

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (fenfluramiinvesinikkloriidina).

### Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Glükoos (mais): 0,627 mg/ml

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Suukaudne lahus.

Selge värvitu veidi viskoosne vedelik, pH 5.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Fintepla on näidustatud Dravet' sündroomiga ja Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud epilepsiahoogude raviks koos muude epilepsiaravimitega vähemalt 2-aastastel patsientidel.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Finteplaga peab alustama ja jälgima epilepsia ravis kogenud arst.

Finteplat määratakse ja väljastatakse kooskõlas Fintepla reguleeritud juurdepääsu programmiga (vt lõik 4.4).

## Annustamine

### Lapsed (vähemalt 2 a) ja täiskasvanud

**Tabel 1. Annustamissoovitused Dravet' sündroomi korral**

	<b><u>ilma</u></b> stiripentoolita	<b><u>koos</u></b> stiripentooliga
Algannus – esimene nädal	0,1 mg/kg võtta kaks korda ööpäevas (0,2 mg/kg ööpäevas)	
7. päev – teine nädal*	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,4 mg/kg ööpäevas)	Säilitusannus 0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,4 mg/kg ööpäevas)
14. päev – edasine tiitrimine vajaduse korral*	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,7 mg/kg ööpäevas)	Ei kohaldata
Maksimaalne soovitatav annus	26 mg (13 mg kaks korda ööpäevas, s.t 6,0 ml kaks korda ööpäevas)	17 mg (8,6 mg kaks korda ööpäevas, s.t 4,0 ml kaks korda ööpäevas)

\* Fenfluramiini talumatel patsientidel, kellel on vaja krampihooget täiendavalt vähendada. Kiiremat tiitrimist vajavatel patsientidel võib annust suurendada iga 4 päeva järel.

Kui arvutatud annus on kuni 3,0 ml, tuleb kasutada rohelise kirjaga 3 ml süstalt.

Kui arvutatud annus on üle 3,0 ml, tuleb kasutada tumelilla kirjaga 6 ml süstalt.

Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni.

**Tabel 2. Annustamissoovitused Lennox-Gastaut' sündroomi korral**

Algannus – esimene nädal	0,1 mg/kg võtta kaks korda ööpäevas (0,2 mg/kg ööpäevas)
7. päev – teine nädal**	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,4 mg/kg ööpäevas)
14. päev – säilitusannus**	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,7 mg/kg ööpäevas)
Maksimaalne soovitatav annus	26 mg (13 mg kaks korda ööpäevas, s.t 6,0 ml kaks korda ööpäevas)

\*\* Annust tuleb suurendada taluvuse põhjal soovitatava säilitusannuseni (s.t 14. päevani).

Kui arvutatud annus on kuni 3,0 ml, tuleb kasutada rohelise kirjaga 3 ml süstalt.

Kui arvutatud annus on üle 3,0 ml, tuleb kasutada tumelilla kirjaga 6 ml süstalt.

Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni.

### *Ravi katkestamine*

Ravi katkestamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Nagu kõigi epilepsiaravimite korral, tuleb võimaluse korral vältida ravi järsku katkestamist, et minimeerida epilepsiahoogude sagenemise ja epileptilise seisundi halvenemise riski.

## Patsientide erirühmad

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Fintepla manustamisel kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidele annuse kohandamist üldiselt ei soovitata, aga võib kaaluda aeglasemat tiitrimiskiirust. Kõrvaltoimete korral võib olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 5.2).

Fintepla kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas fenfluramiin või selle aktiivne metaboliit norfenfluramiin on dialüüsitavad.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad.

Ravimit ei soovitata manustada mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele.

### *Eakad*

Puuduvad andmed Fintepla kasutamise kohta eakatel patsientidel.

### *Lapsed*

Fintepla ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Finteplat manustatakse suu kaudu.

Finteplat võib võtta koos toiduga või ilma.

Fintepla ühildub kaubanduslikult turustatavate mao- ja nina-mao-toitesondidele (vt lõik 6.6).

Fintepla sisaldab väga piiratud koguses seeditavaid süsivesikuid ja sobib ketogeense dieediga.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Aordi- või mitraalklapi haigus.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon.

14 päeva jooksul monoamiini oksüdaasi inhibiitorite manustamisest, suurenenud serotoniinisündroomiriski tõttu.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Aordi- või mitraalklapi haigus ja pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

On teatatud südameklapi haiguste juhtumitest, mida võis põhjustada suures annuses fenfluramiin kasutatuna täiskasvanute rasvumise ravis, ja seepärast tuleb südametegevust jälgida ehk ehkardiograafiaga. Südameklapi haiguse või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid jäeti Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi raviks fenfluramiini kasutamise kontrollitud kliinilistest uuringutest välja. Neis uuringutes südameklapi haigusi ei täheldatud.

Enne ravi alustamist tuleb patsientidele teha ehkardiogramm, et tuvastada ravieelne lähteseisund (vt lõik 4.3) ja välistada mis tahes ravieelne südameklapi haigus või pulmonaalne hüpertensioon.

Ehkardiogramm tuleb teha esimesel 2 aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas. Kui ehkardiogrammil leitakse südameklappide patoloogilisi muutusi, tuleb mõelda järgmise ehkardiogrammi varem tegemisele, et hinnata, kas kõrvalekalle on püsiv. Kui ehkardiogrammil leitakse patoloogilisi kõrvalekaldeid, on soovitatav hinnata koos raviarsti, hooldaja ja kardioloogiga fenfluramiiniga ravi jätkamise kasulikkuse ja riski suhet.

Kui ravi peatatakse aordi- või mitraalklapi haiguse tõttu, tuleb korraldada asjakohane jälgimine ja järelkontroll kooskõlas aordi- või mitraalklapi haiguse kohalike ravisuunistega.

Seoses varasema täiskasvanute rasvumise raviks fenfluramiini suurte annuste kasutamisega on teatatud pulmonaalsest arteriaalsest hüpertensioonist. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ei täheldatud kliinilises programmis, kuid selle haiguse väikese esinemissageduse tõttu ei ole fenfluramiini kliiniliste uuringute kogemused piisavad, et määrata, kas fenfluramiin suurendab Dravet' ja Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riski.

Kui ehkardiogrammi leiud viitavad pulmonaalsele arteriaalsele hüpertensioonile, tuleb nende kinnitamiseks võimalikult kiiresti, kuni 3 kuu jooksul ehkardiogrammi korrata. Kui kinnitub ehkardiogrammi leid, mis viitab pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni suurenenud tõenäosusele, mis on Euroopa kardioloogiaühingu (European Society of Cardiology, ESC) ja Euroopa kopsuarstide assotsiatsiooni (European Respiratory Society, ERS) 2015. aasta suuniste kohaselt määratletud kui „keskmine tõenäosus“, peavad raviarst, hooldaja ja kardioloog hindama Fintepla kasutamise jätkamise kasulikkuse ja riski suhet. Kui ehkardiogrammi leid viitab pärast kinnitumist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni suurele tõenäosusele, nagu on määratletud ESC ja ERSi 2015. aasta suunistes, on soovitatav ravi fenfluramiiniga peatada.

#### Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine

Fenfluramiin võib põhjustada söögiisu vähenemist ja kehamassi vähenemist (vt lõik 4.8). Aditiivne toime söögiisu vähenemisele võib esineda fenfluramiini kasutamisel koos muude epilepsiaravimitega, näiteks stiripentooliga. Kehamassi vähenemine näib olevat seotud annusega. Aja jooksul hakkas enamiku uuringuosaliste kehamass ravi jätkamisel uuesti tõusma. Patsiendi kehamassi tuleb jälgida. Patsientidel, kellel on anamneesis *anorexia nervosa* või buliimia, tuleb enne fenfluramiiniga ravi alustamist hinnata kasulikkuse ja riski suhet.

#### Fintepla kontrollitud juurdepääsu programm

Kontrollitud juurdepääsu programmi eesmärk on 1) ennetada näidustusevälist kasutamist rasvunud patsientide kehamassi reguleerimiseks ja 2) tagada, et ravi määravaid arste on teavitatud vajadusest perioodiliselt jälgida Finteplat võtvate patsientide südant. [lisada liikmesriikidega kokku lepitud menetlus]

#### Unisus

Fenfluramiin võib põhjustada unisust.

Muud kesknärvisüsteemi pärssivad ained, sealhulgas alkohol, võivad võimendada fenfluramiini unisust põhjustavat toimet (vt lõigud 4.5 ja 4.7).

#### Suitsidaalne käitumine ja suitsiidimõtted

Mitmel näidustusel epilepsiaravimeid kasutavatel patsientidel on teatatud suitsidaalsest käitumisest ja suitsiidimõtetest. Epilepsiaravimite (v.a fenfluramiin) randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringute metaanalüüsil on tõendatud suitsidaalse käitumise ja suitsiidimõtete riski väikest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada ja olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust fenfluramiini korral. Patsientidel ja nende hooldajatel tuleb soovitada suitsidaalse käitumise ja suitsiidimõtete tunnuste ilmnemisel pöörduda arsti poole.

#### Serotoniinisündroom

Nagu ka muude serotonergiliste ainete korral, võib fenfluramiiniga ravi ajal tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund serotoniinisündroom, eriti kui samal ajal kasutatakse serotonergilisi aineid

(nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavaid aineid (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid) või antipsühhootikume, mis võivad häirida serotonergilisi neurotransmitterite süsteeme (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Serotoniinisündroomi sümptomid võivad olla näiteks vaimse seisundi muutused (nt erutus, hallutsinatsioonid, kooma), autonoomne ebastabiilsus (nt tahhükardia, labiilne vererõhk, hüpertermia), neuromuskulaarsed häired (nt hüperrefleksia, koordineerimishäired) ja/või gastrointestinaalsed sümptomid (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus).

Kui samaaegne ravi fenfluramiini ja teiste serotonergilisi süsteeme häirida võivate serotonergiliste ainetega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi alguses ja annuse suurendamisel.

### Epilepsiahoogude sagenemine

Nagu ka muude epilepsiaravimite korral, võib fenfluramiiniga ravimise ajal tekkida kliiniliselt oluline epilepsiahoogude sageduse suurenemine, mis võib vajada fenfluramiini ja/või samaaegsete epilepsiavastaste ravimite annuse korrigeerimist või fenfluramiini kasutamise peatamist, kui kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

### Tsüproheptadiin

Tsüproheptadiin on tugev serotoniini retseptori antagonist ja võib seepärast vähendada fenfluramiini efektiivsust. Kui fenfluramiiniga ravimisele lisatakse tsüproheptadiin, tuleb patsiente jälgida epilepsiahoogude süvenemise suhtes. Kui tsüproheptadiini võtval patsiendil alustatakse fenfluramiinravi, võib fenfluramiini efektiivsus väheneda.

