

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fintepla 2,2 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 2,2 mg fenfluramiinia (fenfluramiinihydrokloridina).

### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Glukoosi (maissi): 0,627 mg/ml  
Natriumetyyliiparahydroksibentsoaatti (E215): 0,23 mg/ml  
Natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219): 2,3 mg/ml  
Rikkidioksidi (E220): 0,000009 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosinen neste, jonka pH on 5.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Fintepla on tarkoitettu Dravet'n oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon muiden epilepsialääkkeiden lisänä vähintään 2-vuotiailla potilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Epilepsian hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Fintepla-hoito ja valvoa sitä.

Finteplaa määrätään ja toimitetaan noudattaen Finteplan valvottua saatavuusohjelmaa (ks. kohta 4.4).

### Annostus

*Pediatriset potilaat (vähintään 2-vuotiaat) ja aikuispotilaat*

### Taulukko 1: Suositeltu annostus

	<b><u>ilman</u></b> stiripentolia	stiripentolin <b><u>kanssa</u></b>
Aloitusannos – ensimmäinen viikko	0,1 mg/kg kahdesti päivässä (0,2 mg/kg/vrk)	

Päivä 7 – toinen viikko*	0,2 mg/kg kahdesti päivässä (0,4 mg/kg/vrk)	Ylläpitoannos 0,2 mg/kg kahdesti päivässä (0,4 mg/kg/vrk)
Päivä 14 – lisätitraus tarvittaessa*	0,35 mg/kg kahdesti päivässä (0,7 mg/kg/vrk)	Ei oleellinen
Suurin suositeltu annos	26 mg (13 mg kahdesti päivässä eli 6,0 ml kahdesti päivässä)	17 mg (8,6 mg kahdesti päivässä eli 4,0 ml kahdesti päivässä)

\*Jos potilas sietää fenfluramiinia ja kohtauksia on vähennettävä tehokkaammin. Jos potilas tarvitsee nopeampaa titrausta, annosta voidaan suurentaa joka neljäs päivä.

Jos laskennallinen annos on enintään 3,0 ml, käytetään vihreällä merkittyä 3 ml:n ruiskua.

Jos laskennallinen annos on yli 3,0 ml, käytetään violetilla merkittyä 6 ml:n ruiskua.

Laskennallinen annos pyöristetään lähimpään asteikkomerkkiin.

### *Hoidon lopettaminen*

Hoitoa lopetettaessa annosta on pienennettävä vähitellen. Kuten kaikkien epilepsialääkkeiden kohdalla, äkillistä lopettamista on mahdollisuuksien mukaan vältettävä, jotta kohtausten tihtymisen ja pitkittyneen epileptisen kohtauksen (status epilepticuksen) riski on mahdollisimman pieni.

### Erytispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Maksan vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

Tämän lääkevalmisteen antamista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei suositella.

#### *Iäkkäät potilaat*

Fintepla-valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole tietoja.

#### *Pediatriset potilaat*

Fintepla-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Fintepla-valmiste annetaan suun kautta.

Fintepla-valmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman sitä.

Fintepla-valmiste on yhteensopiva kaupallisesti saatavissa olevien gastrostomialetkujen ja nenä-mahaletkujen kanssa (ks. kohta 6.6).

Fintepla-valmiste sisältää hyvin vähäisen määrän sulavia hiilihydraatteja ja on yhteensopiva ketogeenisen ruokavalion kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aorttaläppä- tai hiippaläppävika.

Keuhkoverenpainetauti.

MAO-estäjien antaminen 14 vuorokauden sisällä (serotoniinioireyhtymän suurentuneen riskin vuoksi).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Aorttaläppä- tai hiippaläppävika ja keuhkoverenpainetauti

Koska on ilmoitettuja tapauksia, joissa sydämen läppävian syynä ovat saattaneet olla aikuisten lihavuuden hoitoon käytetyt suuremmat fenfluramiiniannokset, sydämen tilaa on seurattava kaikukardiografian avulla. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin fenfluramiinin käyttöä Dravet'n oireyhtymän hoidossa, ei havaittu läppävikoja.

Ennen hoidon aloittamista potilaille on tehtävä kaikukardiografia. Sen avulla selvitetään lähtötilanne (ks. kohta 4.3) ja suljetaan pois jo olemassa olevan läppävian tai keuhkoverenpainetaudin mahdollisuus.

Kaikukardiografinen seurantatutkimus on tehtävä kuuden kuukauden välein ensimmäisten kahden vuoden aikana ja sen jälkeen kerran vuodessa. Jos kaikukardiogrammi viittaa patologiisiin läppämuutoksiin, on harkittava seurantatutkimuksen tekemistä aikaistetussa aikataulussa, jotta voidaan arvioida poikkeavuuden pysyvyyttä. Jos kaikukardiogrammissa havaitaan patologisia poikkeavuuksia, on suositeltavaa, että lääkkeen määrääjä, potilasta hoitava henkilö ja kardiologi arvioivat fenfluramiinihoidon jatkamisen hyöty-riskisuhteen.

Jos hoito lopetetaan aorttaläppä- tai hiippaläppävian vuoksi, potilaalle on järjestettävä asianmukainen valvonta ja seuranta. Tässä on noudatettava aorttaläppä- tai hiippaläppävian hoitoa koskevia paikallisia ohjeita.

Kun fenfluramiinia käytettiin aiemmin suurempina annoksina aikuisten lihavuuden hoitoon, siihen ilmoitettiin liittyvän keuhkoverenpainetautiä. Kliinisessä ohjelmassa keuhkoverenpainetautiä ei havaittu. Koska tämän sairauden ilmaantuvuus on kuitenkin vähäinen, kliinisestä tutkimuksesta saatu kokemus fenfluramiinista on riittämätön sen määrittämiseksi, suurentaako fenfluramiini keuhkoverenpainetaudin riskiä Dravet'n oireyhtymää sairastavilla potilailla.

Jos kaikukardiogrammin löydökset viittaavat keuhkoverenpainetautiin, kaikukardiografia on tehtävä uudelleen mahdollisimman pian ja kolmen kuukauden kuluessa näiden löydösten vahvistamiseksi. Jos vahvistuu, että kaikukardiogrammin löydös viittaa siihen, että keuhkoverenpainetaudin todennäköisyys on suurentunut ("kohtalainen todennäköisyys" [intermediate probability], joka on määritelty Euroopan kardiologiseuran [ESC] ja Euroopan keuhkolääkäriyhdistyksen [ERS] vuonna 2015 julkaisemissa hoitosuosituksissa), tulee lääkkeen määrääjän, potilasta hoitavan henkilön ja kardiologin arvioida Fintepla-hoidon jatkamisen hyöty-riskisuhde. Jos kaikukardiogrammin löydös viittaa vahvistuksen jälkeenkin keuhkoverenpainetaudin suureen todennäköisyyteen, joka on määritelty ESC:n ja ERS:n vuonna 2015 julkaisemissa hoitosuosituksissa, on suositeltavaa lopettaa fenfluramiinihoito.

##### Ruokahalun heikkeneminen ja painonlasku

Fenfluramiini voi aiheuttaa ruokahalun heikkenemistä ja painonlaskua (ks. kohta 4.8). Ruokahalun heikkenemiseen kohdistuvaa additiivista vaikutusta voi ilmetä, kun fenfluramiinia käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden, esimerkiksi stiripentolin, kanssa. Painonlasku vaikuttaa olevan annosriippuvaista. Useimmat koehenkilöt saivat painoa takaisin ajan myötä jatkaessaan hoitoa. Potilaan painoa on seurattava. Jos potilas on sairastanut aiemmin laihuushäiriötä (anoreksia nervosaa) tai bulimiam, hyöty-riskisuhde on arvioitava ennen fenfluramiinihoidon aloittamista.

##### Finteplan valvottu saatavuusohjelma

Valvottu saatavuusohjelma on luotu, jotta voidaan 1) estää lääkkeen myyntiluvasta poikkeava (off label) käyttö lihavien potilaiden painonhallintaan ja 2) varmistaa, että lääkettä määräävät lääkärit ovat saaneet tiedon Finteplaa käyttävien potilaiden säännöllisen sydänsurannan tarpeesta.

### Uneliaisuus

Fenfluramiini voi aiheuttaa uneliaisuutta.

Muut keskushermostoa lamaavat aineet, kuten alkoholi, voivat voimistaa fenfluramiinin unettavaa vaikutusta (ks. kohdat 4.5 ja 4.7).

