluramin deamineres derefter og oxiderer, så der dannes inaktive metabolitter. Det vides ikke, i hvor stort omfang disse inaktive metabolitter er til stede i plasma og

urin. Det vides ikke, om andre enzymer end CYP'er (f.eks. UGT'er) er involveret i metaboliseringen af norfenfluramin, men oplysninger fra litteraturen peger på, at norfenfluramin kan glukoronideres i betydeligt omfang.

Transportere

Fenfluramin og norfenfluramin var ikke substrater *in vitro* for P-glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K.

Elimination

Det meste af en oralt administreret dosis fenfluramin (> 90 %) udskilles i urinen, primært som metabolit; mindre end 5 % genfindes i fæces. Den geometriske gennemsnitlige (CV%) clearance (CL/F) af fenfluramin er 6,9 l/t (29 %), og halveringstiden er 20 timer efter oral administration af fenfluramin hos raske forsøgspersoner. Eliminationshalveringstiden for norfenfluramin er ca. 30 timer.

Særlige populationer

Genetiske polymorfier

Der blev ikke observeret nogen genotypeeffekt i CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 på fenfluramins eller norfenfluramins farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Nyrerne er den primære eliminationsvej for fenfluramin, idet over 90 % af den administrerede dosis elimineres via urinen som uomdannet stof eller metabolitter. I et studie, der sammenlignede farmakokinetikken af en enkelt dosis på 0,35 mg/kg fenfluramin hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed < 30 ml/min/1,73 m² beregnet med *Modification of Diet in Renal Disease*-formlen) og svarede til raske frivillige, steg C_{max} og AUC_{0-t} for fenfluramin steg med henholdsvis 20 % og 87 % ved svært nedsat nyrefunktion. Disse stigninger i fenfluramineksponeringer er ikke klinisk signifikante. Små og ubetydelige ændringer i AUC_{0-t} og C_{max} for norfenfluramin blev observeret hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion. Der anbefales ingen dosisjustering, når Fintepla administreres til patienter med let til svært nedsat nyrefunktion, men der kan overvejes en langsommere titrering. Hvis der rapporteres om bivirkninger, kan der blive behov for en dosisreduktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie, der sammenlignede farmakokinetikken af en enkelt dosis på 0,35 mg/kg fenfluramin hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C), steg AUC_{0-t} for fenfluramin med 95 % hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion, 113 % hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 185 % hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion i forhold til matchede forsøgspersoner med normal leverfunktion. Forøgelse i C_{max} for fenfluramin varierede fra 19 % til 29 % ved nedsat leverfunktion. Systemisk eksponering af norfenfluramin steg enten let med op til 18 % (AUC_{0-t}) eller faldt med op til 45 % (C_{max}) hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion. Hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat leverfunktion steg den gennemsnitlige plasmaelimineringshalveringstid for fenfluramin til henholdsvis 34,5 timer, 41,1 timer og 54,6 timer sammenlignet med 22,8 timer hos forsøgspersoner med normal leverfunktion. Den tilsvarende gennemsnitlige plasmaelimineringshalveringstid for norfenfluramin var henholdsvis 54,0 timer, 72,5 timer og 69,0 timer sammenlignet med 30,2 timer hos forsøgspersoner med normal leverfunktion. Forskellene i eksponeringer ved let og moderat nedsat leverfunktion anses ikke for at være klinisk betydningsfulde. Dosering af fenfluramin bør reduceres hos patienter med svært nedsat leverfunktion. [se pkt. 4.2, Dosering og administration til særlige populationer]

Den retrospektive analyse af *steady state*-eksponering for fenfluramin og norfenfluramin i studie 2, kohorte 2 (n = 12) viste ingen tegn på klinisk meningsfulde ændringer ved fravær eller tilstedeværelse af stabile doser stiripentol hos patienter med Dravets syndrom i fase 3-studierne, som var kategoriseret med let nedsat leverfunktion, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (ASAT/ALAT og BILI ≤ ULN).

Fenfluramin anbefales ikke til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, der får behandling med stiripentol.