### Glaukoom

Fenfluramiin võib põhjustada müdriaasi ja suletudnurga glaukoomi. Nägemisteravuse ägeda langusega patsientidel tuleb ravi lõpetada. Ravi peatamist tuleb kaalutleda silmavalu korral, kui sellele ei leita muud põhjust.

### CYP1A2 ja CYP2B6 indutseerijate toime

Kasutamine koos tugevate CYP1A2 või CYP2B6 indutseerijatega vähendab fenfluramiini plasmakontsentratsiooni, mis võib vähendada fenfluramiini efektiivsust (vt lõik 4.5). Kui fenfluramiini on vaja kasutada koos CYP1A2 või CYP2B6 tugeva indutseerijaga, tuleb jälgida patsienti efektiivsuse vähenemise suhtes ja kaaluda fenfluramiini annuse suurendamist, ületamata kahekordset maksimaalset ööpäevast annust (52 mg ööpäevas) (vt lõik 4.2). CYP1A2 või CYP2B6 tugeva indutseerija kasutamise lõpetamisel fenfluramiiniga saadava säilitusravi ajal tuleb kaaluda fenfluramiini annuse järkjärgulist vähendamist annuseni, mida manustati enne ravi alustamist indutseerijaga (vt lõik 4.2).

### CYP1A2 või CYP2D6 inhibiitorite toime

Samaaegse ravi alustamine CYP1A2 või CYP2D6 tugeva inhibiitoriga võib põhjustada suuremat ekspositsiooni, mistõttu tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes ja mõne patsiendi puhul võib olla vajalik annuse vähendamine.

Tervetel vabatahtlikel suurendas fenfluramiini ühekordse 0,35 mg/kg annuse manustamine koos fluvoksamiiniga (tugev CYP1A2 inhibiitor) tasakaalukontsentratsiooni juures (50 mg üks kord ööpäevas) fenfluramiini AUC<sub>0-t</sub>-d 2,1 korda ja C<sub>max</sub>-i 1,2 korda ning vähendas norfenfluramiini AUC<sub>0-t</sub>-d 1,3 korda ja C<sub>max</sub>-i 1,4 korda võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega.

Tervetel vabatahtlikel suurendas fenfluramiini ühekordse 0,35 mg/kg annuse manustamine koos paroksetiiniga (tugev CYP2D6 inhibiitor) tasakaalukontsentratsiooni juures (30 mg üks kord ööpäevas) fenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 1,8 korda ja  $C_{max}$ -i 1,1 korda ning vähendas norfenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 1,2 korda ja  $C_{max}$ -i 1,3 korda võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega.

### Abiained

See ravimpreparaat sisaldab naatriumetüülparahüdroksübensoaati (E 215) ja naatriumetüülparahüdroksübensoaati (E 219), mis võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Samuti sisaldab see vääveldioksiidi (E 220), mis võib harva põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Harvaesineva glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) maksimaalses ööpäevas 12 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

See ravim sisaldab glükoosi, mis võib kahjustada hambaid.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Farmakodünaamilised koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega suurendavad kesknärvisüsteemi süveneva depressiooni riski. Sellised depressandid on näiteks muud serotonergilised ained (sealhulgas selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavad ained (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid), või antipsühhootikumid, mis võivad häirida serotonergilisi neurotransmitterite süsteeme (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

### Farmakokineetilised koostoimed

#### *Kliinilised uuringud*

#### *Tasakaalukontsentratsiooni juures stiripentooli pluss klobasaami ja/või valproaadi toime fenfluramiinile*

III faasi uuringutes andis tasakaalukontsentratsiooni juures fenfluramiini kasutamine annuses 0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,4 mg/kg/ööpäev), maksimum 17 mg ööpäevas, koos standardse epilepsiavastase ravirežiimiga stiripentool pluss klobasaam ja/või valproaat tulemuseks fenfluramiini  $AUC_{0-24}$  130% suurenemise ja norfenfluramiini  $AUC_{0-24}$  60% vähenemise võrreldes fenfluramiini annusega 0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,7 mg/kg/ööpäev), maksimum 26 mg ööpäevas, ilma stiripentoolita (vt lõik 4.2).

#### *Tasakaalukontsentratsiooni juures kannabidioli toime fenfluramiinile*

Ühe fenfluramiini 0,35 mg/kg annuse manustamisel koos korduvate kannabidioli annustega suurenes fenfluramiini  $AUC_{0-INF}$  59% võrra ja  $C_{max}$  10% võrra ning vähenes norfenfluramiini  $AUC_{0-INF}$  22% võrra ja  $C_{max}$  33% võrra võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega. Ühe fenfluramiini 0,35 mg/kg annuse manustamisel koos korduvate kannabidioli annustega ei mõjutanud kannabidioli farmakokineetikat võrreldes ainult kannabidioli manustamisega. Fenfluramiini kasutamisel koos kannabidioliga ei ole annust korrigeerida vaja.

Rifampitsiini (CYP3A ja 2C19 tugev indutseerija ning CYP1A2, 2B6, 2C8 ja 2C9 mõõdukas indutseerija) või CYP1A2 või CYP2B6 tugevate indutseerijate toime

Rifampitsiin indutseerib mitut CYP-ensüümi, mis metaboliseerivad fenfluramiini ja norfenfluramiini. Tervetel vabatahtlikel vähendas fenfluramiini ühekordse 0,35 mg/kg annuse manustamine koos rifampitsiiniga tasakaalukontsentratsiooni juures (600 mg üks kord ööpäevas) fenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 58% ja  $C_{max}$ -i 40% ning vähendas norfenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 50% ja suurendas norfenfluramiini  $C_{max}$ -i 13% võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega. Samaaegsel manustamisel rifampitsiini või CYP1A2 või CYP2B6 tugeva indutseerijaga võib olla vajalik fenfluramiini annuse suurendamine (vt lõik 4.4).

CYP1A2 või CYP2D6 inhibiitorite toime

Tervetel vabatahtlikel suurendas fenfluramiini ühekordse 0,35 mg/kg annuse manustamine koos fluvoksamiiniga (CYP1A2 tugev inhibiitor) tasakaalukontsentratsiooni juures (50 mg üks kord ööpäevas) fenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 2,1 korda ja  $C_{max}$ -i 1,2 korda ning vähendas norfenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 1,3 korda ja  $C_{max}$ -i 1,4 korda võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega.

Tervetel vabatahtlikel suurendas fenfluramiini ühekordse 0,35 mg/kg annuse manustamine koos paroksetiiniga (CYP2D6 tugev inhibiitor) tasakaalukontsentratsiooni juures (30 mg üks kord ööpäevas) fenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 1,8 korda ja  $C_{max}$ -i 1,1 korda ning vähendas norfenfluramiini  $AUC_{0-t}$ -d 1,2 korda ja  $C_{max}$ -i 1,3 korda võrreldes ainult fenfluramiini manustamisega.

*In vitro uuringud*

Fenfluramiini toime muudele ravimitele

Ühe fenfluramiini 0,7 mg/kg annuse manustamine koos stiripentooli, klobasaami ja valproehappe kombinatsiooni ühe annusega ei mõjutanud stiripentooli, klobasaami või selle N-desmentüül-metaboliidi norklobasaami ega valproehappe farmakokineetikat võrreldes ainult stiripentooli, klobasaami ja valproehappe kombinatsiooni manustamisega.

Fenfluramiini toime CYP2D6 substraatidele

*In vitro* uuringud tõendavad, et fenfluramiin võib inhibeerida CYP2D6 aktiivsust. On teatud, et tasakaalukontsentratsiooni juures desipramiini kontsentratsioon suureneb fenfluramiini samaaegsel manustamisel ligikaudu 2 korda. Fenfluramiini manustamine koos CYP2D6 substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsiooni.

Fenfluramiini toime CYP2B6 ja CYP3A4 substraatidele

*In vitro* uuringud tõendavad, et fenfluramiin võib tekitada CYP2B6 ja soole CYP3A4 aktiivsust. Fenfluramiini manustamine koos CYP2B6 ja CYP3A4 substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsiooni.

Fenfluramiini toime MATE1 substraatidele

*In vitro* uuringud tõendavad, et norfenfluramiin (peamine ja farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit) võib inhibeerida MATE1 aktiivsust kliiniliselt olulistel kontsentratsioonidel. Fenfluramiini manustamine koos MATE1 substraatidega võib suurendada nende plasmakontsentratsiooni.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Andmed fenfluramiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud (teada on alla 300 raseduse tulemuse).

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sest puudub toksiline toime isas- või emasloomale (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Fintepla kasutamist raseduse ajal.



## Imetamine

Ei ole teada, kas fenfluramiin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomade kohta on tõendanud fenfluramiini/metaboliitide eritumist piima (vt lõik 5.3).

Riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või Finteplaga ravi või sellest loobuda, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

## Fertiilsus

Kuni kliiniliste annusteni 104 mg ööpäevas ei täheldatud fenfluramiini toimet inimese fertiilsusele. Samas viitavad loomuuringud, et Fintepla võib kahjustada emaslooma fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Fintepla mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest võib põhjustada unisust ja väsimust. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot või töötada masinatega, enne kui nad on saavutanud piisava kogemuse hindamiseks, kas see takistab nende suutlikkust (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte Dravet' sündroomi korral

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on söögiisu vähenemine (44,2%), kõhulahtisus (30,8%), palavik (25,6%), väsimus (25,6%), ülemiste hingamisteede infektsioon (20,5%), letargia (17,5%), unisus (15,4%) ja bronhiit (11,6%).

#### Ohutusprofiili kokkuvõte Lennox-Gastaut' sündroomi korral

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on söögiisu vähenemine (35,6%), väsimus (18,4%), unisus (17,2%), oksendamine (13,5%) ja kõhulahtisus (12,6%).