### Itsemurhakäyttäytyminen ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä käyttävillä potilailla on ilmoitettu itsemurhakäyttäytymistä ja itsemurha-ajatuksia useissa käyttöaiheissa. Epilepsialääkkeitä koskevista satunnaistetuista, lumekontrolloiduista tutkimuksista laadittu meta-analyysi, johon ei sisällynyt fenfluramiinia, osoitti itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatusten riskin olevan hieman suurentunut. Tämän riskin mekanismeja ei tunneta. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että fenfluramiiniin liittyy suurentunut riski. Potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos ilmenee mitä tahansa itsemurhakäyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten merkkejä.

### Serotoniinioireyhtymä

Kuten muidenkin serotonergisten aineiden yhteydessä, fenfluramiinihoidon aikana saattaa ilmetä serotoniinioireyhtymä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Se voi ilmetä etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti muita serotonergisia aineita (kuten SSRI- tai SNRI-lääkkeitä, trisyklisiä masennuslääkkeitä tai triptaaneja), serotoniiniaineenvaihduntaa heikentäviä aineita (kuten MAO-estäjiä) tai psykoosilääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymän oireita saattavat olla mielentilan muutokset (esim. kiihtymys, aistiharhat, kooma), autonominen epävakaus (esim. takykardia, labiili verenpaine, hypertermia), neuromuskulaariset häiriöt (esim. hyperrefleksia, koordinaatiohäiriöt) ja/tai maha-suolikanavan oireet (esim. pahoinvointi, oksentaminen, ripuli).

Jos on kliinisesti tarpeen käyttää samanaikaisesti fenfluramiinin kanssa muita serotonergisia aineita, jotka voivat vaikuttaa serotonergisiin järjestelmiin, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

### Kohtausten tihentyminen

Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden yhteydessä, fenfluramiinihoidon aikana saattaa esiintyä kliinisesti merkittävää kohtausten tihentymistä. Tällöin saattaa olla tarpeen muuttaa fenfluramiinin ja/tai samanaikaisesti käytettävien epilepsialääkkeiden annoksia tai lopettaa fenfluramiinin käyttö, jos hyöty-riskisuhde on kielteinen.

### Syproheptadiini

Syproheptadiini on voimakas serotoniinireseptoriantagonisti, joten se saattaa heikentää fenfluramiinin tehoa. Jos fenfluramiinihoitoon lisätään syproheptadiini, potilaita on seurattava kohtausten pahenemisen varalta. Jos syproheptadiinia käytävällä potilaalla aloitetaan fenfluramiinihoito, fenfluramiinin teho voi olla tavallista heikompi.

## Glaukooma

Fenfluramiini voi aiheuttaa mydriaasin ja laukaista ahdaskulmaglaukooman. Hoito tulee lopettaa, jos potilaan näöntarkkuus heikkenee äkillisesti. Hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalla on silmäkipua, johon ei löydy muuta syytä.

## Voimakkaat CYP1A2:n tai CYP2B6:n indusorit

Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2:n tai CYP2B6:n indusorien kanssa saattaa pienentää fenfluramiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5).

Fenfluramiiniannoksen suurentamista on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään voimakasta CYP1A2:n tai CYP2B6:n indusoria. Enimmäisvuorokausiannosta ei saa kuitenkaan ylittää.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumetyyliiparahydroksibentsoattia (E215) ja natriummetyyliiparahydroksibentsoattia (E219), jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viiveellä).

Lääkevalmiste sisältää myös rikkidioksidia (E220), joka voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) suurinta sallittua vuorokausiannosta (12 ml) kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää glukoosia, joka voi olla haitallista hampaille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa suurentavat keskushermoston tavallista vakavamman lamaantumisen riskiä. Esimerkkejä tällaisista lamaavista aineista ovat muut serotonergiset aineet (kuten SSRI- ja SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet ja triptaanit), serotoniiniainevaihduntaa heikentävät aineet (kuten MAO-estäjät) ja psykoosilääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa serotonergisiin hermovälittäjäainejärjestelmiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Kliiniset tutkimukset*

#### *Vakaassa tilassa olevien stiripentolin ja klobatsaamin ja/tai valproaatin vaikutus fenfluramiiniin*

Vaiheen 3 tutkimuksissa annettiin fenfluramiinia 0,2 mg/kg kahdesti päivässä (0,4 mg/kg/vrk, enintään 17 mg/vrk) ja samanaikaisesti toteutettiin tavanomaista epilepsialääkehoito-ohjelmaa (stiripentoli ja klobatsaami ja/tai valproaatti) (vakaa tila). Seurauksena oli, että fenfluramiinin AUC<sub>0-24</sub>-arvo suureni 130 % ja norfenfluramiinin AUC<sub>0-24</sub>-arvo pieneni 60 % verrattuna tilanteeseen, jossa fenfluramiinia annettiin 0,35 mg/kg kahdesti päivässä (0,7 mg/kg/vrk, enintään 26 mg/vrk) eikä stiripentolia annettu ollenkaan (ks. kohta 4.2).

#### *Vakaassa tilassa olevan kannabidiolin vaikutus fenfluramiiniin*

Kun annettiin fenfluramiinia kerta-annoksena 0,35 mg/kg samanaikaisesti toistuvina annoksina annetun kannabidiolin kanssa, fenfluramiinin AUC<sub>0-INF</sub>-arvo suureni 59 % ja C<sub>max</sub>-arvo suureni 10 %

sekä norfenfluramiinin  $AUC_{0-1NF}$ -arvo pieneni 22 % ja  $C_{max}$ -arvo pieneni 33 % verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin pelkästään fenfluramiinia. Kun fenfluramiinia annettiin kerta-annoksena 0,35 mg/kg samanaikaisesti toistuvina annoksina annetun kannabidiolin kanssa, kannabidiolin farmakokinetiikka ei muuttunut verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin pelkästään kannabidiolia. Kun fenfluramiinia käytetään samanaikaisesti kannabidiolin kanssa, annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *In vitro -tutkimukset*

Fenfluramiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2:n tai CYP2B6:n indusorien kanssa saattaa pienentää fenfluramiinin pitoisuutta plasmassa.

#### *Fenfluramiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin*

Kun fenfluramiinia annettiin kerta-annoksena 0,7 mg/kg samanaikaisesti stiripentoli–klobatsaami–valproiinihappoyhdistelmän kerta-annoksen kanssa, stiripentolin, klobatsaamin tai sen N-desmetyylimetaboliitin (norklobatsaamin) ja valproiinihapon farmakokinetiikka ei muuttunut verrattuna tilanteeseen, jossa annettiin pelkästään stiripentoli–klobatsaami–valproiinihappoyhdistelmää.

#### *Fenfluramiinin vaikutus CYP2D6:n substraatteihin*

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että fenfluramiini saattaa estää CYP2D6-entsyymiä. On ilmoitettu, että desipramiinin vakaan tilan pitoisuudet suurenevät noin kaksinkertaisiksi, kun samanaikaisesti käytetään fenfluramiinia. Fenfluramiinin samanaikainen käyttö CYP2D6:n substraattien kanssa saattaa suurentaa näiden substraattien pitoisuutta plasmassa.

#### *Fenfluramiinin vaikutus CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraatteihin*

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että fenfluramiini saattaa indusoida CYP2B6-entsyymiä ja suoliston CYP3A4-entsyymiä. Fenfluramiinin samanaikainen käyttö CYP2B6:n tai CYP3A4:n substraattien kanssa saattaa pienentää näiden substraattien pitoisuutta plasmassa.

#### *Fenfluramiinin vaikutus MATE1:n substraatteihin*

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että norfenfluramiini (pääasiallinen ja farmakologisesti aktiivinen metaboliitti) saattaa estää MATE1:tä kliinisesti relevantteina pitoisuuksina. Fenfluramiinin samanaikainen käyttö MATE1:n substraattien kanssa saattaa suurentaa näiden substraattien pitoisuutta plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) fenfluramiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia, kun paternaalista tai maternaalista toksisuutta ei ole (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Finteplan käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fenfluramiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet fenfluramiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Fintepla-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Fenfluramiinilla ei havaittu olevan vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen, kun kliininen annos oli enintään 104 mg/vrk. Eläinkokeet viittaavat kuitenkin siihen, että Fintepla voi mahdollisesti vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Fintepla-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja väsymystä. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes heillä on riittävästi kokemusta voidakseen arvioida, vaikuttaako lääkevalmiste haitallisesti heidän kykyihinsä (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat ruokahalun heikkeneminen (44,2 %), ripuli (30,8 %), kuume (25,6 %), väsymys (25,6 %), ylähengitysteiden infektio (20,5 %), letargia (17,5 %), uneliaisuus (15,4 %) ja keuhkoputkitulehdus (11,6 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Fenfluramiiniin liittyvät haittavaikutukset, joista on ilmoitettu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) ja yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Taulukko 2: Haittavaikutukset**

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
Infektiot	Keuhkoputkitulehdus Ylähengitysteiden infektio	Korvatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen	
Psykkiset häiriöt		Epänormaali käyttäytyminen Ärtisyys
Hermosto	Letargia Uneliaisuus Status epilepticus Vapina	
Ruoansulatuselimistö	Ummetus Ripuli Oksentelu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Väsymys	
Tutkimukset	Pientynyt veren glukoosipitoisuus Epänormaali kaikukardiogrammi (vähäinen läppävuoto) Painonlasku	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen	

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus



### *Pitkäaikaisturvallisuus*

Avoimessa tutkimuksessa 330 potilasta käytti fenfluramiinia enintään kolmen vuoden ajan. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat ruokahalun heikkeneminen (18,8 %), epänormaali kaikukardiogrammi (vähäinen läppävuoto) (8,2 %), painonlasku (6,1 %) ja epänormaali käytös (5,2 %).