Legemsvægt

Clearance af og farmakokinetisk eksponering for fenfluramin og norfenfluramin er konsistent over et bredt BMI-interval (12,3-35 kg/m²).

Køn

Fenfluramins og norfenfluramins farmakokinetik var konsistent mellem piger/kvinder og drenge/mænd.

Etnisk oprindelse

Vurderingen var begrænset af den lille populationsstørrelse af ikke-hvide forsøgspersoner, og der kan ikke drages nogen konklusion om indvirkningen af etnisk oprindelse på farmakokinetikken. De genetiske polymorfier af de enzymer, der metaboliserer fenfluramin, er de samme uanset etnisk oprindelse; kun frekvensen af dem er forskellig. Selvom den gennemsnitlige eksponering kan være lidt forskellig afhængig af etnisk oprindelse, forventes eksponeringsintervallet derfor at være det samme.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I et forsøg med diegivende rotter fik dyrene orale doser radioaktivt mærket dexfenfluramin på 1,2 mg/kg, og prøver af plasma og mælk blev indsamlet 24 timer efter dosering. Både dexfenfluramin og nordexfenfluramin blev genfundet i mælk 2 timer efter dosering, og niveauet faldt over 24 timer. Der blev ikke genfundet dexfenfluramin i mælken efter 24 timer. Nordexfenfluramin var til stede i små mængder efter 24 timer. Radioaktivitetsratioen mælk:plasma var 9 ± 2 efter 2 timer og 5 ± 1 efter 24 timer. Ud fra en sammenligning baseret på kropsvægt er den tilsvarende humane dosis (0,2 mg/kg dexfenfluramin) mindre end den maksimale anbefalede dosis fenfluramin.

Reproduktion og udvikling

Fenfluramin og norfenfluramin passerede placenta hos drægtige rotter og kaniner. Plasmaeksponeringer var højere hos rottefostre end hos moderdyrene, mens plasmaeksponeringer hos kaniner var sammenlignelige mellem moderdyr og fostre. Effekterne hos humane fostre er ukendte.

I et embryoføtalt udviklingsforsøg hos rotter sås et fald i føtal kropsvægt og en stigning i forekomsten af eksterne misdannelser og skeletmisdannelser ved den høje dosis i forbindelse med maternel toksicitet. Der observeredes ingen anormaliteter hos fostre ved eksponeringer, der var mindst 5 gange plasma-AUC hos mennesker, der fik administreret den maksimale, anbefalede terapeutiske dosis af fenfluramin.

Der blev ikke påvist fenfluramin-relaterede eksterne, viscerale eller skeletrelaterede misdannelser eller variationer i et embryoføtalt udviklingsforsøg hos kaniner, men en stigning i postimplantationstab var evident ved alle doser sekundært til maternel fenfluramintoksicitet (kropsvægttab og nedsat indtag af føde). Der sås yderligere kliniske tegn som udvidede pupiller, øget vejtrækningsfrekvens og tremor. Plasmaeksponeringer (AUC) hos kaniner var lavere end plasmaeksponeringer hos mennesker ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis af fenfluramin.

I et før- og efterfødselsforsøg hos rotter var maternel toksicitet forbundet med en stigning i dødsfødsler ved den høje dosis. Der blev ingen bivirkninger bekræftet på F₀- og F₁-generationerne ved plasmaeksponeringer (AUC) på 5 gange plasmaeksponeringen hos mennesker ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis af fenfluramin. I den første generation af afkom var der ingen effekt på den samlede reproduktionsfunktion.

Fenfluramin påvirkede ikke reproduktionsevnen hos hanrotter. Hos hunrotter blev der observeret en reduktion i fertilitetsindekset (defineret som den andel af parringer, der medførte drægtighed) ved maternelle toksiske doser, der korrelerede med færre corpora lutea, betydeligt færre implantationssteder og en højere procentdel præ- og postimplantationstab. Der blev ikke observeret nogen effekt på fertilitetsindekset ved plasmaeksponeringer (AUC), der omtrent svarede til doseringen hos mennesker ved den maksimale anbefalede terapeutiske dosis af fenfluramin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumethylparahydroxybenzoat (E 215)
Natriummethylparahydroxybenzoat (E 219)
Sucralose (E 955)
Hydroxyethylcellulose (E 1525)
Mononatriumphosphat (E 339)
Dinatriumphosphat (E 339)
Kirsebæraroma (pulver):
 Akaciegummi (E 414)
 Glucose (majs)
 Ethylbenzoat
 Naturlige aromapræparater
 Naturlige smagsstoffer
 Smagsstoffer
 Maltodextrin (majs)
 Svovldioxid (E 220)
Kaliumcitrat (E 332)
Citronsyremonohydrat (E330)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Holdbarhed efter anbrud