#### Kõrvaltoimete tabel

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes fenfluramiini kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmistes tabelites organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on väga sage ( $\geq 1/10$ ) või sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

**Tabel 3. Kõrvaltoimed Dravet' sündroomi korral**

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon	Kõrvainfektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Söögiisu vähenemine</u>	
Psühhiaatrilised häired		Ebanormaalne käitumine Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Letargia Unisus Epileptiline seisund Värisemine	
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Väsimus	
Uuringud	Vere vähenenud glükoosisaldus Normist erinev ehkardiogramm (tagasivoolu jälg) Kehamassi vähenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	

**Tabel 4. Kõrvaltoimed Lennox-Gastaut' sündroomi korral**

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Bronhiit Gripp Keskkõrvapõletik Kopsupõletik
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Unisus	Krambihood Epileptiline seisund Letargia Treemor
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Oksendamine	Kõhukinnisus Suurenenud suljeeritus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	
Uuringud		Vere prolaktiinisisalduse suurenemine Kehakaalu langus

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Kukkumine
---	--	-----------

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine*

Fenfluramiin võib põhjustada söögiisu vähenemist ja kehamassi vähenemist. Kontrolliga uuringutes, milles osalesid Dravet' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud, oli kõrvaltoimena vähenenud söögiisuga patsiente fenfluramiiniga ravitute seas 34,4% ja platseeborühmas 8,3% ning patsiente, kellel kehamass vähenes  $\geq 7\%$  lähtetasemest, oli fenfluramiiniga ravitute seas ligikaudu 18,9% ja platseeborühmas 2,4%. Lennox-Gastaut' sündroomiga laste ja täiskasvanute kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli 35,6%-l fenfluramiiniga ravitud patsientidest kõrvaltoimena vähenenud söögiisu ja platseeborühmas 10,3%-l ning patsiente, kellel kehakaal vähenes  $\geq 7\%$  lähtetasemest, oli fenfluramiiniga ravitute seas ligikaudu 8,0% ja platseeborühmas 0%. Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine näisid olevat seotud annusega. Enamikul uuringuosalistel hakkas kehamass fenfluramiinravi jätkamise ajal uuesti suurenema.

#### *Epileptiline seisund ja krambihood*

Dravet' sündroomi III faasi kliinilistes uuringutes oli täheldatud epileptilise seisundi esinemissagedus platseeborühmas 2,4% ja fenfluramiini koondrühmas 6,6%. Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi kliinilises uuringus oli täheldatud epileptilise seisundi esinemissagedus platseeborühmas 1,1% ja fenfluramiinirühmas 3,4%. Epileptilise seisundi tõttu Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi kliinilistes uuringutes katkestusi ei tehtud.

Kontrollrühmaga uuringutes Dravet' sündroomiga patsientidel esines krambihoo kõrvaltoimena sagedamini fenfluramiiniga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga: 4,1% fenfluramiiniga ravitud patsientidel võrreldes 2,3%-ga platseebot saanud patsientidest. Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientide uuringus esines krambihoo sama sagedusega fenfluramiiniga ravitud patsientidel (6,8%) ja platseebot saanud patsientidel (6,9%). Kuid hinnanguliselt esines uuringuravimiga seotud krambihoo sagedamini fenfluramiiniga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel: fenfluramiiniga ravitud patsientidel 6,3% võrreldes 1,1%-ga platseebot saanud patsientidest.

Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi uuringus oli pärast ravi alustamist keskmine päevade arv krambihoo tekkimiseni fenfluramiini 0,2 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas 26,3 päeva, fenfluramiini 0,8 mg/kg ööpäevas kasutanud rühmas 31,3 päeva ja platseeborühmas 31,3 päeva.

#### *Südameklappide tagasivoolu ehk kardioograafilised ohutushinnangud*

Südameklappihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni võimalikku esinemist hinnati platseebokontrolliga ja avatud jätku-uuringutes ehk kardioograafia abil 341-l Dravet' sündroomiga patsiendil ja 263-l Lennox-Gastaut' sündroomiga patsiendil. Mitte ühelgi patsiendil ei tekkinud kuni 3 aastat kestnud ravi jooksul platseebokontrolliga uuringutes ega avatud jätku-uuringutes südameklappihaigust ega pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni. Dravet' sündroomi topelt pimedates uuringutes teatati mitraaltagasivoolu jäljest fenfluramiini annusega 0,2 mg/kg ööpäevas ravitud rühmas 17,9%-l patsientidest (n = 7/39), fenfluramiini annusega 0,4 mg/kg ööpäevas ravitud rühmas 23,3%-l patsientidest (n = 10/43), fenfluramiini annusega 0,7 mg/kg ööpäevas ravitud rühmas 22,5%-l patsientidest (n = 9/40) ja platseeborühmas 9,5%-l (n = 8/84). Patsiente, kellel teatati kergest mitraaltagasivoolust, oli fenfluramiini annuse 0,4 mg/kg ööpäevas rühmas 2,3% (n = 1/43). Patsiente, kellel teatati aordiklapi tagasivoolu jäljest, oli fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas 7,9% (n = 3/40). Lennox-Gastaut' sündroomi topelt pimedas uuringus teatati mitraalklapi tagasivoolu jäljest fenfluramiini annusega 0,2 mg/kg ööpäevas ravitud rühmas 14,8%-l patsientidest (n = 13/89), fenfluramiini annusega 0,7 mg/kg ööpäevas ravitud rühmas 17,6%-l patsientidest (n = 15/87) ja platseeborühmas 22,5%-l (n = 19/87). Patsiente, kellel teatati kergest mitraalklapi tagasivoolust, oli fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas 1,1% (n = 1/87). Patsiente, kellel teatati aordiklapi tagasivoolu jäljest, oli fenfluramiini annuse 0,2 mg/kg ööpäevas rühmas 5,6% (n = 5/89) ja platseeborühmas 2,3% (n = 2/87). Ühel 11-aastaselt patsiendil fenfluramiini 0,2 mg/kg ööpäevas

saanud rühmas tekkis kerge aordiklapi tagasivool. Klapi morfoloogias kõrvalekaldeid ei täheldatud ja pärast diagnostilist hindamist transösofageaalse ehokardiogrammiga loeti, et leidu ei ole. Mitraalklapi tagasivoolu jälg ja kerge vorm ning aordiklapi tagasivoolu jälg on ESC ja ERSi 2015. aasta suuniste järgi kõik mittepatoloogilised leiud. Teatatud mitraal- või aordiklapi tagasivoolu juhtumid olid sageli mööduvad.

#### *Letargia, unisus ja väsimus*

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes teatati Dravet' sündroomiga uuringus osalejatel fenfluramiini liitrühmas väga sageli letargiast, unisusest ja väsimusest/asteeniast vastavalt 13,9%-l, 10,7%-l ja 15,6%-l. Kontrollrühmaga uuringus teatati Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejatel sageli letargiast 4%-l uuringus osalejatest. Väsimusest/asteeniast ja unisusest teatati uuringus osalejatel väga sageli vastavalt 18,8%-l ja 13,6%-l uuringus osalejatest. Enamik kõrvaltoimetena esinenud letargia, unisuse ja väsimuse/asteenia juhtudest tekkis fenfluramiiniga ravimise esimese kahe nädala jooksul ning olid kerge või keskmise raskusega. Ravi katkestamist letargia, unisuse ja väsimuse/asteenia tõttu esines harva ning enamikul juhtudel kadusid või paranesid need kõrvaltoimed ravi jätkudes. Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes katkestas fenfluramiini liitrühmas letargia ja unisuse tõttu ravi vastavalt 0,8% ja 1,6% Dravet' sündroomiga uuringus osalejatest. Lennox-Gastaut' sündroomi uuringus katkestas fenfluramiini ravirühmas unisuse tõttu ravi 1,7% uuringus osalejatest.

#### *Seedetrakti häired*

Lennox-Gastaut' sündroomi kontrollrühmaga III faasi uuringus lastel ja noortel täiskasvanutel täheldati 14-nädalasel tiitrimisperioodil ning säilitusravi perioodil fenfluramiini liitrühmas kõhulahtisust (11,9%) ja oksendamist (10,8%) sagedamini kui platseeborühmas (vastavalt 4,6% ja 5,7%). Fenfluramiinirühmades oli keskmine aeg kõhulahtisuse tekkimiseni annuste 0,2 mg/kg ööpäevas ja 0,8 mg/kg ööpäevas rühmades vastavalt 25,0 ja 26,1 päeva võrreldes 46,0 päevaga platseeborühmas ning keskmine aeg oksendamise tekkimiseni annuste 0,2 mg/kg ööpäevas ja 0,8 mg/kg ööpäevas rühmades oli vastavalt 29,8 ja 29,1 päeva võrreldes 42,8 päevaga platseeborühmas.

Kontrollrühmaga Lennox-Gastaut' sündroomi uuringu avatud osas täheldati kõhulahtisust ja kõhukinnisust sagedamini suurema annusega rühmades. Keskmiste annuste > 0 kuni < 0,4 mg/kg ööpäevas, 0,4 kuni < 0,6 mg/kg ööpäevas ja ≥ 0,6 mg/kg ööpäevas rühmades oli keskmine aeg kõhulahtisuse tekkimiseni vastavalt 215,7 päeva, 95,2 päeva ja 79,6 päeva ning keskmine aeg kõhukinnisuse tekkimiseni oli keskmiste annuste > 0 kuni < 0,4 mg/kg ööpäevas, 0,4 kuni < 0,6 mg/kg ööpäevas ja ≥ 0,6 mg/kg ööpäevas rühmades vastavalt 113,0 päeva, 173,7 päeva ja 140,1 päeva.

Kõik teatatud kõhulahtisuse ja kõhukinnisuse juhud olid raskusastmelt kerged või möödukad.

#### *Infektsioonide ja infestatsioonidega seotud häired*

Lennox-Gastaut' sündroomi kontrollrühmaga III faasi uuringus lastel ja noortel täiskasvanutel täheldati 14-nädalasel tiitrimisperioodil ja säilitusravi perioodil fenfluramiini liitrühmas ülemiste hingamisteede infektsiooni (7,4%) sagedamini kui platseeborühmas (3,4%). Keskmine aeg ülemiste hingamisteede infektsiooni tekkimiseni oli annuste 0,2 mg/kg ööpäevas ja 0,8 mg/kg ööpäevas rühmades vastavalt 42,9 päeva ja 40,8 päeva võrreldes 46,7 päevaga platseeborühmas.

Lennox-Gastaut' sündroomi kontrollrühmaga uuringus esines aktiivravi rühmas infektsioone sagedamini 2...6 aasta vanuste osalejate rühmas. Ülemiste hingamisteede infektsioonide (sealhulgas streptokokk-farüngiit, farüngotonsilliit, riniit, sinusiit ja viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon) kombineeritud esinemissagedusest teatati kõige sagedamini 14,2%-l fenfluramiini ravirühmas osalejatest. Bronhiit (2,3%), gripp (2,3%), keskkõrvapõletik (1,1%) ja kopsupõletik (2,3%) olid sagedad kõrvaltoimed. Enamikku neist infektsioonidest esines fenfluramiini ravirühmas kahel või enamal uuringus osalejal ja platseeborühmas ei esinenud üldse. Kontrollrühmaga Lennox-Gastaut' sündroomi uuringu avatud osas täheldati nasofarüngiiti, ülemiste hingamisteede infektsiooni, viiruslikku gastroenteriiti ja kopsupõletikku sagedamini suurema annusega rühmades. Keskmine aeg nende nähtude tekkimiseni oli keskmiste annuste > 0 kuni < 0,4 mg/kg ööpäevas, 0,4 kuni < 0,6 mg/kg ööpäevas ja ≥ 0,6 mg/kg ööpäevas rühmades vastavalt 6,0...155,1 päeva, 107,1...212,5 päeva ja 155,7...320,7 päeva.