### *Ruokahalun heikkeneminen ja painonlasku*

Fenfluramiini voi aiheuttaa ruokahalun heikkenemistä ja painonlaskua. Vertailevissa tutkimuksissa, joihin osallistui Dravet'n oireyhtymää sairastavia lapsia ja nuoria aikuisia, ruokahalu heikkeni 34,4 prosentilla fenfluramiinia saaneista potilaista ja 8,3 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Lähtöpaino laski vähintään seitsemän prosenttia noin 18,9 prosentilla fenfluramiinia saaneista potilaista ja 2,4 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Ruokahalun heikkeneminen ja painonlasku vaikuttivat olevan annosriippuvaisia. Useimmat koehenkilöt saivat painoa takaisin ajan myötä jatkaessaan fenfluramiinihoitoa.

### *Status epilepticus*

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa havaittu status epilepticuksen yleisyys oli 2,4 % lumeryhmässä ja 6,6 % fenfluramiiniryhmässä. Yhtään tapausta, jossa lääkitys olisi jouduttu lopettamaan status epilepticuksen vuoksi, ei ollut.

### *Läppävuotoa koskevat kaikukardiografiset turvallisuusarvioinnit*

Mahdollista läppävian esiintymistä arvioitiin lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ja avoimessa jatkotutkimuksessa enintään kolmen vuoden ajan.

Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt läppävikaa kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa tai avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa hoitoa annettiin enintään kolme vuotta. Vähäisestä hiippaläpän vuodosta ilmoitettiin 17,9 prosentilla koehenkilöistä 0,2 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä (n = 7/39), 22,5 prosentilla 0,7 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä (n = 9/40), 20,9 prosentilla 0,4 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä (n = 9/43) ja 9,5 prosentilla lumeryhmässä (n = 8/84). Lievästä hiippaläpän vuodosta ilmoitettiin 2,3 prosentilla 0,4 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä (n = 1/43). Vähäisestä aorttaläpän vuodosta ilmoitettiin 7,9 prosentilla koehenkilöistä 0,7 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä (n = 3/40). ESC:n ja ERS:n vuonna 2015 julkaisemien hoitosuosituksen mukaan vähäinen ja lievä hiippaläpän vuoto sekä vähäinen aorttaläpän vuoto ovat kuitenkin ei-patologisia löydöksiä. Kaikki ilmoitetut uudet tapaukset olivat ohimeneviä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Fenfluramiinin yliannostuksen kliinisistä vaikutuksista ja hoidosta on ilmoitettu vain vähän tietoja. Fenfluramiiniannoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin kliinisessä tutkimusohjelmassa käytetyt annokset, ilmoitettiin seuraavista oireista: kiihtymys, uneliaisuus, sekavuus, punoitus, vapina (tai vilunväristykset), kuume, hikoilu, vatsakipu, hyperventilaatio ja laajentuneet, reagoimattomat mustuaiset.

Saatujen tietojen mukaan fenfluramiinimyrkytyksen hoitoon pitää sisältyä mahahuuhtelu. Vitaalitoimintoja on seurattava tarkasti. Kouristusten, rytmihäiriöiden tai hengitysvaikeuksien ilmetessä on annettava tukihoidtoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet; ATC-koodi: N03AX26

### Vaikutusmekanismi

Fenfluramiini on serotoniinia vapauttava aine, joten se stimuloi useita 5-HT-reseptorien alatyyppejä serotoniinin vapauttamisen kautta. Fenfluramiini saattaa vähentää kohtausten määrää toimimalla aivojen tiettyjen serotoniinireseptorien, esimerkiksi 5HT1D-, 5HT2A- ja 5HT2C-reseptorien, agonistina ja lisäksi vaikuttamalla sigma-1-reseptoriin. Fenfluramiinin täsmällistä vaikutustapaa Dravet'n oireyhtymän hoidossa ei tunneta.

### Kliininen teho

#### *Lapset ja nuoret aikuiset*

Fenfluramiinin tehoa Dravet'n oireyhtymää sairastavien lasten ja nuorten aikuisten hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa.

Tutkimus 1 (N = 119) oli kolmihaarainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmäinen, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Se koostui kuuden viikon perusjaksosta sekä sitä seuraavista kahden viikon titrausjaksosta ja 12 viikon ylläpitojaksosta. Hoitoa annettiin siis yhteensä 14 viikkoa. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan jompaakumpaa kahdesta fenfluramiiniannoksesta (0,7 mg/kg/vrk tai 0,2 mg/kg/vrk, enintään 26 mg/vrk) tai lumelääkettä. Tutkimukseen 1 otettujen potilaiden keski-ikä (keskihajonta) oli 9,0 (4,7) vuotta ja ikäalue oli 2–18 vuotta. Enemmistö potilaista oli vähintään 6-vuotiaita (73,9 %) [vähemmistö alle 6-vuotiaita (26,1 %)], miehiä (53,8 %) ja valkoihoisia (82,4 %). Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun hoitona oli vähintään yksi epilepsialääke sekä mahdollisesti myös vagaalinen hermostimulaatio ja/tai ketogeeninen ruokavalio. Tutkimukseen tullessaan potilailla oli käytössä 1–5 epilepsialääkettä. Yleisimmät samanaikaisesti käytetyt epilepsialäkkeet (yhteensä  $\geq 25$  %) olivat valproaatti (59,6 %), klobatsaami (58,8 %) ja topiramaatti (25,2 %). Tutkimuksen 1 lähtötilanteessa kouristuskohtausten esiintymistiheyden (28 päivää kohden) mediaani oli lumelääkeryhmässä 34,0, fenfluramiinia 0,2 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä 17,5 ja fenfluramiinia 0,7 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä 21,2.

Tutkimus 2 (aiemmin tunnettu nimellä 1504) (N = 87) oli kaksiharainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmäinen, lumekontrolloitu monikeskustutkimus. Se koostui kuuden viikon perusjaksosta sekä sitä seuraavista kolmen viikon titrausvaiheesta ja 12 viikon ylläpitojaksosta. Hoitoa annettiin siis yhteensä 15 viikkoa. Tutkimukseen soveltuvat potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan fenfluramiinia 0,4 mg/kg/vrk (enintään 17 mg/vrk) tai lumelääkettä lisänä heidän pysyvään vakiohoito-ohjelmaansa, joka sisälsi stiripentolia (ja klobatsaamia ja/tai valproaattia) sekä mahdollisesti muita epilepsialäkkeitä. Tutkimukseen 2 otettujen potilaiden keski-ikä (keskihajonta) oli 9,1 (4,80) vuotta ja ikäalue oli 2–19 vuotta. Enemmistö potilaista oli vähintään 6-vuotiaita (72,4 %) ja vähemmistö alle 6-vuotiaita (27,6 %). Miehiä oli 57,5 % ja valkoihoisia 59,8 % (jos tieto oli ilmoitettu). Kaikkien tutkimukseen otettujen potilaiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun hoitona oli vähintään yksi epilepsialääke (ainakin stiripentoli) sekä mahdollisesti myös vagaalinen hermostimulaatio ja/tai ketogeeninen ruokavalio. Lähtötilanteessa kouristuskohtausten esiintymistiheyden (28 päivää kohden) mediaani oli lumelääkeryhmässä 10,7 ja fenfluramiinia 0,4 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä 14,3.