Dette lægemiddel bør anvendes inden for 3 måneder efter anbrud af flasken.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfrys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fintepla fås i en hvid flaske af højdensitetspolyetylen (HDPE) med et børnesikret låg med sikkerhedsforsegling i en æske, en tryk-ind-flaskeadapter af lavdensitetspolyetylen (LDPE) og mundsprøjter af polypropylen (PP)/HDPE. Mundsprøjten, der medfølger i æsken, bør anvendes til at administrere den ordinerede dosis.

Præsentationer:

Flaske med 60 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.

Flaske med 120 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.

Flaske med 250 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.

Flaske med 360 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Påsætning af flaskeadapteren:

Når flasken åbnes første gang, skal flaskeadapteren trykkes ned i flasken.

Vask hænder, og tør dem.

Fjern flaskeadapteren fra emballagen.

Placér flasken på en plan og fast overflade.

Åbn flasken.

Hold flasken med et fast greb.

Placér flaskeadapteren i flaskens åbne top.

Tryk flaskeadapteren ned i flasken med håndfladen.

Flaskeadapteren skal flugte med flasketoppen.

Flaskeadapteren bør ikke fjernes efter hver anvendelse.

Flaskelåget kan skrues på flasken med påsat flaskeadapter.

Rengøring af sprøjten:

Fjern stemplet fra sprøjten for at rengøre delene.

Skyl mundsprøjten med rent vand og lad den tørre efter hver brug.

Skyl indersiden af sprøjten og stemplet.

Sprøjten og stemplet kan rengøres i en opvaskemaskine.

Rent vand kan ad flere omgange trækkes ind i sprøjten med stemplet og presses ud igen for at rengøre sprøjten.

Sprøjten og stemplet skal være helt tørre inden næste brug.

Ernæringssonder

Fintepla oral opløsning er kompatibel med de fleste enterale ernæringssonder.

Skyl ernæringssonden ved at fylde doseringssprøjten med vand og så skylle sonden. Gentag dette i alt tre gange.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60,

B-1070 Bruxelles,

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før markedsføring af Fintepla i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe aftale med de nationale kompetente myndigheder om indhold og format af uddannelsesmateriale og

programmet for kontrolleret adgang, herunder kommunikationsmedier, distributionsmåde og eventuelle andre aspekter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Fintepla markedsføres, sikre, at der gennemføres et **program for kontrolleret adgang** for at forhindre *off label*-brug til vægtkontrol hos overvægtige patienter, da benefit/risk-forholdet i denne population er negativt.

Derudover skal programmet for kontrolleret adgang gennemføres for at bekræfte, at de ordinerende læger er blevet informeret om behovet for regelmæssig overvågning af hjertefunktionen hos patienter, der får Fintepla, som følge af den væsentlige mulige risiko for klapsygdom og væsentlig identificeret risiko for pulmonal arteriel hypertension.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Fintepla markedsføres, sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere lægemidlet, er bevidste om programmet for kontrolleret adgang og får udleveret informationsmaterialet bestående af:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

Informationsmaterialet til sundhedspersoner (**vejledningen til sundhedspersoner**) skal omhandle følgende risici:

- Klapsygdom
- Pulmonal arteriel hypertension
- *Off label*-brug til vægtkontrol

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Kort information om den historiske baggrund for fenfluramin og tilbagetrækningen af det fra markedet som følge af risikoen for klapsygdom og pulmonal arteriel hypertension.
- Understregning af, at den aktuelt godkendte indikation skal følges nøje, og at adgangen derfor kontrolleres for at sikre korrekt informering af læger før ordinerings.
- Informering af lægerne om betingelserne for programmet for kontrolleret adgang til Fintepla (aftalt på nationalt plan).
- Instruktion i detektering, overvågning og/eller korrekt behandling af klapsygdom og pulmonal arteriel hypertension forbundet med fenfluramin.
- Vejledning om at opfordre patienter/omsorgspersoner til at registrere patienterne i et register for fenfluramin med henblik på at indsamle sikkerhedsdata over tid.