Kõik teatatud nasofarüngiidi, ülemiste hingamisteede infektsiooni ja viirusliku gastroenteriidi juhud olid raskusastmelt kerged või mõõdukad. Keskmise annuse 0,4 kuni < 0,6 mg/kg ööpäevas rühmas esines uuringu avatud osas kaks raske kopsupõletiku juhtu.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Andmed fenfluramiini üleannustamise kliinilise toime ja ravi kohta on piiratud. Erutusseisundist, unisusest, segasusest, õhetusest, värisemisest, palavikust, higistamisest, kõhuvalust, hüperventilatsioonist ja laienenud mitteregeerivatest pupillidest on teatatud palju suuremate fenfluramiini annuste korral kui need, mida kasutati kliinilise uuringu programmis.

Tuleb hoolikalt jälgida elulisi funktsioone ning anda konvulsioonide, arütmia või hingamisraskuste korral toetavat ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ravimid, muud epilepsiavastased ravimid; ATC-kood: N03AX26.

#### Toimemehhanism

Fenfluramiin on serotoniini vabastav aine ja seega stimuleerib serotoniini vabastamise kaudu mitut 5-HT retseptori alamtüüpi. Fenfluramiin võib vähendada epilepsiahooge, toimides peaaegu spetsiifiliste serotoniini retseptorite, sealhulgas 5-HT1D, 5-HT2A ja 5-HT2C agonistina, ning toimides ka sigma-1 retseptoril. Fenfluramiini täpne toimemehhanism Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi korral ei ole teada.

#### Kliiniline efektiivsus

##### **Dravet' sündroom**

*Dravet' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud*

Fenfluramiini efektiivsust Dravet' sündroomiga lastel ja noortel täiskasvanutel hinnati kahes randomiseeritud, mitme keskusega, platseebokontrolliga uuringus.

Uuring 1 (N = 119) oli 3-haruline mitme keskusega, randomiseeritud, topeltpime, paralleelrühmaga, platseebokontrolliga uuring, mis koosnes 6-nädalasest lähtetaseme perioodist, 2-nädalasest tiitrimisperioodist ja 12-nädalasest säilitusperioodist (kokku 14 nädalat ravi). Sobivad patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 saama ühte kahest fenfluramiini annusest (0,7 mg/kg/ööpäev või 0,2 mg/kg/ööpäev, maksimum 26 mg/ööpäev) või platseebot. Uuringus 1 osalenud patsientide keskmine vanus (standardhälve) oli 9,0 (4,7) aastat (vahemik 2...18 a). Enamiku patsientide vanus oli ≥ 6 a (73,9%) ja väiksemal osal < 6 a (26,1%); meespatsiente oli 53,8% ja europiide 82,4%. Kõigi kaasatud patsientide ravivastus vähemalt ühele epilepsiaravimile oli ebapiisav koos uitnärvi stimulatsiooni ja/või ketogeense dieediga või ilma. Patsiendid võtsid uuringuga liitumisel 1...5 epilepsiaravimit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (kokku ≥ 25%) olid valproaat (59,6%), klobasaam (58,8%) ja topiramaat (25,2%). Uuringus 1 oli epilepsiahoogude arvu

mediaanne lähtetase 28 päeva kohta platseeborühmas ning fenfluramiini annuste 0,2 ja 0,7 mg/kg/ööpäevas rühmas vastavalt 34,0, 17,5 ja 21,2.

Uuring 2 (varasema nimetusega 1504) (N = 87) oli 2-haruline mitme keskusega randomiseeritud topeltpime, paralleelrühmaga, platseebokontrolliga uuring, mis koosnes 6-nädalasest algseisuperioodist, 3-nädalasest tiitrimisperioodist ja 12-nädalasest säilitusperioodist (kokku 15 nädalat ravi). Sobivad patsiendid randomiseeriti 1 : 1 fenfluramiiniannuse 0,4 mg/kg/ööpäev rühma (maksimum 17 mg/ööpäev) ja platseeborühma lisaks nende stabiilsele standardravile stiripentooliga (pluss klobasaam ja/või valproaat) ja võib-olla teiste epilepsiaravimitega. Uuringus 2 osalenud patsientide keskmine vanus (standardhälve) oli 9,1 (4,80) aastat (vahemik 2...19 a). Enamiku patsientide vanus oli  $\geq 6$  a (72,4%) ja väiksemal osal  $< 6$  a (27,6%); meespatsiente oli 57,5% ja (kui teatati) europiide 59,8%. Kõigi uuringusse kaasatud isikute ravivastus vähemalt ühele epilepsiaravimile, sealhulgas stiripentoolile, oli ebapiisav koos uitnärvilise stimulatsiooni ja/või ketogeense dieediga või ilma. Epilepsiahoogude arvu mediaanne lähtetase 28 päeva kohta oli fenfluramiini annuse 0,4 mg/kg/ööpäev rühmas 10,7 ja platseeborühmas 14,3.

**Tabel 5. Dravet' sündroom: uuringu 1 ja uuringu 2 (varasema nimetusega 1504) efektiivsuse esmased ja valitud teised tulemusnäitajad**

		Uuring 1			Uuring 2	
		Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas	Platseebo + stiripentool	Fenfluramiin 0,4 mg/kg ööpäevas + stiripentool
<b>Konvulsiooni dega epilepsiahoogude sagedus</b>	N	39	39	40	44	43
	lähtetase. Mediaan (min, max)	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
<b>Säilitusperioodid</b>	N	39	39	40	44	42
	säilitusperioodi lõpus. Mediaan (min, max)	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Konvulsioonidega epilepsiahoogude keskmise igakuise lähtetasemega kohandatud sageduse vähenemine võrreldes platseeboga	-	36,7% p = 0,016	67,3% p < 0,001	-	54,9% p < 0,001
<b>% vähem konvulsiooni dega epilepsiahoogude</b>	Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epilepsiahoogude arv kuus $\geq 50\%$ võrreldes lähtetasemega Toime suurus <sup>1</sup> Suhteline risk	4 (10,3%)	17 (43,6%) ES = 33,3% RR: 4,25	29 (72,5%) ES = 62,2% RR: 7,07	4 (9,1%)	23 (54,8%) ES = 45,7 RR: 6,02
<b>Säilitusperioodid</b>	Patsientide arv (%), kellel	2 (5,1%)	10 (25,6%)	21 (52,5%)	2 (4,5%)	17 (40,5%)

		Uuring 1			Uuring 2	
		Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas	Platseebo + stiripentool	Fenfluramiin 0,4 mg/kg ööpäevas + stiripentool
	vähenes konvulsioonid ega epilepsiahoogude arv kuus $\geq 75\%$ võrreldes lähtetasemega Toime suurus <sup>1</sup> Suhteline risk		ES = 20,5% RR: 5,00	ES = 47,4% RR: 10,24		ES = 36,0% RR: 8,90
	Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonid ega epilepsiahoogude arv kuus $\geq 100\%$ võrreldes lähtetasemega Toime suurus <sup>1</sup>	0 (0%)	6 (15,4%) ES = 15,4%	6 (15,0%) ES = 15,0%	0 (0%)	2 (4,8%) ES = 4,8%
<b>Pikim epilepsiahoogudeta intervall (mediaan)</b>		9,5 päeva	15,0 päeva p = 0,035	25,0 päeva p < 0,001	13,0 päeva	22,0 päeva p = 0,004
<b>Tiitrimine + säilitusperiood</b>						

<sup>1</sup> Toime suurus (*effect size*, ES) (riski vahe): arvatud toimeaine–platseebo proportsioonina; RR (*relative risk*): suhteline risk

### Täiskasvanud

Dravet' sündroomi rühm uuringutes 1 ja 2 koosnes valdavalt lastest: täiskasvanud patsiente (18...19 a) oli ainult 7 (3,4%), mistõttu on Dravet' sündroomiga täiskasvanute rühmas saadud efektiivsus- ja ohutuseandmed piiratud.

### Avatud uuringu andmed

Uuringutes 1 ja 2 osalenud Dravet' sündroomiga patsiendid võisid osaleda avatud jätku-uuringus (uuring 3). Avatud uuringu esmane eesmärk oli fenfluramiini pikaajaline efektiivsus ja ohutus annustes 0,2...0,7 mg/kg ööpäevas, kusjuures fenfluramiini annust sai ravi optimeerimiseks tiitrida. Andmed esitati 330 patsiendi kohta, kes osalesid avatud uuringus ja said fenfluramiini kuni 3 aastat (raviperioodi mediaan: 631 päeva; vahemik: 7...1086). Kokku katkestas avatud jätku-uuringu ajal uuringus osalemise 23% osalistest, neist 15% efektiivsuse puudumise ja 1% kõrvaltoimete tõttu.

### Lennox-Gastaut' sündroom

#### Lennox-Gastaut' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud

Fenfluramiini efektiivsust krampihoogude raviks Lennox-Gastaut' sündroomiga 2...35-aastastel patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 4, 1. osa).

Uuringus 4 võrreldi 1. osas fenfluramiini annuseid 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 87) ja 0,2 mg/kg ööpäevas (N = 89) (kuni maksimaalse annuseni 26 mg/kg ööpäevas) platseeboga. Patsientidel oli diagnoositud Lennox-Gastaut' sündroom ja nende haigus allus ebapiisavalt ravile vähemalt ühe epilepsiaravimiga koos uitnäarvi stimuleerimisega või ilma ja/või ketogeense dieediga. Uuringul oli 4-nädalane ravieelne periood, mille jooksul patsientidel pidi olema stabiilse ravi ajal epilepsiaravimitega vähemalt kaheksa kukkumisega krampihoogu. Kukkumisega krambihood

hõlmasid generaliseerunud toonilis-kloonilisi, sekundaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi, toonilisi, atoonilisi või toonilis-atoonilisi krambihooge, mille tulemusena patsient kinnitatult kukkus. Ravielsele perioodile järgnes randomiseerimine 2-nädalaseks tiitrimisperioodiks ja sellele järgnenud 12-nädalaseks säilitusravi perioodiks, mille jooksul fenfluramiini annus jäi stabiilseks. Uuringu 4 1. osas kasutas 99% patsientidest samal ajal 1...4 epilepsiaravimit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (vähemalt 25%-l patsientidest) olid klobasaam (45,2%), lamotrigiin (33,5%) ja valproaat (55,9%).