### **Taulukko 3: Tutkimus 1 ja tutkimus 2 (aiemmin tunnettu nimellä 1504): tehoa koskevien ensisijaisten ja tiettyjen toissijaisten päätetapahtumien tulokset**

		Tutkimus 1			Tutkimus 2	
		Lumelääke	Fenfluramiini 0,2 mg/kg/vrk	Fenfluramiini 0,7 mg/kg/vrk	Lumelääke + stiripentoli	Fenfluramiini 0,4 mg/kg/vrk + stiripentoli
<b>Kouristus- kohtausten esiintymis- tiheys</b>	N Lähtötilanne. Mediaani (minimi, maksimi)	39 34,0 (3,3, 147,3)	39 17,5 (4,8, 623,5)	40 21,2 (4,9, 127,0)	44 10,7 (2,7, 162,7)	43 14,3 (2,7, 213,3)
	<b>Ylläpitojakso</b> N Ylläpitojakson lopussa. Mediaani (minimi, maksimi)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	44 11,4 (0,7; 169,3)	42 3,9 (0,0; 518,0)
	Keskimääräisen kuukausittaisen, lähtötilanne- korjatun kohtaustiheyden pientyminen verrattuna lumeryhmään	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001
<b>Kouristus- kohtausten vähennysprosentteina</b>	Potilasmäärä (%), jolla kuukausittaiset kouristus- kohtaukset vähenevät $\geq 50$ % – muutos lähtötilanteesta Vaikutuskoko <sup>1</sup> Riskisuhde	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>Ylläpitojakso</b>	Potilasmäärä (%), jolla kuukausittaiset kouristus- kohtaukset vähenevät $\geq 75$ % – muutos lähtötilanteesta Vaikutuskoko <sup>1</sup> Riskisuhde	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Potilasmäärä (%), jolla kuukausittaiset kouristus- kohtaukset vähenevät $\geq 100$ % – muutos lähtötilanteesta Vaikutuskoko (ES) <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>Pisin kohtaukseton aikajakso (mediaani)</b>		9,5 päivää	15,0 päivää p = 0,035	25,0 päivää p < 0,001	13,0 päivää	22,0 päivää p = 0,004

		Tutkimus 1			Tutkimus 2	
		Lume- lääke	Fenfluramiini 0,2 mg/kg/vrk	Fenfluramiini 0,7 mg/kg/vrk	Lumelääke + stiripentoli	Fenfluramiini 0,4 mg/kg/vrk + stiripentoli
<b>Titraus + ylläpitojakso</b>						

<sup>1</sup> Vaikutuskoko (effect size, ES) (riskiero) laskettiin vaikuttavan aineen ja lumelääkkeen suhteena; RR (relative risk: riskisuhde)

### *Aikuiset*

Tutkimuksissa 1 ja 2 Dravet'n oireyhtymää sairastava potilasväestö koostui pääasiassa lapsipotilaista. Mukana oli vain seitsemän aikuispotilasta, jotka olivat 18–19-vuotiaita (3,4 %). Tämän vuoksi saatiin vain vähän teho- ja turvallisuustietoja Dravet'n oireyhtymää sairastavasta aikuisväestöstä.

### Avoimen tutkimuksen tiedot

Tutkimuksiin 1 ja 2 osallistuneilla potilailla oli mahdollisuus osallistua avoimeen jatkotutkimukseen. Avoimen tutkimuksen ensisijainen tutkimustavoite oli fenfluramiinin pitkäaikainen teho ja turvallisuus annoksilla 0,2–0,7 mg/kg/vrk, joten fenfluramiinin annosta voitiin titrata hoidon optimoimiseksi. Tiedot on ilmoitettu 330 potilaasta, jotka osallistuivat avoimeen tutkimukseen ja saivat fenfluramiinia enintään kolmen vuoden ajan (hoitojakson mediaani: 631 vrk, vaihteluväli: 7–1 086). Kaikkiaan 23 % potilaista keskeytti osallistumisensa tutkimukseen avoimen jatkohoitojakson aikana. Tästä joukosta 15 % keskeytti tehon puutteen vuoksi ja 1 % haittatapahtumien vuoksi.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Finteplan käytöstä Dravet'n oireyhtymän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Farmakokineetiikka

Fenfluramiinin ja norfenfluramiinin farmakokineetiikkaa tutkittiin terveillä koehenkilöillä ja Dravet'n oireyhtymää sairastavilla lapsipotilailla.

### Imeytyminen

Fenfluramiinin  $C_{max}$ -pitoisuus saavutetaan terveillä vapaaehtoisilla noin kolme tuntia oraalisen kerta-annoksen saannin jälkeen. Tämä pitoisuus on 28,6 ng/ml, kun saatu annos on 0,35 mg/kg, ja 59,3 ng/ml, kun saatu annos on 0,7 mg/kg.  $AUC_{inf}$ -arvo on 673 ng×h/ml, kun saatu annos on 0,35 mg/kg, ja 1 660 ng×h/ml, kun saatu annos on 0,7 mg/kg. Norfenfluramiinin  $C_{max}$ -pitoisuus saavutetaan terveillä vapaaehtoisilla noin 12 tuntia oraalisen kerta-annoksen saannin jälkeen. Tämä pitoisuus on 11,7 ng/ml, kun saatu annos on 0,354 mg/kg, ja 16,1 ng/ml, kun saatu annos on 0,78 mg/kg.  $AUC_{inf}$ -arvo on 798 ng×h/ml, kun saatu annos on 0,35 mg/kg, ja noin 800 ng×h/ml, kun saatu annos on 0,7 mg/kg. Fenfluramiinin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{inf}$ -arvot vaikuttavat olevan annosriippuvaisia alueella 0,35–0,7 mg/kg (terveillä vapaaehtoisilla). Norfenfluramiinin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{inf}$ -arvot suurenevät vähemmän kuin annosvasteisesti alueella 0,35–0,7 mg/kg (terveillä vapaaehtoisilla).  $AUC_{inf}$ -arvon suureneminen oli 0,5-kertainen annoksella 0,7 mg/kg verrattuna annokseen 0,35 mg/kg.  $C_{max}$ -arvon suureneminen oli 0,7-kertainen annoksella 0,7 mg/kg verrattuna annokseen 0,35 mg/kg.

Lapsipotilailla, jotka saavat fenfluramiinia 0,2 mg/kg/vrk kahtena annoksena päivässä, vakaan tilan altistus ( $AUC_{0-24}$ ) on fenfluramiinille 371 ng×h/ml ja norfenfluramiinille 222 ng×h/ml. Lapsipotilailla, jotka saavat fenfluramiinia 0,7 mg/kg/vrk kahtena annoksena päivässä (enintään 26 mg/vrk), vakaan tilan  $AUC_{0-24}$ -arvo on fenfluramiinin osalta 1 400 ng×h/ml ja norfenfluramiinin osalta 869 ng×h/ml,

kun heille on annettu 0,7 mg/kg/vrk kahtena annoksena päivässä.  $C_{max,ss}$ -arvo oli fenfluramiinille 68,6 ng/ml ja norfenfluramiinille 37,8 ng/ml. Jos samanaikaisesti annetaan stiripentolia, vakaan tilan  $AUC_{0-24}$ -arvo on fenfluramiinin osalta 1 030 ng\*h/ml ja norfenfluramiinin osalta 139 ng\*h/ml, kun annos on 0,2 mg/kg/vrk kahtena annoksena päivässä, ja vakaan tilan  $AUC_{0-24}$ -arvo on fenfluramiinin osalta 3 240 ng\*h/ml ja norfenfluramiinin osalta 364 ng\*h/ml, kun annos on 0,35 mg/kg/vrk kahtena annoksena päivässä.

Fenfluramiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 75–83 %. Ruoalla ei ollut vaikutusta fenfluramiinin tai norfenfluramiinin farmakokinetiikkaan.

Fenfluramiinin ja norfenfluramiinin puoliintumisaika plasmassa viittaa siihen, että noin 94 % vakaasta tilasta saavutetaan fenfluramiinin osalta noin neljässä päivässä ja norfenfluramiinin osalta viidessä päivässä (neljä puoliintumisaikaa). Terveillä koehenkilöillä  $C_{max}$ -kertymissuhde on fenfluramiinin osalta 3,7-kertainen ja norfenfluramiinin osalta 6,4-kertainen.  $AUC_{0-24}$ -kertymissuhde on fenfluramiinin osalta 2,6-kertainen ja norfenfluramiinin osalta 3,7-kertainen.

### Jakautuminen

Fenfluramiini sitoutuu 50-prosenttisesti ihmisen plasmaproteiineihin *in vitro*. Sitoutuminen ei ole yhteydessä fenfluramiinin pitoisuuteen. Fenfluramiinin jakautumistilavuuden ( $V_z/F$ ) geometrinen keskiarvo (CV%) on 11,9 (16,5 %) l/kg, kun fenfluramiinia on annettu terveille henkilöille oraalisesti.

### Biotransformaatio

Yli 75 % fenfluramiinista metaboloituu norfenfluramiiniksi ennen eliminaatiota, pääasiassa CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP2D6:n vaikutuksesta. Tämän jälkeen norfenfluramiini deaminoituu ja oksidoituu muodostaen inaktiivisia metaboliitteja. Näiden inaktiivisten metaboliittien määrää plasmassa ja virtsassa ei tiedetä. Ei tiedetä, osallistuuko norfenfluramiinin aineenvaihduntaan muitakin entsyymejä kuin CYP-entsyymit (esimerkiksi UGT-entsyymejä), mutta kirjallisuudesta saatavat tiedot viittaavat siihen, että norfenfluramiini saattaa glukuronidoitua merkittävässä määrin.