Informationsmaterialet til patienter og/eller omsorgspersoner skal omhandle følgende risici:

- Klapsygdom
- Pulmonal arteriel hypertension

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Information om betydningen af regelmæssig overvågning af hjertefunktionen (ekkokardiografi)
 - Oplysninger om opdagelse og korrekt behandling af klapsygdom og pulmonal arteriel hypertension forbundet med fenfluramin.
 - Opfordring til at deltage i et register for fenfluramin med henblik på at indsamle sikkerhedsdata over tid.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Fintepla-register for sikkerhed over tid Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oprette et observationsregister for at indsamle data om sikkerheden ved fenfluramin over tid i almindelig praksis med fokus på karakterisering og kvantificering af den væsentlige mulige risiko for klapsygdom og væsentlig identificeret risiko for pulmonal arteriel hypertension (primært formål) samt vækstretardation (sekundært formål). Desuden vil data om frekvensen af ekkokardiografisk overvågning bidrage til at vurdere effekten af risikominimeringsforanstaltningerne.	Endelig rapport: 1. kvartal 2034

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fintepla 2,2 mg/ml oral opløsning
fenfluramin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2,2 mg fenfluramin (som 2,5 mg fenfluraminhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: E 215, E 219, Kirsebæraroma (glucose, E 220).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

oral opløsning

Flaske med 60 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 120 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 250 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 360 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal bruges inden for 3 måneder efter anbrud af flasken.

Dato for anbrud af flasken __ / __ / ____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1491/001 60 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/002 120 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/003 250 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/004 360 ml oral opløsning

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fintepla

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Flaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fintepla 2,2 mg/ml oral opløsning
fenfluramin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2,2 mg fenfluramin (som 2,5 mg fenfluraminhydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: E 215, E 219, Kirsebæraroma (glucose, E 220).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

oral opløsning

Flaske med 60 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 120 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 250 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter
Flaske med 360 ml, flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter og to 6 ml-mundsprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Skal bruges inden for 3 måneder efter anbrud af flasken.

Dato for anbrud af flasken __ / __ / __

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1491/001 60 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/002 120 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/003 250 ml oral opløsning
EU/1/20/1491/004 360 ml oral opløsning

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fintepla

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Fintepla 2,2 mg/ml oral opløsning fenfluramin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du eller dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du eller dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Fintepla
3. Sådan skal du eller dit barn tage Fintepla
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fintepla indeholder det aktive stof fenfluramin.

Fintepla anvendes som supplerende behandling til at behandle epileptiske anfald hos patienter i alderen 2 år og derover, som enten har en type epilepsi, der hedder Dravets syndrom, eller en type epilepsi, der hedder Lennox-Gastaut syndrom. Det kan hjælpe med at reducere antallet og sværhedsgraden af epileptiske anfald.

Det vides ikke fuldt ud, hvordan Fintepla virker. Det menes imidlertid at virke ved at øge aktiviteten i hjernen af et naturligt stof, der hedder serotonin, og sigma-1-receptoren, og dette kan reducere epileptiske anfald.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Fintepla

Tag ikke Fintepla:

- hvis du eller dit barn er allergisk over for fenfluramin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fintepla (angivet i punkt 6)
- hvis du eller dit barn har et hjerteproblem, f.eks. klapsygdom eller pulmonal arteriel hypertension (forhøjet blodtryk i lungearterierne)
- hvis du eller dit barn har taget såkaldte MAO-hæmmere i løbet af de sidste to uger.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn, må I ikke tage Fintepla. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du eller dit barn tager Fintepla.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du eller dit barn tager Fintepla:

- hvis du eller dit barn har glaukom (grøn stær)
- hvis du eller dit barn har haft selvmordstanker eller tanker om selvskade
- hvis du eller dit barn tager et lægemiddel, der hedder cyproheptadin, der anvendes til at behandle allergi eller øge appetitten.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig eller dit barn (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du eller dit barn tager Fintepla.