Uuringu 4 1. osas oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja kukkumisega krambihoogude esinemissageduse muutus 28 päeva kohta võrreldes ravielsega kogu 14-nädalase tiitrimisperioodi ja säilitusravi perioodi (s.t raviperioodil) jooksul fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas võrreldes platseeborühmaga. Põhilised teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kes saavutasid 28 päeva kohta kukkumisega krambihoogude esinemissageduse  $\geq 50\%$  vähenemise fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas võrreldes platseeborühmaga, ja patsientide osakaal, kes saavutasid vastutava uurija hinnangul kliinilise üldmulje – paranemise (*Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I*) skaalal paranemise (minimaalselt, palju või väga palju paranenud) fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas võrreldes platseeborühmaga.

Uuringu 4 1. osas oli kukkumisega krambihoogude esinemissageduse muutus (vähenemine) 28 päeva kohta protsentides ravielsega võrreldes fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas võrreldes platseeborühmaga märksa suurem (tabel 6). Kukkumisega krambihoogude vähenemist täheldati 2 nädala jooksul alates ravi alustamisest fenfluramiiniga ja see toime püsis 14-nädalasel raviperioodil.

Uuringus osalejatel, kellel esines enne ravi  $\geq 124$  kukkumisega krambihoogu 28 päeva jooksul, vähenes kukkumisega krambihoogude esinemissagedus fenfluramiini annusega 0,7 mg/kg ööpäevas ja 0,2 mg/kg ööpäevas ravitud uuringus osalejate rühmades ning platseeborühmas vastavalt  $-19,98\%$ ,  $-7,37\%$  ja  $-11,21\%$ .

**Tabel 6. Lennox-Gastaut' sündroom: valitud tulemusnäitajate tulemused uuringu 4 1. osas (säilitusravi periood)**

	<b>Platseebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 87)</b>
<b>Esmane tulemusnäitaja: kukkumisega krambihoogude esinemissageduse muutus protsentides võrreldes ravielsega säilitusravi ajal</b>		
Kokkuvõtlikud andmed kukkumisega krambihoogude esinemissageduse kohta <sup>a</sup>		
Mediaan enne ravi	53,00	82,00
Mediaan säilitusravi ajal	47,33	55,73
Mediaanne muutus ravielsega võrreldes protsentides säilitusravi ajal	-7,28	-27,16
Mitteparameetriline mudel <sup>b</sup>		
p-väärtus platseeboga võrdlemiseks	—	0,0018
HL-i järgi hinnatud mediaanne vahe (A–P)		
Hinnanguline (standardviga)	—	20 (5,795)
95% usaldusvahemik	—	-31,61, -8,89
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja: patsientide protsent, kellel kukkumisega krambihoogude esinemissagedus protsentides võrreldes ravielsega vähenes <math>\geq 50\%</math> (50% ravivastusega patsientide osakaal) säilitusravi ajal</b>		
Patsiendid, kellel kukkumisega krambihoogude esinemissagedus $\geq 50\%$ vähenes, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-väärtus platseeboga võrdlemiseks <sup>c</sup>		0,0044



	<b>Platseebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 87)</b>
<b>Põhiline teisene tulemusnäitaja: patsientide protsent, kellel uurija hinnatud CGI-I paranes<sup>d</sup> säilitusravi lõpuks</b>		
Uuringus osalejad skooriga 1, 2 või 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-väärtus platseeboga võrreldes <sup>e</sup>		0,0567

A-P = aktiivravi rühm – platseeborühm; BL = ravieelne periood (*Baseline Period*); CGI I = kliiniline üldmulje – paranemine; T+M = tiitrimisperiood ja säilitusravi periood

- BL, T+M ja krambihooegade esinemissageduse muutus protsentides võrreldes BL-i väärtustega säilitusravi perioodil on esitatud algsel skaalal.
- Tulemused põhinevad mitteparameetrisel kovariatsioonanalüüsi mudelil, kus ravirühm (3 taset) ja kehakaalu kihid (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) on tegurid, ravieelne krambihooegade esinemissagedus on kaasmuutuja ja krambihooegade esinemissageduse muutus protsentides ravi ajal ravieelsega võrreldes on ravivastus
- Logistilise regressioonimudeli põhjal, mis sisaldas kategoorilist ravivastuse muutujat (saavutatud vähenemine protsendipunktides, jah või ei), kehakaalu kihte (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) ja ravieelset kukkumisega krambihooegade esinemissagedust kaasmuutujana.
- Minimaalselt, palju või väga palju paranenud
- Cochrani-Manteli-Haenszeli testi põhjal, millega võrreldakse aktiivravi platseeboga pärast kohandamist kehakaalu kihtide suhtes

Kukkumisega krambihooegade esinemissageduse mediaanne vähenemine protsentides 28 päeva jooksul ei saavutanud fenfluramiini väiksema annuse (0,2 mg/kg ööpäevas) korral säilitusravi perioodil statistilist olulisust platseeboga võrreldes (0,2 rühma patsientide ja platseebo vahe mediaanne muutus protsentides ravieelsega võrreldes säilitusravi perioodil: –11,48 [95% usaldusvahemik –26,61; 3,31]).

Krambihoo tüüp, mille puhul saavutati fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg ööpäevas rühmas platseeboga võrreldes suurim mediaanne muutus protsentides võrreldes ravieelsega, oli generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood (–45,7% fenfluramiini annus 0,7 mg/kg ööpäevas [n = 38] *versus* 3,7% platseebo [n = 38]).

Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel oli võimalik pärast uuringu 4 1. osa lõpetamist osaleda 2. osas, mis oli avatud 52-nädalane paindliku annusega jätku-uuring Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidele, kes olid osalenud uuringus 1. osa lõpuni. Uuringu 4 2. osa põhieesmärk oli hinnata fenfluramiini tannuste 0,2...0,7 mg/kg ööpäevas ohutust ja talutavust. Kõik patsiendid said fenfluramiini ühe kuu jooksul 0,2 mg/kg ööpäevas ja seejärel tiitriti annust ravi optimeerimiseks.

172-st Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejast, keda raviti Finteplaga ≥ 12 kuud, oli 46,5% saanud keskmise ööpäevase annuse 0,4 kuni < 0,6 mg/kg ööpäevas, 33,7% said keskmise ööpäevase annuse ≥ 0,6 mg/kg ööpäevas ja 19,8% said keskmise ööpäevase annuse > 0 kuni < 0,4 mg/kg ööpäevas. Andmed on esitatud 247 patsiendi kohta, kes kaasati uuringu 4 2. ossa ja said fenfluramiini mediaanse kestusega 364 päeva (vahemik: 19...542 päeva). Kokku 143 uuringus osalejat olid uuringu lõpetanud, 19 uuringus osalejat alles osalesid ja 85 uuringus osalejat olid uuringu katkestanud. Osalemise katkestamise kõige sagedamad põhjused olid efektiivsuse puudumine (55 [22,3%]), kõrvaltoime (13 [5,3%]) ja uuringus osaleja katkestamine (13 [5,3%]).

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Finteplaga läbi viidud uuringute tulemused Dravet' sündroomiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Farmakokineetika

Fenfluramiini ja norfenfluramiini farmakokineetikat uuriti tervetel isikutel, Dravet' sündroomiga lastel ning Lennox-Gastaut' sündroomiga lastel ja täiskasvanud patsientidel.

## Imendumine

Fenfluramiini aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $T_{max}$ ) saavutamiseni on tasakaalukontsentratsioonil vahemikus 3...5 tundi. Fenfluramiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 68...83%. Fenfluramiini või norfenfluramiini farmakokineetikat toit ei mõjutanud.

Fenfluramiini korral saabub  $C_{max}$  tervetel vabatahtlikel ~3 h pärast ühekordset suukaudset annust ning on pärast annust 0,35 mg/kg 28,6 ng/ml ja pärast annust 0,7 mg/kg 59,3 ng/ml.  $AUC_{inf}$  on pärast annust 0,35 mg/kg 673 ng·h/ml ja pärast annust 0,7 mg/kg 1660 ng·h/ml. Norfenfluramiini korral saabub  $C_{max}$  tervetel vabatahtlikel ~12 h pärast ühekordset suukaudset annust ning on pärast annust 0,354 mg/kg 11,7 ng/ml ja pärast annust 0,7 mg/kg 16,1 ng/ml.  $AUC_{inf}$  on pärast annust 0,35 mg/kg 798 ng·h/ml ja pärast annust 0,7 mg/kg ~800 ng·h/ml. Fenfluramiini  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  näivad tervetel vabatahtlikel olevat annusevahemikus 0,35...0,7 mg/kg annusega proportsionaalsed. Norfenfluramiini  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$  on tervetel vabatahtlikel annusevahemikus 0,35...0,7 mg/kg vähem kui annusega proportsionaalsed.  $AUC_{inf}$  suurenemine oli annuse 0,7 mg/kg korral 0,5-kordne võrreldes annusega 0,35 mg/kg.  $C_{max}$  suurenemine oli annuse 0,7 mg/kg korral 0,7-kordne võrreldes annusega 0,35 mg/kg.

Dravet' sündroomiga lastel, kes said kaks korda ööpäevas fenfluramiini annuse 0,2 mg/kg/ööpäev, on tasakaalukontsentratsioon ( $AUC_{0-24}$ ) fenfluramiini korral 371 ng·h/ml ja norfenfluramiini korral 222 ng·h/ml. Lastel, kes said kaks korda ööpäevas fenfluramiini annuse 0,7 mg/kg/ööpäev (maksimum 26 mg/ööpäev), on tasakaalukontsentratsioon  $AUC_{0-24}$  fenfluramiini korral 1400 ng·h/ml ja norfenfluramiini korral 869 ng·h/ml pärast annust 0,7 mg/kg/ööpäev manustatuna kaks korda päevas.  $C_{max,ss}$  oli fenfluramiini korral 68,6 ng/ml ja norfenfluramiini korral 37,8 ng/ml. Stiripentooli samaaegsel andmisel on tasakaalukontsentratsiooni  $AUC_{0-24}$  pärast annust 0,2 mg/kg/ööpäev manustatuna kaks korda ööpäevas fenfluramiini korral 1030 ng·h/ml ja norfenfluramiini korral 139 ng·h/ml ning tasakaalukontsentratsiooni  $AUC_{0-24}$  on pärast annust 0,35 mg/kg/ööpäev manustatuna kaks korda ööpäevas fenfluramiini korral 3240 ng·h/ml ja norfenfluramiini korral 364 ng·h/ml.

Lennox-Gastaut' sündroomiga lastel ja täiskasvanutel, kes saavad kaks korda ööpäevas manustatuna Fintepla annuse 0,7 mg/kg ööpäevas kuni koguanuseni 26 mg fenfluramiini ööpäevas, on püsikontsentratsiooni juures fenfluramiini süsteemne ekspositsioon ( $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$ ) veidi keskmisest väiksem, kuid seda ei loeta oluliselt erinevaks ekspositsioonist Dravet' sündroomiga patsientidel.