### Kuljettajat

Fenfluramiini ja norfenfluramiini eivät olleet *in vitro* seuraavien substraatteja: P-glykoproteiini, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ja MATE2-K.

### Eliminaatio

Suurin osa oraalisesti annetusta fenfluramiiniannoksesta (>90 %) erittyy virtsaan pääasiassa metaboliittina. Alle 5 % on ulosteessa. Fenfluramiinin puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo (CV%) on 6,9 l/h (29 %) ja puoliintumisaika on 20 tuntia, kun fenfluramiinia on annettu terveille henkilöille oraalisesti. Norfenfluramiinin eliminaation puoliintumisaika on noin 30 tuntia.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Geneettiset polymorfismit*

CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n genotyypillä ei havaittu olevan vaikutusta fenfluramiinin tai norfenfluramiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaispuhdistuma on fenfluramiiniin liittyvien tuotteiden ensisijainen eliminaatioreitti: yli 90 prosenttia annetusta annoksesta poistuu virtsan mukana joko sellaisenaan tai metaboliitteina. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta fenfluramiinin ja norfenfluramiinin farmakokinetiikkaan ei ole ihmisistä saatuja kliinisiä tietoja.

### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksia, jotka koskevat maksan vajaatoiminnan vaikutusta fenfluramiinin farmakokinetiikkaan aikuisilla tai lapsilla, ei löytynyt. Koska fenfluramiini metaboloituu maksassa, vakava maksan vajaatoiminta saattaa vaikuttaa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Vaiheen III kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois koehenkilöt, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

### *Kehon paino*

Fenfluramiinin ja norfenfluramiinin puhdistuma ja farmakokineettinen altistus ovat yhdenmukaiset laajalla painoindeksialueella (BMI 12,3–35 kg/m<sup>2</sup>).

### *Sukupuoli*

Fenfluramiinin ja norfenfluramiinin farmakokinetiikka oli yhdenmukainen miesten ja naisten välillä.

### *Etninen tausta*

Arviointia rajoitti muiden kuin valkoihoisten koehenkilöiden pieni otoskoko, joten johtopäätöksiä etnisen taustan vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei voida tehdä. Fenfluramiinia metaboloivien entsyymien geneettiset polymorfit ovat eri etnisissä ryhmissä samanlaisia, vain niiden esiintymistiheydet vaihtelevat. Vaikka keskimääräinen altistus saattaa vaihdella hieman etnisen taustan mukaan, altistuksen vaihtelualue on oletettavasti samanlainen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Mahdollisesta pitkäaikaistoksisuudesta, esimerkiksi karsinogeenisesta potentiaalista, on kuitenkin vasta vähän tietoa.

Imetystutkimuksessa rotille annettiin radioleimattua deksfenfluramiinia (1,2 mg/kg) oraalisesti, minkä jälkeen niistä otettiin plasma- ja maitonäytteitä 24 tunnin aikana. Maidossa havaittiin sekä deksfenfluramiinia että nordeksfenfluramiinia kahden tunnin kuluttua annoksesta, ja pitoisuudet pienenevät 24 tunnin kuluessa. Maidossa ei havaittu deksfenfluramiinia 24 tunnin kuluttua. Nordeksfenfluramiinia oli pieniä määriä 24 tunnin kuluttua. Radioaktiivisuuden maito/plasma-suhde oli kahden tunnin kuluttua  $9 \pm 2$  ja 24 tunnin kuluttua  $5 \pm 1$ . Painovertailun perusteella ihmisen ekvivalenttiansos (deksfenfluramiini 0,2 mg/kg) on pienempi kuin suurin ihmisille suositeltu Fintepla-annos.

### Lisääntyminen ja kehitys

Kun fenfluramiinia annettiin tiineille rotille ja kaneille, saatiin näyttöä kehitystoksisuudesta annoksilla, joihin liittyi maternaalista toksisuutta.

Rotilla tehdyssä embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa sikiöpaino pieneni ja ulkoisten epämuodostumien sekä luuston epämuodostumien ilmaantuvuus suureni maternaalisen toksisuuden yhteydessä, kun annos oli suuri. Keskikokoisilla annoksilla sikiöihin liittyviä poikkeavuuksia ei havaittu plasma-altistuksilla (AUC), jotka olivat vähintään viisinkertaisia verrattuna ihmisten plasma-altistukseen käytettäessä suurinta ihmisille suositeltua Fintepla-annosta.

Kaneilla tehdyssä embryofetaalisessa kehitystutkimuksessa fenfluramiini vaikutti muun muassa reserptioiden lisääntymistä, joka puolestaan aiheutti implantaation jälkeisten menetysten lisääntymistä. Tätä esiintyi kaikilla annoksilla liittyen fenfluramiinin maternaaliseen toksisuuteen (painonlaskuun ja vähentyneeseen ravinnon kulutukseen). Kliinisinä lisäoireina havaittiin mustuaisten laajentumista, hengitystiheyden suurenemista ja vapinaa. Fenfluramiiniin ei liittynyt ulkoisia, viskeraalisia tai luuston epämuodostumia tai variaatioita millään annoksella. Pieneen annokseen, josta aiheutui sekä maternaalista toksisuutta että implantaation jälkeisiä menetyksiä, liittyi plasma-altistukset (AUC) kaneilla, mitkä olivat pienempiä kuin ihmisten plasma-altistukset käytettäessä suurinta ihmisille suositeltua Fintepla-annosta.

Fenfluramiini ja norfenfluramiini läpäisivät istukan rotilla ja kaneilla tehdyissä embryofetaalisissa kehitystutkimuksissa. Rottasikiöillä plasma-altistusten pitoisuudet olivat suuremmat kuin emoilla, kun taas kaneilla plasma-altistusten pitoisuudet olivat vertailukelpoiset emojen ja sikiöiden välillä. Ihmissikiöihin kohdistuvia vaikutuksia ei kuitenkaan tunneta.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalisessa tutkimuksessa maternaaliseen toksisuuteen liittyi kuolleena syntyneiden poikasten määrän kasvaminen suurta annosta käytettäessä. Keskikokoisella annoksella F<sub>0</sub>- ja F<sub>1</sub>-sukupolvissa ei havaittu haittavaikutuksia plasma-altistuksilla (AUC), jotka olivat viisinkertaisia verrattuna ihmisten plasma-altistukseen käytettäessä suurinta ihmisille suositeltua Fintepla-annosta. Ensimmäisessä jälkeläispolvessa ei havaittu mitään vaikutusta yleiseen lisääntymistoimintaan.

Fenfluramiinilla ei ollut vaikutusta urosrottien lisääntymistoimintaan rotilla tehdyssä hedelmällisyyden ja alkion varhaiskehityksen tutkimuksessa. Naarailla havaittiin hedelmällisyysindeksin pienenemistä, jonka katsottiin liittyvän naaraisiin kohdistuviin vaikutuksiin (hedelmällisyysindeksi määritettiin tiineyteen johtavien parittelujen osuutena kaikista paritteluista). Havaittuja vaikutuksia olivat pienempi keltarauhasten määrä, merkittävästi pienempi implantaatiopaikkojen määrä sekä suurempi implantaatiota edeltävien ja sen jälkeen tapahtuvien menetysten suhteellinen osuus. Hedelmällisyysindeksi pieneni annoksilla, jotka olivat maternaalisesti toksisia. Pieni annos, jolla ei ollut vaikutusta hedelmällisyysindeksiin, oli yhteydessä plasma-altistuksiin (AUC), jotka vastasivat suunnilleen ihmisten plasma-altistuksia käytettäessä suurinta ihmisille suositeltua Fintepla-annosta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumetyyliiparahydroksibentsoaatti (E215)  
Natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219)  
Sukraloosi (E955)  
Hydroksietyyliselluloosa (E1525)  
Mononatriumfosfaatti (E339)  
Dinatriumfosfaatti (E339)  
Kirsikka-aromijauhe:  
Arabikumi (E414)  
Glukoosi (maissi)  
Etylibentsoaatti  
Luontaiset aromivalmisteet  
Luontaiset aromiaineet  
Aromiaineet  
Maltodekstriini (maissi)  
Rikkidioksidi (E220)  
Kaliumsitraatti (E332)  
Sitruunahappomonohydraatti (E330)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Tämä lääkevalmiste on käytettävä kolmen kuukauden kuluessa pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Fintepla toimitetaan valkoisessa, suurtiheuspolyeteenistä (HDPE) valmistetussa pullossa, jossa on lapsiturvallinen, avaamattomuuden osoittava korkki. Pullo on pakattu pahvipakkaukseen, ja mukana on pientiheuspolyeteenistä (LDPE) valmistettu pulloon painettava sovitin (PIBA) sekä polypropeeni (PP) -oraaliruiskuja. Lääkäri määrää annos on annettava pakkaukseen sisältyvällä oraaliruiskulla.