Test og undersøgelser

Før du eller dit barn begynder at tage Fintepla, skal lægen tjekke hjertefunktionen med et ekkokardiogram. Lægen vil tjekke, at hjerteklapperne fungerer korrekt, og at trykket i arterien mellem hjertet og lungerne ikke er for højt. Når du eller dit barn er begyndt at tage Fintepla, vil du eller dit barn blive tjekket med ekkokardiografi hver 6. måned i de første to år og derefter én gang årligt. Hvis behandlingen med Fintepla standses, skal du eller dit barn have udført et ekkokardiogram 3-6 måneder efter den sidste dosis.

Lægen bør også tjekke din eller dit barns vægt før og under behandling med Fintepla, da lægemidlet kan medføre vægttab.

Serotoninsyndrom

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, før du eller dit barn tager Fintepla, hvis du eller dit barn tager lægemidler, der kan øge niveauet af serotonin i hjernen. Kombinationen af disse lægemidler og Fintepla kan nemlig medføre serotoninsyndrom, som er en livstruende tilstand. Lægemidler, der kan øge niveauet af serotonin, er bl.a.:

- triptaner (f.eks. sumatriptan), der anvendes mod migræne
- MAO-hæmmere, der anvendes mod depression
- SSRI'er eller SNRI'er, der anvendes mod depression og angst.

Hold øje med tegnene på serotoninsyndrom, der omfatter:

- uro, hallucinationer eller besvimelse
- hjerte- og kredsløbsproblemer, f.eks. hurtig hjerterytme, skiftende blodtryk (for højt/for lavt), feber, svedtendens
- muskeltrækninger og koordinationsproblemer
- kvalme, opkastning og diarré.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Brug af anden medicin sammen med Fintepla

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Fintepla kan nemlig påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på. Nogle lægemidler kan også påvirke den måde, Fintepla virker på.

Fintepla kan gøre dig eller dit barn søvnig. Du eller dit barn kan blive endnu mere søvnig, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler som f.eks. antidepressiva eller indtager alkohol samtidig med Fintepla.

Fortæl det især altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager, for nylig har taget eller planlægger at tage:

- stiripentol, der er et lægemiddel mod epilepsi, da dosen af Fintepla måske skal reduceres
- triptaner, MAO-hæmmere, SSRI'er eller SNRI'er (se overfor under Serotoninsyndrom)
- carbamazepin, primidon, rifampicin, phenobarbital og andre barbiturater, phenytoin og efavirenz, da dosen af Fintepla måske skal øges.

Du skal også sige det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn ryger, da dosen af Fintepla måske skal øges.

Graviditet og amning

Hvis du eller dit barn er gravid, har mistanke om, at du eller dit barn er gravid, eller planlægger at blive gravid, eller hvis du eller dit barn ammer, skal du spørge din læge til råds, før du eller dit barn tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tal med lægen om at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, eller hvis du eller dit barn deltager i aktiviteter som f.eks. cykling eller anden form for sport, da du eller dit barn kan blive søvnig efter indtagelse af dette lægemiddel.

Fintepla indeholder natriumethylparahydroxybenzoat (E 215) og natriummethylparahydroxybenzoat (E 219)

Dette kan medføre allergiske reaktioner (der kan forekomme forsinket).

Fintepla indeholder svovldioxid (E 220)

Dette kan i sjældne tilfælde medføre overfølsomhedsreaktioner og vejrtrækningsbesvær (bronkospasme).

Fintepla indeholder glucose

Dette kan være skadeligt for tænderne.

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Fintepla indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 12 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du eller dit barn tage Fintepla

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg dem.

Hvor meget skal du eller dit barn tage?