Fenfluramiini ja norfenfluramiini poolväärtusaeg plasmas viitab, et tasakaalukontsentratsioonist ligikaudu 94% saavutatakse fenfluramiini korral ligikaudu 4 ja norfenfluramiini korral 5 päevaga (4 poolväärtusaega). Tervete isikute  $C_{max}$  akumulatsioonisuhe on fenfluramiini korral 3,7-kordne ja norfenfluramiini korral 6,4-kordne ning  $AUC_{0-24}$  akumulatsioonisuhe on fenfluramiini korral 2,6-kordne ja fenfluramiini korral 3,7-kordne.

## Jaotumine

Fenfluramiin seondub inimese plasmavalkudega *in vitro* 50% ja seondumine ei sõltu fenfluramiini kontsentratsioonist. Tervetel isikutel on fenfluramiini jaotusruumala ( $V_z/F$ ) geomeetiline keskmine (CV%) pärast fenfluramiini suukaudset manustamist 11,9 (16,5%) l/kg.

## Biotransformatsioon

Enne eritumist metaboliseerub üle 75% fenfluramiinist norfenfluramiiniks, peamiselt CYP1A2, CYP2B6 ja CYP2D6 kaudu. Seejärel norfenfluramiin deamineerub ja oksüdeerub ning tekivad inaktiivsed metaboliidid. Nende inaktiivsete metaboliitide sisaldus plasmas ja uriinis ei ole teada. Muude ensüümide kui CYP-de (nt UGT-de) osalus norfenfluramiini metabolismis on teadmata, kuid kirjandusandmed viitavad, et norfenfluramiini glükuroonitakse olulisel määral.

## Transporterid

Fenfluramiin ja norfenfluramiin ei olnud P-glükoproteiini, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ja MATE2-K *in vitro* substraadid.

## Eritumine

Enamik suu kaudu manustatud fenfluramiinist (> 90%) eritub uriiniga peamiselt kui metaboliit, vähem kui 5% leidub roojas. Tervetel isikutel on fenfluramiini kliirensi (CL/F) geomeetriline keskmine (CV%) 6,9 l/h (29%) ja poolväärtusaeg on 20 h pärast fenfluramiini suukaudset manustamist. Norfenfluramiini eritumise poolväärtusaeg on ~30 h.

## Patsientide erirühmad

### *Geneetilised polümorfismid*

Ei täheldatud CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 genotüübi toimet fenfluramiini või norfenfluramiini farmakokineetikale.

### *Neerukahjustus*

Fenfluramiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures üle 90% manustatud annusest eritub uriinis lähteaine või metaboliitidena. Uuringus, milles võrreldi fenfluramiini ühekordse annuse 0,35 mg/kg farmakokineetikat raske neerukahjustusega (mida määratleti neeruhaiguse korral muudetud dieediga ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) isikutel ja sobitatud tervetel vabatahtlikel, suurenesid fenfluramiini C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> raske neerukahjustuse korral vastavalt 20% ja 87%. Need fenfluramiini kontsentratsioonide suurenemised ei ole kliiniliselt olulised. Raske neerukahjustusega isikutel täheldati norfenfluramiini AUC<sub>0-t</sub> ja C<sub>max</sub>-i väikesi ja ebaolulisi muutusi. Fintepla manustamisel kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidele annuse kohandamist ei soovitata, aga võib kaaluda aeglasemat tiitrimiskiirust. Kõrvaltoimete korral võib olla vajalik annuse vähendamine.

### *Maksakahjustus*

Puuduvad uuringud maksakahjustuse toime kohta fenfluramiini farmakokineetikale täiskasvanutel ja lastel. Olulise maksakahjustusega patsientidel võib fenfluramiini metabolism maksas mõjutada ravimi plasmakontsentratsiooni. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsiente ei kaasatud III faasi kliinilistesse uuringutesse.

### *Kehamass*

Fenfluramiini ja norfenfluramiini kliirens ja farmakokineetiline ekspositsioon on ühtlane suures kehamassiindeksi vahemikus (12,3...35 kg/m<sup>2</sup>).

### *Sugu*

Fenfluramiini ja norfenfluramiini farmakokineetika oli meestel ja naistel ühesugune.

### *Rass*

Hindamist piiras mitteeuroopiidsete uuringuosaliste valimi väiksus, mistõttu ei saa järeldada rassi seost farmakokineetikaga. Fenfluramiini metaboliseerivate ensüümide geneetilised polümorfid on eri rassidel sarnased, erineb ainult nende sagedus. Seega, kuigi keskmine ekspositsioon võib veidi oleneda rassist, on kokkupuute vahemik eeldatavasti ühesugune.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Laktatsiooniuuringus manustati rottidele suu kaudu radiomärgistatud deksfenfluramiini annuses 1,2 mg/kg ning plasma- ja piimaproove võeti 24 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Nii

deksfenfluramiini kui ka nordeksfenfluramiini leiti piimas 2 tundi pärast manustamist ja nende tase langes 24 tunni jooksul. 24 tunni pärast ei leitud piimast deksfenfluramiini. Nordeksfenfluramiini oli 24 tunni pärast väikestes kogustes. Piima ja plasma radioaktiivsuse suhe oli 2 tunni pärast  $9 \pm 2$  ja 24 tunni pärast  $5 \pm 1$ . Kehamassi alusel on samaväärne annus inimesele (deksfenfluramiini 0,2 mg/kg) väiksem kui maksimaalne soovitatav Fintepla annus.

### Paljunemine ja areng

Rottide ja küülikute embrüo ja loote arengu uuringutes läbisid fenfluramiin ja norfenfluramiin platsentabarjääri. Plasmaekspositsioon rotiloodetes oli suurema kontsentratsiooniga kui emasloomadel ning küülikutel oli see emasloomadel ja loodetes võrreldav; toime inimloomadele ei ole siiski teada.

Embrüo ja loote arengu uuringus rottidel täheldati suurte annuste korral loote kehamassi vähenemist ning väliste vääringute ja luustiku vääringute esinemissageduse suurenemist seoses toksilise toimega emasloomale. Loote vääringuid ei täheldatud plasmakontsentratsioonide juures, mis vastasid vähemalt 5-kordsele inimestel Fintepla soovitatava maksimaalse kliinilise annuse korral esinevale AUC-le.

Küülikute embrüo/loote arengu uuringus ei leitud fenfluramiiniga seotud väliseid, vistseraalseid või skeleti vääringuid või hälbeid, kuid kõigi annuste korral esines suurem implanteerumisjärgne katkemine sekundaarselt emasloomadel avaldunud fenfluramiini toksilisele toimele (kehamassi vähenemine ja vähenenud söömine). Muudest kliinilistest nähtudest täheldati pupillide suurenemist, kiirenenud hingamist ja värisemist. Plasmaekspositsioon (AUC) küülikutel oli madalam kui inimestel Fintepla maksimaalse soovitatava annuse korral.

Rottide sünnieelses ja -järgses uuringus seostati toksilist toimet emasloomale surnultsündide sagenemisega suure annuse korral. Kõrvaltoimed põlvkondadele  $F_0$  ja  $F_1$  puudusid plasmakontsentratsioonide juures, mis vastasid vähemalt 5-kordsele inimestel Fintepla soovitatava maksimaalse kliinilise annuse korral esinevale AUC-le. Toime esimese põlvkonna üldisele sigivusele puudus.

Fenfluramiinil puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Emasloomadel täheldati fertiilsusnäitaja (tiinuse tekitanud paaritumiste protsent) langust emasloomadele toksiliste annuste korral, mis korreleerus kollaskehade arvu vähenemise, implanteerumiskohtade arvu olulise vähenemise ning suurema implanteerumiselsete ja -järgsete kaotuste protsendiga. Toime fertiilsusindeksile puudus plasmaekspositsiooni (AUC) juures, mis oli ligikaudu võrdväärne inimestel Fintepla soovitatava maksimaalse annuse korral esinevale.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumetüülparahüdroksübensoaat (E 215)  
Naatriumetüülparahüdroksübensoaat (E 219)  
Sukraloos (E 955)  
Hüdroksüetüülselluloos (E 1525)  
Naatriumdiveinikfosfaat (E 339)  
Dinaatriumvesinikfosfaat (E 339)  
Kirsi lõhna- ja maitseaine:  
Akaatsia (E 414)  
Glükoos (mais)  
Etüülbensoaat  
Looduslikud lõhna- ja maitseühendid  
Looduslikud lõhna- ja maitseained  
Lõhna- ja maitseained

Maltodekstriin (mais)  
Vääveldioksiid (E 220)  
Kaaliiumtsitraat (E 332)  
Sidrunhappe monohüdraat (E 330)  
Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist

See ravim tuleb ära kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Finteplat turustatakse lapsekindla avamist tuvastava võimaldava korgiga valges suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelis, mis on pakitud karpi koos väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) paigaldatava pudeliadapteriga ning LDPE/polüstüreenist ja LDPE/HDPE suusüstaldegaga. Ettenähtud annus tuleb manustada pakendis oleva suusüstlaga.

### Pakendisuurused

Pudel, milles on 60 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.

Pudel, milles on 120 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.

Pudel, milles on 250 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.

Pudel, milles on 360 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Pudeliadapteri paigaldamine

Pärast pudeli esmast avamist tuleb paigaldada pudeliadapter pudelile.

Peske ja kuivatage käed.

Võtke pudeliadapter pakendist välja.

Asetage pudel tasasele kindlale pinnale.

Avage pudel.

Hoidke pudelit kindlalt.

Asetage pudeliadapter pudelisuu kohale.

Vajutage pudeliadapter peopesaga surudes pudelikaela.

Pudeliadapter peab olema pudelikaelaga samal tasemel.  
Adapterit ei pea pärast iga kasutuskorda eemaldama.  
Korgi saab pudelile peale keerata ka siis, kui pudeliadapter on paigaldatud.

#### Süstla puhastamine

Võtke kolb süstlast välja ja loputage kumbagi osa eraldi.  
Pärast iga kasutuskorda loputage suusüstal puhta veega ja laske õhu käes kuivada.  
Loputage süstla sisemus ja kolb.  
Süstalt ja kolbi tohib pesta nõudepesumasinas.  
Süstalt saab puhastada ka nii, et tõmbate sellesse kolvi abil mitu korda puhast vett.  
Enne järgmist kasutuskorda peavad süstal ja kolb olema täiesti kuivad.

#### Toitesonidid

Fintepla suukaudne lahus sobib enamiku enteralse toitmise sondidega.  
Sondi loputamiseks täitke annustamissüstal veega ja peske sellega süsteem läbi. Tehke nii 3 korda.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. detsember 2020

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Fintepla turuleviimist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima riiklike pädevate asutustega kokku koolitusmaterjalide sisu ja vormi ning kontrollitud juurdepääsu programmi, sealhulgas teabevahendid, jaotamise korra ja programmi mis tahes muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Finteplat turustatakse, rakendatakse **kontrollitud juurdepääsu programmi**, et ennetada näidustusevälist kasutamist rasvunud patsientide



kehamassi reguleerimiseks, sest kasulikkuse ja riski suhe selles patsiendirühmas on teadaolevalt negatiivne.