##### Pakkauskoot:

Pullo, joka sisältää 60 ml oraaliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml) ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).

Pullo, joka sisältää 120 ml oraaliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).

Pullo, joka sisältää 250 ml oraaliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).

Pullo, joka sisältää 360 ml oraaliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

##### Pullosovittimen asentaminen:

Pullosovitin on painettava pulloon, kun pullo avataan ensimmäisen kerran.

Pese ja kuivaa kätesi.

Poista pullosovitin pakkauksesta.

Aseta pullo tasaiselle, tukevalle pinnalle.

Avaa pullo.

Pidä pullosta kiinni tukevasti.

Aseta pullosovitin pullon avoimen yläosan kohdalle.

Paina pullosovitin pulloon kämmenelläsi.

Pullosovittimen on oltava samassa tasossa pullon yläreunan kanssa.

Jätä pullosovitin paikalleen lääkkeen ottamisen jälkeen.

Pullon korkin voi kiertää pulloon sovittimen ollessa paikallaan.

##### Ruiskun puhdistaminen:

Irrota mäntä ruiskusta, jotta voit huuhdella molemmat osat.

Huuhtelee oraaliruisku puhtaalla vedellä ja anna sen kuivua jokaisen käyttökerran jälkeen.

Huuhtelee ruiskun sisäpuoli ja mäntä.

Ruiskun ja männän voi puhdistaa astianpesukoneessa.

Ruiskun voi puhdistaa vetämällä siihen puhdasta vettä ja tyhjentämällä ruiskun männän avulla. Tämän voi toistaa muutaman kerran.

Ruiskun ja männän on oltava täysin kuivat ennen seuraavaa käyttökertaa.

##### Syöttöletkut



Fintepla-oraaliliuos on yhteensopiva useimpien enteraalisten syöttöletkujen kanssa.  
Huuhtelee syöttöletku täyttämällä annosteluruisku vedellä ja huuhtelemalla letku ruiskulla. Tee tämä kolme kertaa.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Zogenix ROI Limited,  
Trinity House,  
Charleston Road,  
Ranelagh,  
Dublin 6,  
D06 C8X4  
Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. joulukuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Finteplan saattamista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa tiedotusmateriaalin ja valvotun saatavuusohjelman sisällöstä ja muodosta, myös viestintäkanavista, jakelutavoista ja muista ohjelmaan mahdollisesti liittyvistä seikoista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Fintepla tuodaan markkinoille, toteutetaan **valvottu saatavuusohjelma**. Ohjelman tarkoituksena on estää myyntiluvasta poikkeava (off label) käyttö lihavilla potilailla, koska hyöty-riskisuhteen tiedetään olevan tässä potilasryhmässä negatiivinen.

Valvottu saatavuusohjelma on toteutettava myös, jotta voidaan varmistaa, että lääkettä määräävät lääkärit ovat saaneet tiedon säännöllisen sydänseurannan tarpeesta Finteplaa käyttävillä potilailla. Seuranta on tarpeen läppävian ja keuhkoverenpainetaudin mahdollisen riskin vuoksi.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Fintepla tuodaan markkinoille, kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, joiden odotetaan määräävän tätä valmistetta, ovat tietoisia valvotusta saatavuusohjelmasta ja saavat perehdytyspaketin. Tämä paketti sisältää

- valmisteyhteenvedon
- terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua oppaan.

Tiedotusmateriaalissa, joka on suunnattu terveydenhuollon ammattilaisille (**terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas**), on käsiteltävä seuraavia riskejä:

- läppävika
- keuhkoverenpainetauti
- myyntiluvasta poikkeava (off label) käyttö painonhallintaan.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- lyhyt selostus fenfluramiinin historiallisesta taustasta ja sen poisvetämisestä markkinoilta läppävian ja keuhkoverenpainetaudin riskin vuoksi
- sen korostaminen, että nykyistä hyväksytyä käyttöaihetta on noudatettava tarkasti, minkä vuoksi saatavuutta valvotaan varmistaen, että lääkäreillä on asianmukaiset tiedot ennen lääkkeen määräämistä
- tiedote lääkäreille Finteplan valvotun saatavuusohjelman ehdoista (jotka on hyväksytty kansallisella tasolla)
- ohjeet fenfluramiiniin liittyvän läppävian ja keuhkoverenpainetaudin havaitsemista, seuranta ja/tai asianmukaista hoitoa varten
- kehoitus neuvoa potilaita tai heitä hoitavia henkilöitä liittymään fenfluramiinirekisteriin, jotta voidaan kerätä pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja.

Potilaille ja/tai heitä hoitaville henkilöille tarkoitettussa tiedotusmateriaalissa on käsiteltävä seuraavia riskejä:

- läppävika
- keuhkoverenpainetauti.

**Potilaalle tai häntä hoitavalle henkilölle tarkoitettun oppaan** on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- tietoa säännöllisen sydänseurannan (kaikukuvausten) tärkeydestä
- tietoa fenfluramiiniin liittyvän läppävian ja keuhkoverenpainetaudin havaitsemisesta ja asianmukaisesta hoidosta
- kehoitus liittyä fenfluramiinirekisteriin, jotta voidaan kerätä pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
<b>Pitkäaikaisturvallisuutta koskeva Fintepla-rekisteri</b> Myyntiluvan haltijan on toteutettava seurantarekisteri, jotta saadaan tietoa fenfluramiinin pitkäaikaisturvallisuudesta tavanomaisessa hoitokäytännössä. Siinä keskitytään luonnehtimaan ja kvantifioimaan merkittäviä potentiaalisia riskejä, läppävikaa ja keuhkoverenpainetautia (ensisijainen tavoite) sekä kasvun hidastumista (toissijainen tavoite). Lisäksi tiedot kaikukardiografisen seurannan tiheydestä auttavat arvioimaan, miten tehokkaita riskien minimointikeinot ovat.	Loppuraportti: lokakuu 2031

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fintepla 2,2 mg/ml oraaliliuos  
fenfluramiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 2,2 mg fenfluramiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:  
E215, E219  
Kirsikka-aromi (glukoosi, E220)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Oraaliliuos**

60 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
120 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
250 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
360 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.



Pullon ensimmäisen avaamisen päivämäärä: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Zogenix ROI Limited  
Trinity House  
Charleston Road  
Ranelagh  
Dublin 6  
D06 C8X4  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/0/00/000/001 60 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/002 120 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/003 250 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/004 360 ml oraaliliuos

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fintepla

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Pullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Fintepla 2,2 mg/ml oraaliliuos  
fenfluramiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää 2,2 mg fenfluramiinia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:  
E215, E219  
Kirsikka-aromi (glukoosi, E220)

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos

60 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
120 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
250 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua  
360 ml:n pullo, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua ja kaksi 6 ml:n oraaliruiskua

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Pullon ensimmäisen avaamisen päivämäärä: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Zogenix ROI Limited  
Trinity House  
Charleston Road  
Ranelagh  
Dublin 6  
D06 C8X4  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/0/00/000/001 60 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/002 120 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/003 250 ml oraaliliuos  
EU/0/00/000/004 360 ml oraaliliuos

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Fintepla

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Fintepla 2,2 mg/ml oraaliliuos** fenfluramiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai lapsellasi.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Fintepla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Fintepla-valmistetta
3. Miten Fintepla-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Fintepla-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Fintepla on ja mihin sitä käytetään**

Finteplan vaikuttava aine on fenfluramiini.

Finteplaa käytetään kohtauksien hoitoon vähintään 2-vuotiailla potilailla, jotka sairastavat Dravet'n oireyhtymäksi kutsuttua epilepsiatyyppeä. Tämä valmiste voi auttaa vähentämään kohtausten määrää ja vakavuutta.

Finteplan vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Sen uskotaan kuitenkin lisäävän serotoniini-nimisen luonnollisen aineen aktiivisuutta aivoissa, mikä saattaa vähentää kohtauksia.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Fintepla-valmistetta**

**Älä ota Fintepla-valmistetta**

- jos olet tai lapsesi on allerginen fenfluramiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla tai lapsellasi on sydänongelma, kuten läppävika tai keuhkoverenpainetauti (suuri paine keuhkojen valtimoissa)
- olet käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt MAO:n estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä viimeisten kahden viikon aikana.