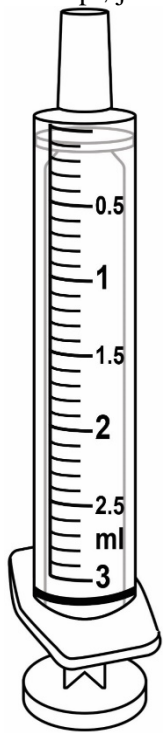
- Du vil få at vide, hvor mange milliliter (ml) du eller dit barn skal tage ved hver dosis.
- Medicinen skal tages to gange om dagen.
- Lægen vil til en start give dig eller dit barn en lav dosis, der efterfølgende kan øges gradvist, afhængigt af hvor godt medicinen virker, og hvordan den påvirker dig eller dit barn.
- Den højeste dosis, du må få, er 6 ml to gange om dagen.
- Hvis du tager stiripentol, er den højeste dosis, som du må få, 4 ml to gange om dagen.
- Tag ikke mere end den ordinerede dosis, da det kan medføre alvorlige bivirkninger.

Sådan tages lægemidlet

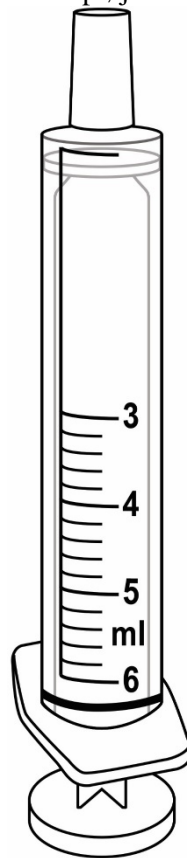
- Tag medicinen gennem munden.
- Medicinen kan tages med eller uden mad.
- Fintepla oral opløsning er forenelig med en ketogen diæt.
- Lægemidlet fås som en væske. Brug de medfølgende mundsprøjter til at opmåle dosen som beskrevet nedenfor.
- Brug den grønne 3 ml-sprøjte til doser på op til 3,0 ml.
- Brug den lilla 6 ml-sprøjte til doser på mellem 3,2 ml og 6,0 ml.
- Fintepla oral opløsning er kompatibel med de fleste enterale ernæringssonder.

- Skyl ernæringssonden ved at fylde doseringssprøjten med vand og så skylle sonden. Gentag dette i alt tre gange.

3 ml-sprøjte – grøn



6 ml-sprøjte – lilla





Skriv på æsken, hvilken dato du første gang åbnede flasken.

Sæt flaskeadapteren på flasken, første gang du åbner denne. I det følgende forklarer vi dig, hvordan du skal sætte adapteren på.

Påsætning af flaskeadapteren:

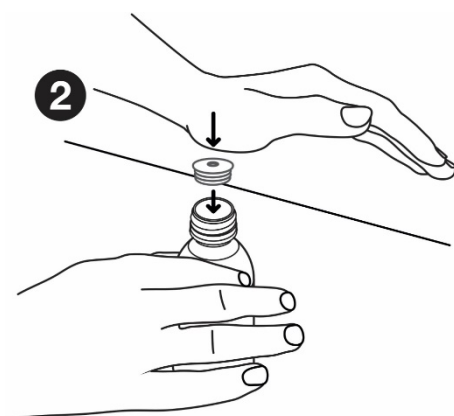
Når flasken åbnes første gang, skal flaskeadapteren trykkes ned i flasken.

Vask dine hænder, og tør dem.

Fjern flaskeadapteren fra emballagen.

Placér flasken på en plan og fast overflade.

Åbn flasken.



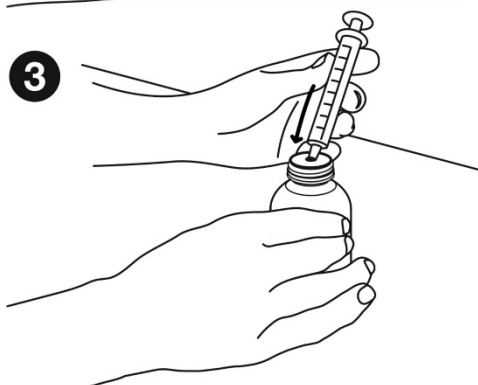
Hold flasken med et fast greb.