Lisaks tuleb rakendada kontrollitud juurdepääsu programmi, et tagada, et ravi määravaid arste on teavitatud vajadusest perioodiliselt jälgida Finteplat võtvate patsientide südant südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni võimaliku riski tõttu.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Finteplat turustatakse, on kõik ravimit eeldatavasti määravad tervishoiutöötajad teadlikud kontrollitud juurdepääsu programmist ja saavad järgmisest koosneva teabematerjalipaketi.

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Tervishoiutöötajate juhend

Tervishoiutöötajate teabematerjal (**tervishoiutöötajate juhend**) peab käsitlema järgmisi riske.

- Südameklapihaigus
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
- Näidustuseväline kasutamine kehamassi reguleerimiseks

Tervishoiutöötajate juhend sisaldab järgmist olulist teavet.

- Fenfluramiini ning südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni riskide tõttu turult kõrvaldamise ajaloolise tausta lühiteave.
- Rõhutamine, et praegu heakskiidetud näidustust tuleb rangelt jälgida ja seega kontrollida juurdepääsu, tagades, et arstidel oleks enne ravimi määramist nõuetekohane teave.
- Teave arstidele Fintepla kontrollitud juurdepääsu programmi tingimustest (kokku lepitud riigi tasandil).
- Fenfluramiiniga seotud südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tuvastamise, jälgimise ja/või nõuetekohase ravi juhised.
- Nõuanne, kuidas kaasata patsiente/hooldajaid fenfluramiini registrisse, et koguda pikaajalise ohutuse andmeid.

Teabematerjal patsientidele ja/või hooldajatele peab käsitlema järgmisi riske.

- Südameklapihaigus
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

**Patsiendi/hooldaja juhend** peab sisaldama järgmist põhiteavet.

- Perioodilise südameseire (ehhokardiogrammi) tähtsuse teave
- Fenfluramiiniga seotud südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tuvastamise, jälgimise ja/või nõuetekohase ravi teave

- Soovitus osaleda fenfluramiini registris, et koguda pikaajalise ohutuse andmeid.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<b>Fintepla pikaajalise ohutuse register</b> Müügiloa hoidja koostab vaatlusregistri, et koguda andmeid fenfluramiini pikaajalise ohutuse kohta tavapärasel praktikal, keskendudes südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (esmane eesmärk) ning kasvupeetuse (teisene eesmärk) oluliste võimalike riskide kirjeldamisele ja kvantifitseerimisele. Lisaks aitavad esinemissageduse ehkardiograafilise jälgimise andmed hinnata riskiminimeerimismeetmete efektiivsust.	Lõpparuanne: I kv 2034

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Välispakend

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus  
fenfluramiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (vesinikkloriidina).

#### 3. ABIAINED

Abiained:  
E 215, E 219  
Kirsi lõhna- ja maitseaine (glükoos, E 220)

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

##### Suukaudne lahus

60 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
120 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
250 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
360 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Pudeli esmase avamise kuupäev: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/001 (60 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/002 (120 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/003 (250 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/004 (360 ml suukaudne lahus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fintepla

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**Pudel**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus  
fenfluramiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (vesinikkloriidina).

### 3. ABIAINED

Abiained:  
E 215, E 219  
Kirsi lõhna- ja maitseaine (glükoos, E 220)

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

60 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
120 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
250 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt  
360 ml pudel, pudeliadapter, kaks 3 ml ja kaks 6 ml suusüstalt

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Pudeli esmase avamise kuupäev: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/0/00/000/001 (60 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/002 (120 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/003 (250 ml suukaudne lahus)  
EU/0/00/000/004 (360 ml suukaudne lahus)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fintepla

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus** fenfluramiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest lapsel esinevatest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne, kui teie laps hakkab seda ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samad kui teil või teie lapsel.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis on Fintepla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fintepla võtmist
3. Kuidas Finteplat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Finteplat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis on Fintepla ja milleks seda kasutatakse**

Fintepla sisaldab toimeainena fenfluramiini.

Finteplat kasutatakse epilepsiahoogude raviks vähemalt 2-aastastel, kellel on kas Dravet' sündroomiks või Lennox-Gastaut' sündroomiks nimetatav epilepsia liik. See võib aidata vähendada epilepsiahoogude sagedust ja raskust.

Fintepla toimemehhanism ei ole täiesti teada. Arvatakse, et see suurendab loodusliku aine serotoniini ja sigma-1 retseptori aktiivsust peaaegu, mis võib vähendada epilepsiahooge.

### **2. Mida on vaja teada, enne kui võtate või teie laps võtab Finteplat**

#### **Finteplat ei tohi võtta:**

- kui olete või teie laps on fenfluramiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil või teie lapsel on südameprobleem, näiteks südameklapihaigus või pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (kõrge vererõhk kopsuarterites);
- kui olete võtnud või teie laps on võtnud viimase 2 nädala jooksul monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid.

Ärge võtke Finteplat, kui mis tahes ülalnimetatutu kehtib teie kohta. Kahtluse korral pidage enne Fintepla võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Fintepla võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil või teie lapsel on glaukoom;

- kui teil või teie lapsel on olnud enesevigastus- või suitsiidimõtteid;
- kui võtate või teie laps võtab allergiavastast või isu suurendavat ravimit tsüproheptadiini.

kui mis tahes ülalnimetatu kehtib või võib kehtida teie või teie lapse kohta, pidage enne Fintepla võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Testid ja analüüsid**

Enne kui alustate või teie laps alustab Fintepla võtmist, peab arst kontrollima südant ehk ehkardiogrammiga. Arst kontrollib, kas südameklapid on korras ja kas vererõhk südamest kopsudesse viivas arteris ei ole liiga kõrge. Kui olete või on teie laps alustanud Fintepla võtmist, tehakse ehkardiogramm esimesel 2 aastal iga 6 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Kui Finteplaga ravimine peatatakse, tehakse teile või teie lapsele ehkardiogramm 6 kuud pärast viimast annust.

Samuti kontrollib arst ravi eel ja ajal teie kehakaalu, sest Fintepla võib põhjustada kaalulangust.

### **Serotoniinisündroom**

Enne Fintepla võtmist rääkige arstile, kas võtate või teie laps võtab ravimeid, mis võivad suurendada serotoniini sisaldust peaaegu, sest nende ravimite võtmine koos Finteplaga võib tekitada eluohtliku seisundi serotoniinisündroomi. Serotoniini taset võivad suurendada näiteks järgmised ravimid:

- triptaanid (nt sumatriptaan), mida kasutatakse migreeni korral;
- monoamiini oksüdaasi inhibiitorid, mida kasutatakse depressiooni korral;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse korral.

Olge ettevaatlikud serotoniinisündroomi nähtude, näiteks järgmiste suhtes:

- ärevus, olematute asjade nägemine (hallutsinatsioonid) või minestus;
- südame ja vereringe probleemid, näiteks kiire pulss, vererõhu tõus ja langus, kõrge kehatemperatuur, higistamine;
- lihaste tõmblemine ja koordineerimishäired;
- iiveldus või oksendamine ja kõhulahtisus.

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mis tahes nimetatud rasket kõrvaltoimet.

### **Muud ravimid ja Fintepla**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid, sest Fintepla võib häirida muude ravimite toimet. Samuti võib mõni muu ravim häirida Fintepla toimet.

Fintepla võib muuta uniseks. Unisus võib süveneda, kui võtate või teie laps võtab Fintepla kasutamise ajal muid ravimeid (nt antidepressante) või alkoholi.

Eelkõige teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatses võtta järgmisi ravimeid:

- epilepsiaravimit stiripentooli, sest Fintepla annust võib olla vaja vähendada;
- triptaane, monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt ülal lõik „Serotoniinisündroom“);
- karbamasepiini, primidooni, rifampitsiini, fenobarbitaali ja muid barbituraate, fenütoini ja efavirensit, sest Fintepla annust võib olla vaja suurendada.

Samuti teatage oma arstile või apteekrile, kui suitsetate või teie laps suitsetab, sest Fintepla annust võib olla vaja suurendada.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda või imetate või on teie laps rase, arvab end olevat rase või kavatseb rasestuda või imetab, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Teatage oma arstile, kui juhite autot või töötate masinatega või kui teie laps sõidab jalgrattaga või teeb muud sporti, sest selle ravimi võtmine võib tekitada unisust.

### **Fintepla sisaldab naatriumetiül-p-hüdroksübensoaati (E 215) ja naatriumetiül-p-hüdroksübensoaati (E 219)**

Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hiliistüüpi).

### **Fintepla sisaldab vääveldioksiidi (E 220)**

See võib harva põhjustada ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

### **Fintepla sisaldab glükoosi**

See võib kahjustada hambaid.

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

### **Fintepla sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 12 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Finteplat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nendega nõu.

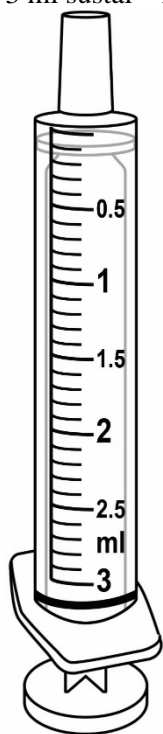
### **Kui palju ravimit võtta**

- Teile öeldakse, mitu milliliitrit iga annusega võtta.
- Võtke ravimit kaks korda ööpäevas.
- Alguses määrab arst teile või teie lapsele väiksema annuse. Seejärel võidakse annust järk-järgult suurendada olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib teile või teie lapsele.
- Maksimaalne lubatud kogus on 6 ml kaks korda ööpäevas.
- Kui võtate ka stiripentooli, on maksimaalne lubatud kogus 4 ml kaks korda ööpäevas.
- Äрге võtke määratud annusest rohkem, sest see võib tekitada raskeid kõrvaltoimeid.

