

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Fintepla 2,2 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 2,2 mg af fenflúramíni (sem fenflúramín hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Glúkósi (maís): 0,627 mg/ml

Natríumetýl-p-hýdroxýbensóat (E215): 0,23 mg/ml

Natríummetýl-p-hýdroxýbensóat (E219): 2,3 mg/ml

Brennisteinsdíoxíð (E220): 0,000009 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær, litlaus, örllítið seigfljótandi lausn, með sýrustig 5.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fintepla er ætlað til meðferðar við flogum í tengslum við Dravet heilkenni og Lennox-Gastaut heilkenni sem viðbótarmeðferð við önnur flogaveikilyf fyrir sjúklinga 2 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð flogaveiki skal hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Fintepla er ávísað og afgreitt samkvæmt áætlun um stýrt aðgengi Fintepla (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Börn (2 ára og eldri) og fullorðnir

Tafla 1. Ráðlagðir skammtar við Dravet heilkenni

	<u>án</u> stiripentóls	<u>með</u> stiripentóli
Upphafsskammtur – fyrsta vika	0,1 mg/kg tekið tvisvar daglega (0,2 mg/kg/dag)	

Dagur 7 – önnur vika*	0,2 mg/kg tvisvar daglega (0,4 mg/kg/dag)	Viðhaldsskammtur 0,2 mg/kg tvisvar daglega (0,4 mg/kg/dag)
Dagur 14 – frekari títrun eins og við á*	0,35 mg/kg tvisvar daglega (0,7 mg/kg/dag)	Á ekki við
Hámarksráðlagður skammtur	26 mg (13 mg tvisvar daglega þ.e. 6,0 ml tvisvar daglega)	17 mg (8,6 mg tvisvar daglega þ.e. 4,0 ml tvisvar daglega)

* Fyrir sjúklinga sem þola fenflúramín og þarfnast frekari minnkunar á flogum. Fyrir sjúklinga sem þurfa hraðari títrun má auka skammtinn á 4 daga fresti.

Ef útreiknaður skammtur er 3,0 ml eða minna, skal nota 3 ml grænu áletruðu sprautuna.
Ef útreiknaður skammtur er meira en 3,0 ml, skal nota 6 ml fjólubláu áletruðu sprautuna.
Útreiknaðan skammt skal afrúnna upp að næsta mælistriki á kvarðanum.

Tafla 2. Ráðlagðir skammtar við Lennox-Gastaut heilkenni

Upphafsskammtur – fyrsta vika	0,1 mg/kg tekið tvisvar daglega (0,2 mg/kg/dag)
Dagur 7 – önnur vika**	0,2 mg/kg tvisvar daglega (0,4 mg/kg/dag)
Dagur 14 – viðhaldsskammtur**	0,35 mg/kg tvisvar daglega (0,7 mg/kg/dag)
Ráðlagður hámarksskammtur	26 mg (13 mg tvisvar daglega þ.e. 6,0 ml tvisvar daglega)

** Skammtinn skal auka eins og þol leyfir að ráðlögðum viðhaldsskammti (þ.e. degi 14).

Ef útreiknaður skammtur er 3,0 ml eða minna skal nota 3 ml sprautuna með grænu áletruninni.
Ef útreiknaður skammtur er meira en 3,0 ml skal nota 6 ml sprautuna með fjólubláu áletruninni.
Útreiknaðan skammt skal námunda upp að næsta mælistriki á kvarðanum.

Meðferð hætt

Þegar meðferð er hætt skal minnka skammtinn smám saman. Eins og við á um öll flogaveikilyf, skal forðast að hætta meðferð skyndilega ef mögulegt er til að lágmarka hættuna á aukinni tíðni floga og síflogum.

Sérstakir hópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Almennt er skammtaaðlögun ekki ráðlögð þegar Fintepla er gefið sjúklingum með vægt til verulega skerta nýrnastarfsemi, hins vegar má íhuga hægari títrun. Ef tilkynnt er um aukaverkanir gæti þurft að minnka skammtinn (sjá kafla 5.2).

Fintepla hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er þekkt hvort fenflúramín eða virka umbrotsefni þess, norfenflúramín, skilist með himnuskiljun.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um þátttakendur með skerta lifrastarfsemi.

Ekki er mælt með gjöf lyfsins hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Fintepla hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Fintepla hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Fintepla er til inntöku.

Fintepla má taka með eða án matar.

Fintepla samrýmist notkun með fáanlegum magaslöngum sem notaðar eru um munn eða nef (sjá kafla 6.6).

Fintepla inniheldur mjög takmarkað magn af meltanlegum kolvetnum og samrýmist ketónamyndandi mataræði.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ósæðar- eða mítralhjartalokusjúkdómur.

Lungnaháprýstingur.