Älä ota Finteplaa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Finteplan ottamista.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Finteplaa

- jos sinulla tai lapsellasi on glaukooma

- jos sinulla tai lapsellasi on ollut itsensä vahingoittamiseen tai tappamiseen liittyviä ajatuksia
- jos sinä käytät tai lapsesi käyttää syproheptadiini-nimistä lääkettä, jota käytetään allergian hoitoon tai ruokahalun parantamiseen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen Finteplan ottamista.

### **Testit ja tarkastukset**

Ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa Finteplan käytön, lääkärin on tarkistettava sydämen tila tekemällä sydämen kaikukuvaus. Lääkäri tarkistaa, että sydämen läpät toimivat asianmukaisesti ja ettei sydämen ja keuhkojen välisessä valtimossa ole liian suuri paine. Kun olet aloittanut tai lapsesi on aloittanut Finteplan käytön, sinulle tai lapsellesi tehdään sydämen kaikukuvaus kuuden kuukauden välein ensimmäisten kahden vuoden aikana ja sen jälkeen kerran vuodessa. Jos Fintepla-hoito lopetetaan, sinulle tai lapsellesi täytyy tehdä sydämen kaikukuvaus kuuden kuukauden kuluttua viimeisen annoksen ottamisesta.

Lääkärin on myös tarkistettava painosi ennen hoitoa ja hoidon aikana, koska Fintepla voi aiheuttaa painonlaskua.

### **Serotoniinioireyhtymä**

Ennen Finteplan ottamista kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät tai lapsesi käyttää lääkkeitä, jotka voivat suurentaa aivojen serotoniinipitoisuutta. Tämä johtuu siitä, että näiden lääkkeiden ja Finteplan ottaminen voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän, joka on hengenvaarallinen tila. Serotoniinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä ovat esimerkiksi seuraavat:

- triptaanit (esimerkiksi sumatriptaani) – käytetään migreenin hoitoon
- MAO-estäjälääkkeet – käytetään masennukseen
- SSRI- ja SNRI-lääkkeet – käytetään masennuksen ja ahdistuksen hoitoon.

Tarkkaile, ilmeneekö serotoniinioireyhtymän merkkejä, joita ovat:

- levottomuus, olemattomien asioiden näkeminen (aistiharhat) tai pyörtyminen
- sydän- ja verenkierto-ongelmat, kuten nopea sydämensyke, verenpaineen heilahtelu, kehon korkea lämpötila, hikoilu
- lihasten nytkähtely ja koordinaatiohäiriöt
- pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

### **Muut lääkevalmisteet ja Fintepla**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Fintepla voi aiheuttaa muutoksia tiettyjen muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös tietyt muut lääkkeet voivat aiheuttaa muutoksia Finteplan vaikutustapaan.

Fintepla voi aiheuttaa sinulle tai lapsellesi uneliaisuutta. Sinun tai lapsesi uneliaisuus voi vielä voimistua, jos otat tai lapsesi ottaa samanaikaisesti Finteplan kanssa muita lääkkeitä, esimerkiksi masennuslääkkeitä, tai alkoholia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää

- stiripentolia, joka on epilepsialääke, koska saattaa olla tarpeen pienentää Fintepla-annosta
- triptaaneja, MAO-estäjiä, SNRI- tai SSRI-lääkkeitä – ks. edellä olevaa Serotoniinioireyhtymä-kohtaa
- karbamatsepiinia, primidonia, rifampisiinia, fenobarbitaalia tai muita barbituraatteja, fenytoiinia tai efavirensia, koska saattaa olla tarpeen suurentaa Fintepla-annosta.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa myös, jos tupakoit tai lapsesi tupakoi, koska saattaa olla tarpeen suurentaa Fintepla-annosta.

### **Raskaus ja imetys**

Jos sinä olet tai lapsesi on raskaana, jos epäilet itsesi tai lapsesi olevan raskaana tai jos suunnittelet tai lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista tai jos imetät tai lapsesi imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Keskustele lääkärin kanssa ajamisesta, koneiden käyttämisestä tai siitä, jos harrastat tai lapsesi harrastaa esimerkiksi pyöräilyä tai muita urheilulajeja, koska sinä saatat tai lapsesi saattaa kokea uneliaisuutta tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

### **Fintepla sisältää natriumetyyli-p-hydroksibentsoattia (E215) ja natriummetyyli-p-hydroksibentsoattia (E219).**

Ne saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

### **Fintepla sisältää rikkidioksidia (E220).**

Se saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa yliherkkyysoireita ja bronkospasmia.

### **Fintepla sisältää glukoosia.**

Se voi olla haitallista hampaille.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **Fintepla sisältää natriumia.**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 12 millilitraa kohden, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Finteplaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet näiltä henkilöiltä, jos olet epävarma.

### **Miten paljon tätä lääkettä otetaan?**

- Sinulle kerrotaan, kuinka monta millilitraa sinun on otettava kutakin annosta varten.
- Ota lääke kahdesti päivässä.
- Lääkäri aloittaa hoitosi tai lapsesi hoidon pienellä annoksella. Sen jälkeen annosta voidaan suurentaa vähitellen sen mukaan, kuinka hyvin lääke vaikuttaa ja miten se vaikuttaa sinuun tai lapsesi.
- Suurin sallittu määrä on 6 ml kahdesti päivässä.
- Jos käytät stiripentolia, suurin sallittu määrä on 4 ml kahdesti päivässä.
- Älä ota enempää kuin lääkärin määräämä annos, koska muutoin seurauksena voi olla vakavia haittavaikutuksia.

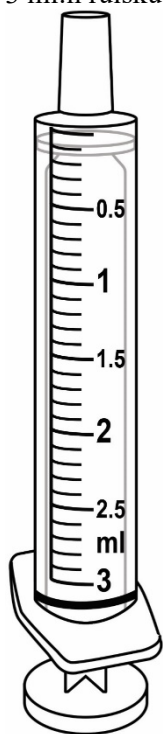
### **Lääkkeen ottaminen**

- Ota tämä lääke suun kautta.
- Ota lääke joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.
- Fintepla-oraaliliuos on yhteensopiva ketogeenisen ruokavalion kanssa.
- Lääke on nestemäinen. Mittaa annos lääkkeen mukana toimitetuilla oraaliiruiskuilla siten kuin jäljempänä on neuvottu.
- Käytä vihreää 3 ml:n ruiskua, jos annos on enintään 3,0 ml.
- Käytä violettiä 6 ml:n ruiskua, jos annos on 3,2–6,0 ml.
- Fintepla-oraaliliuos on yhteensopiva useimpien enteraalisten syöttöletkujen kanssa.

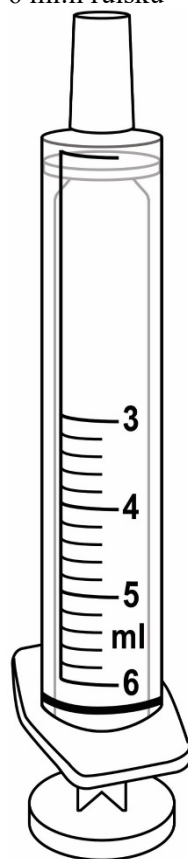


- Huuhtele syöttöletku täyttämällä annosteluruisku vedellä ja huuhtelemalla sitten letku. Tee tämä kolme kertaa.

3 ml:n ruisku – vihreä



6 ml:n ruisku – violetti



**1**

Kirjoita pakkaukseen päivämäärä, jolloin avasit pullon ensimmäisen kerran. Pullosovitin on kiinnitettävä paikalleen, kun pullo avataan ensimmäisen kerran. Sovittimen kiinnittäminen on neuvottu seuraavissa ohjeissa.

*Pullosovittimen asentaminen:*

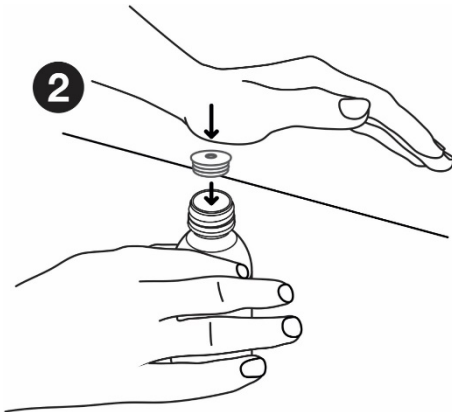
Pullosovitin on painettava pulloon, kun pullo avataan ensimmäisen kerran.

Pese ja kuivaa kätesi.

Poista pullosovitin pakkauksestaan.

Aseta pullo tasaiselle, tukevalle pinnalle.

Avaa pullo.