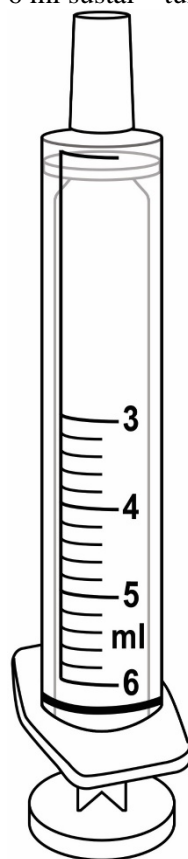
### **Ravimi võtmine**

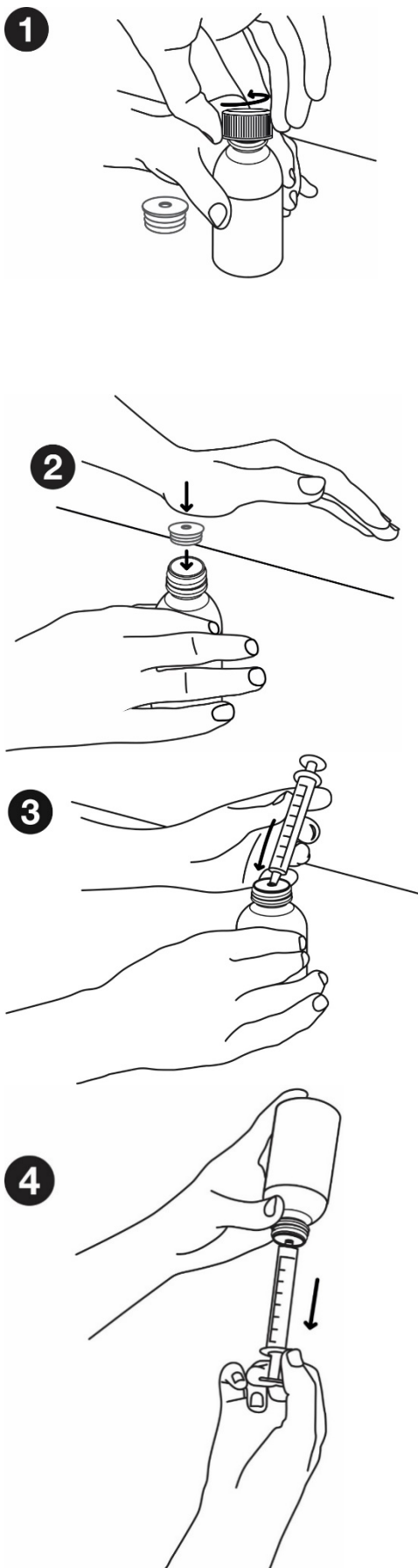
- Võtke seda ravimit suu kaudu.
- Võtke ravimit koos toiduga või söögikordade vahel.
- Fintepla suukaudne lahus sobib ketogeense dieediga.
- Ravim on vedelik. Mõõtke annus pakendis olevate suusüstaldega, nagu selgitatakse allpool.
- Kuni 3,0 ml annuste jaoks kasutage rohelist 3 ml süstalt.
- 3,2...6,0 ml annuste jaoks kasutage tumelilla kirjaga 6 ml süstalt.
- Fintepla suukaudne lahus sobib enamiku enteralse toitmise sondidega.
- Sondi loputamiseks täitke annustamisüstal veega ja peske sellega süsteem läbi. Tehke nii 3 korda.

3 ml süstal – roheline



6 ml süstal – tumelilla



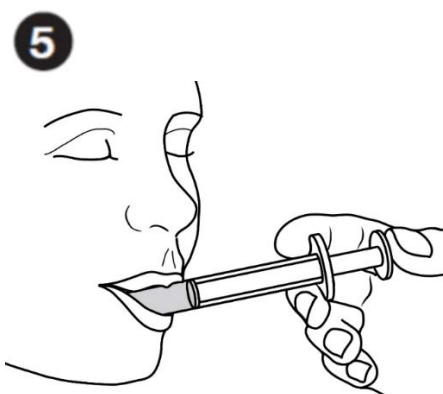


Kirjutage karbile pudeli esmase avamise kuupäev.  
 Pärast pudeli esmast avamist peate paigaldama sellele pudeliadapteri. Järgmine juhend selgitab, kuidas adapterit paigaldada.  
*Pudeliadapteri paigaldamine*  
 Pärast pudeli esmast avamist tuleb lükata pudeliadapter pudelikaela.  
 Peske ja kuivatage käed.  
 Võtke pudeliadapter pakendist välja.  
 Asetage pudel tasasele kindlale pinnale.  
 Avage pudel.

Hoidke pudelit kindlalt.  
 Asetage pudeliadapter pudelisuu kohale.  
 Vajutage adapter peopesaga surudes pudelikaela, kuni see on pudelikaelaga samal tasemel.  
 Jätke pudeliadapter pärast ravimi võtmist paigale.  
 Keerake kork peale pudelile, millel on pudeliadapter.

*Ravimi võtmine*  
 Enne annuse mõõtmist kontrollige, et suusüstla kolb on lükatud täiesti suusüstla lõpuni.  
 Hoidke ravimipudelit kindlalt tasasel pinnal.  
 Sisestage suusüstla ots lõpuni pudeliadapterisse.

Hoidke suusüstlast ja pudelist kinni ning pöörake mõlemad koos tagurpidi.  
 Tõmmake kolbi aeglaselt allapoole kuni õige annuseni.  
 Hoidke suusüstlast ja pudelist kinni ning pöörake mõlemad tagasi õigetpidi.  
 Hoidke pudelit kindlalt ja võtke suusüstal ettevaatlikult pudeliadapterist välja.

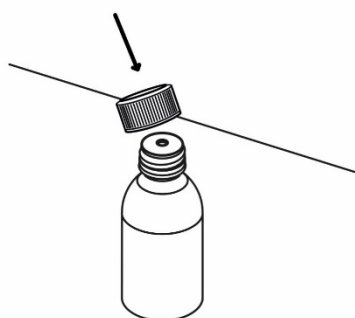


Asetage suusüstla ots vastu patsiendi põse sisekülge.

Vajutage kolb ettevaatlikult lõpuni. Väike kogus ravimit jääb süstla otsa sisse. See on normaalne.

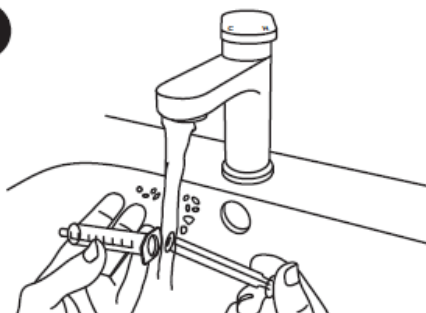
Ärge pritsige ravimit kurgu tagaossa, sest see võib põhjustada läkastamist.

**6**



Asetage kork pudelile ja keerake kinni. Jätke adapter pudelikaela.

**7**



#### *Süstla puhastamine*

Pärast iga kasutuskorda loputage suusüstal puhta veega ja laske õhu käes kuivada.

Loputage süstla sisemust ja kolbi.

Süstalt saab puhastada ka nii, et tõmbate sellesse kolvi abil mitu korda puhast vett.

Võite võtta kolvi süstlast välja ja loputada osi eraldi.

Süstalt ja kolbi tohib pesta ka nõudepesumasinas.

Enne järgmist kasutuskorda peavad süstal ja kolb olema täiesti kuivad.

#### **Kui võtate või teie laps võtab Finteplat rohkem, kui ette nähtud**

Pöörduge kohe arsti poole või minge haiglasse. Võtke ravimipudel kaasa. Tekkida võivad järgmised nähud: erutus, unisus või segasus, õhetus või kuumatunne, värisemine ja higistamine.

#### **Kui unustate või teie laps unustab Finteplat võtta**

- Võtke niipea, kui tuleb meelde. Kui kohe on saabumas järgmise annuse võtmise aeg, jätke unustatud annus siiski vahele.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui lõpetate või teie laps lõpetab Fintepla võtmise**

Ärge lõpetage Fintepla võtmist oma arstiga nõu pidamata. Kui teie arst otsustab ravi lõpetada, laseb ta teil või teie lapsel võetavaid koguseid iga päev vähehaaval vähendada. Annuse aeglane vähendamine vähendab epilepsiahoogude ja epileptilise seisundi riski.

Kuus kuud pärast viimast Fintepla annust tehakse teile või teie lapsele ehkardiogramm.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### Dravet' sündroom

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kukkumine
- kõhulahtisus
- oksendamine
- kaalulangus
- kõhukinnisus
- söögiisu vähenemine
- kõrge kehatemperatuur
- madalam veresuhkru tase
- normist erinev ehkardiogramm
- väsimus, unisus või nõrkus
- rindkereinfektsioon ja bronhiit
- käte või jalgade värisemine
- pikaajalised epilepsiahood (epileptiline seisund)

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- ärrituvus
- kõrvainfektsioon
- ebanormaalne käitumine

##### Lennox-Gastaut' sündroom

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus
- oksendamine
- rindkereinfektsioon
- väsimustunne, unisus või nõrkustunne
- söögiisu vähenemine

**Sage:** võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhukinnisus
- suurenenud süljeeritus
- bronhiit
- gripp
- keskkõrvapõletik
- kopsupõletik
- kukkumine
- kehakaalu langus
- krambihood
- pikaajalised krambihood (epileptiline seisund)
- letargia
- käelabade, käsivarte või jalgade värisemine
- vere prolaktiinisalduse suurenemine

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mis tahes nimetatud kõrvaltoimet.

##### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise



teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Finteplat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.
- Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.
- Peske süstal pärast iga kasutuskorda.
- Kui suusüstal kaob või puruneb või te ei näe lugeda süstlal olevat märgistust, kasutage pakendi teist suusüstalt või teatage sellest oma apteekrile.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Fintepla sisaldab

Toimeaine on fenfluramiin. Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini.

Teised koostisosad:

- Naatriumetüülparahüdroksübensoaat (E 215)
- Naatriummetüülparahüdroksübensoaat (E 219)
- Sukraloos (E 955)
- Hüdroksüetüülselluloos (E 1525)
- Naatriumdiveinikfosfaat (E 339)
- Dinaatriumvesinikfosfaat (E 339)
- Kirsi lõhna- ja maitseaine:
  - Akaatsia (E 414)
  - Glükoos (mais)
  - Etüülbensoaat
  - Looduslikud lõhna- ja maitseühendid
  - Looduslikud lõhna- ja maitseained
  - Lõhna- ja maitseained
  - Maltodekstriin (mais)
  - Vääveldioksiid (E 220)
- Kaaliumtsitraat (E 332)
- Sidrunhappe monohüdraat (E 330)
- Süstevesi

### Kuidas Fintepla välja näeb ja pakendi sisu

- Fintepla suukaudne lahus on selge värvitu kirsimaitsega veidi viskoosne vedelik.
- Lahus turustatakse valges pudelis, millel on lapsekindel avamist tuvastada võimaldav kork.
- Igas karbis on üks järgmistest variantidest.
  - Pudel, milles on 60 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.
  - Pudel, milles on 120 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.
  - Pudel, milles on 250 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.
  - Pudel, milles on 360 ml suukaudset lahust, pudeliadapter, kaks 3 ml suusüstalt, millel on 0,1 ml jaotised, ja kaks 6 ml süstalt, millel on 0,2 ml jaotised.
- Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.