Placér flaskeadapteren i flaskens åbne top.

Tryk flaskeadapteren ned i flasken med håndfladen, indtil den flugter med flasketoppen.

Lad flaskeadapteren blive siddende efter brug af lægemidlet.

Skru låget på flasken med flaskeadapteren siddende i.

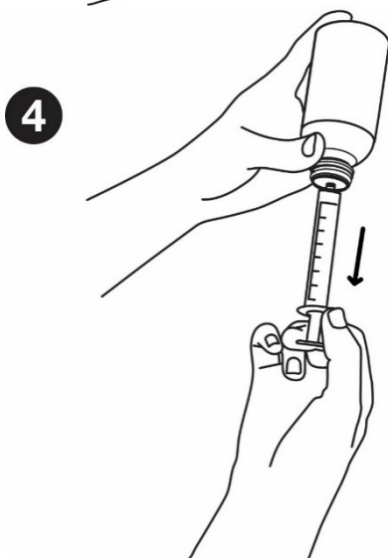


Sådan tages lægemidlet:

Før du opmåler dosen, skal du sikre, at stemplet er presset i bund i mundsprøjten.

Hold om flasken med et fast greb på en hård og plan overflade.

Før spidsen af mundsprøjten ned i flaskeadapteren, indtil den ikke kan komme længere.

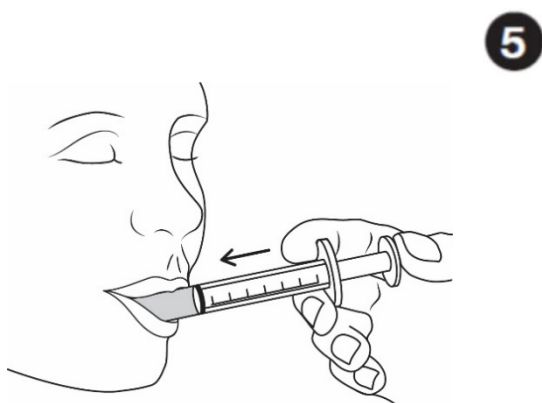


Hold mundsprøjten og flasken sammen, og vend bunden i vejret på flasken.

Træk langsomt stemplet ud for at trække den ønskede dosis op i sprøjten.

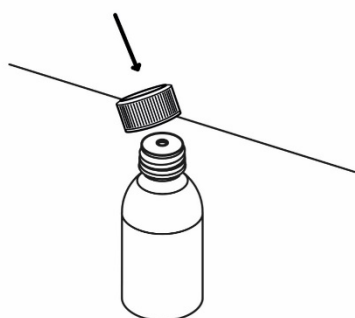
Hold mundsprøjten og flasken sammen, og vend flasken op igen.

Hold flasken med et fast greb, og træk forsigtigt mundsprøjten ud af flaskeadapteren.



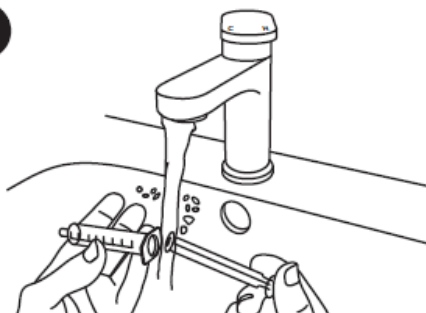
Placér spidsen af mundsprøjten mod indersiden af din eller dit barns kind. Tryk forsigtigt stemplet i bund. Der vil være en lille smule medicin tilbage i sprøjten spids. Det er normalt. Sprøjt ikke medicinen mod den bagerste del af halsen, da det kan medføre en kvælningssensation.

6



Skru låget på flasken igen, indtil det sidder fast. Lad altid adapteren blive siddende i flasken.

7



Rengøring af sprøjten:

Skyl mundsprøjten med rent vand og lad den tørre efter hver brug.

Skyl indersiden af sprøjten og stemplet.

Rent vand kan ad flere omgange trækkes ind i sprøjten med stemplet og presses ud igen for at rengøre sprøjten.

Fjern stemplet fra sprøjten for at rengøre delene.