**2**

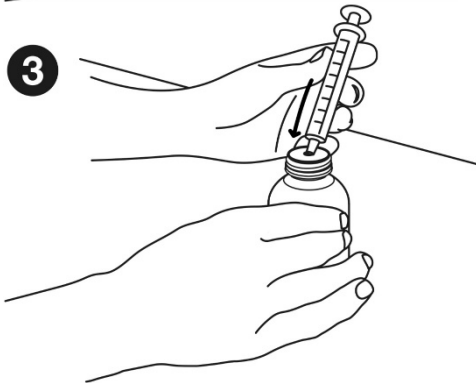
Pidä pullosta kiinni tukevasti.

Aseta pullosovitin pullon avoimen yläosan kohdalle.

Paina pullosovittinta pulloon kämmenelläsi, kunnes sovitin on samassa tasossa pullon yläosan kanssa.

Jätä pullosovitin paikalleen lääkkeen ottamisen jälkeen.

Kierrä pullon korkki pulloon sovittimen ollessa paikallaan.

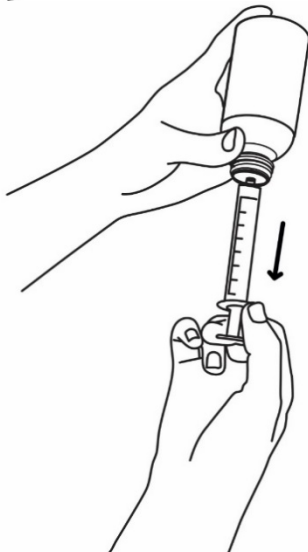
**3**

*Lääkkeen ottaminen:*

Varmista ennen annoksen mittaamista, että oraaliruiskun mäntä on painettu kokonaan alas.

Pidä tukevasti kiinni lääkepullosta, joka on kovalla ja tasaisella pinnalla.

Työnnä oraaliruiskun kärkeä pullosovittimeen, kunnes se ei enää mene syvemmälle.

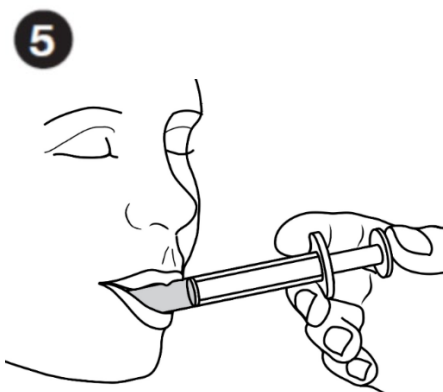
**4**

Pidä oraaliruisku ja pullo yhdessä, ja käännä ne ylösalaisin.

Vedä ruiskuun oikea annos vetämällä mäntää hitaasti.

Pidä oraaliruisku ja pullo yhdessä, ja käännä ne ympäri.

Pidä tukevasti kiinni pullosta samalla, kun vedät oraaliruiskun varovasti pois pullosovittimesta.

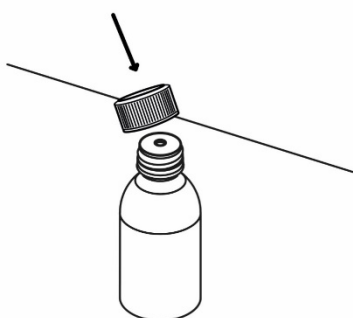


Aseta oraaliruiskun kärki potilaan posken sisäpuolta vasten.

Paina mäntää varovasti, kunnes se on painettu kokonaan alas. Ruiskun kärkeen jää pieni määrä lääkevalmistetta. Tämä on normaalia.

Älä ruiskuta lääkettä nielun takaosaan, koska tällainen antotapa saattaa aiheuttaa tukehtumisen.

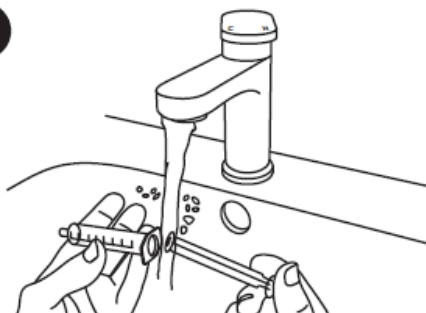
6



Aseta korkki takaisin pullon päälle ja kierrä se ääriasentoonsa.

Jätä sovitin aina paikalleen pulloon.

7



*Ruiskun puhdistaminen:*

Huuhtelee oraaliruisku puhtaalla vedellä ja anna sen ilmakeivua jokaisen käyttökerran jälkeen.

Huuhtelee ruiskun sisäpuoli ja mäntä.

Ruiskun voi puhdistaa vetämällä siihen puhdasta vettä ja tyhjentämällä ruiskun männän avulla. Tämän voi toistaa muutaman kerran.

Männän voi irrottaa ruiskusta kummankin osan huuhtelua varten.

Ruiskun ja männän voi puhdistaa turvallisesti astianpesukoneessa.

Ruiskun ja männän on oltava täysin kuivat ennen seuraavaa käyttökertaa.

### **Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Finteplaa kuin sinun tai lapsesi pitäisi**

Kerro lääkärille tai mene sairaalaan välittömästi. Ota lääkepullo mukaasi. Seuraavia vaikutuksia saattaa ilmetä: levottomuus, uneliaisuus tai sekavuus, punoitus tai kuumoitus, vilunväristykset ja hikoilu.

### **Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa Finteplaa**

- Ota annos heti, kun muistat. Jos on kuitenkin jo lähes seuraavan annoksen ottoaika, jätä unohtunut annos väliin.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

### **Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Finteplan oton**

Älä lopeta Finteplan käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. Jos lääkäri päättää, että tämän lääkkeen käyttö lopetetaan, hän pyytää sinua tai lastasi pienentämään päivittäistä määrää vähitellen. Annoksen hitaalla pienentämisellä vähennetään kohtauksen ja epileptisen sarjakohtauksen (status epilepticuksen) riskiä.

Kuuden kuukauden kuluttua viimeisen Fintepla-annoksen jälkeen sinulle tai lapsellesi on tehtävä sydämen kaikukuvaus.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset:** voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- kaatuminen
- ripuli
- oksentaminen
- painonlasku
- ummetus
- ruokahaluttomuus
- korkea lämpö
- matala verensokeri
- epänormaali sydämen kaikukuva
- väsymyksen, uneliaisuuden tai heikkouden tunne
- rintakehän tulehdus ja bronkiitti
- kämmenten, käsien ja jalkojen vapina
- pitkäkestoiset kohtaukset (status epilepticus).

**Yleiset:** voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- ärtyisyys
- korvatulehdus
- epätavallinen käyttäytyminen.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Finteplan säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
- Käytettävä kolmen kuukauden kuluessa pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.
- Pese ruisku jokaisen käyttökerran jälkeen.
- Jos ruisku katoaa tai vaurioituu tai jos et pysty lukemaan ruiskussa olevia annosmerkkejä, käytä toista pakkauksessa olevaa oraaliruiskua tai ota yhteys apteekkiin.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

#### 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **Mitä Fintepla sisältää**

Vaikuttava aine on fenfluramiini. Yksi millilitra sisältää 2,2 mg fenfluramiinia.

Muut aineet ovat:

- natriumetyyliparahydroksibentsoaatti (E215)
- natriummetyyliiparahydroksibentsoaatti (E219)
- sukraloosi (E955)
- hydroksietyyliselluloosa (E1525)
- mononatriumfosfaatti (E339)
- dinatriumfosfaatti (E339)
- kirsikka-aromijauhe:
  - arabikumi (E414)
  - glukoosi (maissi)
  - etyylibentsoaatti
  - luontaiset aromivalmisteet
  - luontaiset aromiaineet
  - aromiaineet
  - maltodekstriini (maissi)
  - rikkidioksidi (E220)
- kaliumsitraatti (E332)
- sitruunahappomonohydraatti (E330)
- injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Fintepla oraaliliuos on kirkas, väritön, kirsikan makuinen ja hieman viskoosi neste.
- Liuos on saatavilla valkoisessa pullossa, jossa on lapsiturvallinen, avaamattomuuden osoittava korkki.
- Pakkauskoot ja pakkauksen sisältö:
  - Pullo, joka sisältää 60 ml oraaliliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).
  - Pullo, joka sisältää 120 ml oraaliliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).
  - Pullo, joka sisältää 250 ml oraaliliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).
  - Pullo, joka sisältää 360 ml oraaliliuosta, pullosovitin, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua (asteikkoväli 0,1 ml), ja kaksi 6 ml:n ruiskua (asteikkoväli 0,2 ml).
- Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä joka maassa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Myyntiluvan haltija:  
Zogenix ROI Limited,  
Trinity House,  
Charleston Road,  
Ranelagh,  
Dublin 6,  
D06 C8X4,  
Irlanti

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.