Stemplet og sprøjten kan vaskes i en opvaskemaskine.

Sprøjten og stemplet skal være helt tørre inden næste brug.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Fintepla

Tag straks kontakt til lægen, eller tag på skadestuen. Tag flasken med lægemidlet med. Følgende bivirkninger kan forekomme: uro, søvnighed eller forvirring, hedsure eller varmekøleligheder, rysten og svedtendens.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Fintepla

- Tag det, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det snart er tid til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du eller dit barn holder op med at tage Fintepla

Du eller dit barn må ikke holde op med at tage Fintepla uden at tale med lægen. Hvis lægen beslutter at standse behandlingen med lægemidlet, vil lægen bede dig eller dit barn om at trække dosen ned langsomt over flere dage. Ved langsomt at reducere dosen bliver risikoen for epileptiske anfald og status epilepticus mindre.

Tre til seks måneder efter den sidste dosis Fintepla skal du eller dit barn have taget et ekkokardiogram.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dravets Syndrom

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- nedsat appetit
- somnolens
- diarré
- feber
- træthed, søvnighed eller svaghed
- lavt blodsukker
- unormalt ekkokardiogram

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- bronkitis
- unormal adfærd-
- hurtige humørsvingninger
- aggression
- ophidselse
- søvnløshed
- rysten på hænder, arme eller ben
- problemer med at koordinere bevægelser, gå og holde balancen
- nedsat muskeltonus
- epileptiske anfald
- længerevarende epileptiske anfald (status epilepticus)
- sløvhed
- vægttab
- forstoppelse
- øget spytdproduktion
- forhøjet prolaktin i blodet
- udslæt

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- forhøjet blodtryk i lungearterierne (pulmonal arteriel hypertension)
- irritabilitet
- serotonin syndrom

Lennox-Gastaut syndrom

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- diarré
- opkastning
- træthed, søvnighed eller svaghed
- somnolens
- nedsat appetit

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- aggression
- forstoppelse
- øget spytdproduktion
- bronkitis
- influenza
- lungebetændelse
- vægttab

- epileptiske anfald
- længerevarende epileptiske anfald (status epilepticus)
- sløvhed
- rysten i hænder, arme eller ben
- øget mængde prolaktin i blodet
- udslæt

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- serotonin syndrom

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.
- Skal bruges inden for 3 måneder efter anbrud af flasken.
- Vask sprøjten efter hver brug.
- Hvis du mister eller beskadiger en sprøjte, eller hvis du ikke kan se doseringsmærkerne på sprøjten, skal du bruge en anden mundsprøjte fra æsken eller kontakte apotekspersonalet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fintepla indeholder:

Aktivt stof: fenfluramin. Hver ml indeholder 2,2 mg fenfluramin (som 2,5 mg fenfluraminhydrochlorid).

Øvrige indholdsstoffer:

- Natriumethylparahydroxybenzoat (E 215)
- Natriummethylparahydroxybenzoat (E 219)
- Sucralose (E 955)
- Hydroxyethylcellulose (E 1525)
- Mononatriumphosphat (E 339)
- Dinatriumphosphat (E 339)
- Kirsebæraroma (pulver):
 - Akaciegummi (E 414)
 - Glucose (majs)
 - Ethylbenzoat
 - Naturlige aromapræparater
 - Naturlige smagsstoffer
 - Smagsstoffer
 - Maltodextrin (majs)
 - Svovldioxid (E 220)

- Kaliumcitrat (E 332)
- Citronsyremonohydrat (E330)
- Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

- Fintepla oral opløsning fås som en klar, farveløs og let tyktflydende væske med kirsebærsmag.
- Opløsningen fås i en hvid flaske med børnesikret låg og sikkerhedsforsegling.
- Hver æske indeholder:
 - Flaske med 60 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.
 - Flaske med 120 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.
 - Flaske med 250 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.
 - Flaske med 360 ml oral opløsning, en flaskeadapter, to 3 ml-mundsprøjter med 0,1 ml-målestreger og to 6 ml-sprøjter med 0,2 ml-målestreger.
- Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i Danmark.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.