Mínna en 14 dagar liðnir frá inntöku mónóamínóxídasahemla vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ósæðar- eða míturlokusjúkdómur og lungnaháprýstingur

Vegna tilkynntra tilvika hjartalokusjúkdóma sem gætu hafa verið af völdum fenflúramíns í stórum skömmtum sem notaðir voru til meðferðar við offitu hjá fullorðnum, verður að hafa eftirlit með hjarta með hjartaómskoðun. Sjúklingar með hjartalokusjúkdóm eða lungnaháprýsting voru útilokaðir frá klínísku samanburðarrannsóknunum á fenflúramíni til meðferðar við Dravet heilkenni og Lennox-Gastaut heilkenni. Engir hjartalokusjúkdómar komu fram í þessum rannsóknum.

Áður en meðferð er hafin verða sjúklingar að undirgangast hjartaómskoðun til að upplýsingar um grunnástand fáist áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.3) og útiloka undirliggjandi hjartalokusjúkdóma og lungnaháprýsting.

Framkvæma skal hjartaómskoðun á 6 mánaða fresti fyrstu 2 árin og árlega eftir það. Ef hjartaómskoðun sýnir sjúklegar breytingar á hjartalokum skal íhuga að framkvæma aðra hjartaómskoðun fyrr en ella, til þess að meta hvort óeðlilegt ástand sé enn til staðar. Ef sjúklegar breytingar koma fram við hjartaómskoðun er mælt með ávinnings-/áhættumati af hálfu ávísandi læknis, umönnunaraðila og hjartasérfræðings, á því hvort halda eigi meðferð áfram.

Ef meðferð er hætt vegna hjartalokusjúkdóms í ósæðarloku eða míturloku, skal veita viðeigandi eftirlit og eftirfylgni í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð hjartalokusjúkdóms í ósæðarloku eða míturloku.

Við fyrri notkun í stórum skömmtum til meðferðar við offitu hjá fullorðnum var tilkynnt um lungnaháprýsting tengdum fenflúramíni. Lungnaháprýstingur kom ekki fram í klínísku rannsóknunum en vegna þess hve tíðni sjúkdómsins er lág, er reynslan úr klínísku rannsóknunum á fenflúramíni ófullnægjandi til að meta hvort fenflúramín eykur hættuna á lungnaháprýstingi hjá sjúklingum með Dravet heilkenni og Lennox-Gastaut heilkenni.

Ef niðurstöður hjartaómskoðunar benda til lungnaháprýstings skal gera aðra hjartaómskoðun eins fljótt og auðið er innan 3 mánaða til þess að staðfesta þessar niðurstöður. Ef staðfestar niðurstöður

hjartaómskoðunarinnar benda til þess að auknar líkur séu á lungnaháþrýstingi, þ.e. „miðlungsmiklar líkur“ samkvæmt skilgreiningu sem fram kemur í leiðbeiningum Evrópska hjartasjúkdómafélagsins (European Society of Cardiology (ESC)) og Félags evrópskra lungnalækna (European Respiratory Society (ERS)) 2015, á það að leiða til ávinnings-/áhættumats af hálfu ávísandi læknis, umönnunaraðila og hjartasérfræðings á því hvort halda eigi meðferð áfram. Ef niðurstöður hjartaómskoðunar, eftir staðfestingu, benda til þess að miklar líkur séu á lungnaháþrýstingi samkvæmt skilgreiningu sem fram kemur í leiðbeiningum ESC og ERS 2015, er mælt með því að meðferð með fenflúramíni sé hætt.

Minnkuð matarlyst og þyngdartap

Fenflúramín getur valdið minnkaðri matarlyst og þyngdartapi (sjá kafla 4.8). Samanlögð áhrif til minnkunar matarlystar geta komið fyrir þegar fenflúramín er gefið í samsettri meðferð með öðrum flogaveikilyfjum, t.d. stiripentóli. Þyngdartapið virðist vera skammtaháð. Flestir þátttakendur þyngdust aftur með tímanum þegar þeir héldu áfram á meðferð. Hafa skal eftirlit með þyngd sjúklings. Gera skal ávinnings-/áhættumat hjá sjúklingum sem eru með sögu um lysterstol eða lotugræðgi, áður en meðferð með fenflúramíni er hafin.

Áætlun um stýrt aðgengi að Fintepla

Áætlun um stýrt aðgengi hefur verið komið á laggirnar til að 1) koma í veg fyrir notkun utan ábendinga, til þyngdarstjórnunar, hjá sjúklingum með offitu og 2) staðfesta að læknar sem ávísa lyfinu hafi verið upplýstir um nauðsyn reglulegs eftirlits með hjarta hjá sjúklingum sem nota Fintepla.

Svefnhöfgi

Fenflúramín getur valdið svefnhöfga.

Önnur efni sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi, geta aukið svefnhöfgaáhrif fenflúramíns (sjá kafla 4.5 og 4.7).

Sjálfsvígshögðun og sjálfsvígshugsanir

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshögðun og sjálfsvígshugsanir hjá sjúklingum á meðferð með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Safngreining á slembiröðuðum samburðarrannsóknnum með lyfleysu á flogaveikilyfjum, sem ekki tóku til fenflúramíns, hafa sýnt lítillaga aukna sjálfsvígshögðun og sjálfsvígshugsanir. Verkunarháttur þessarar áhættu er ekki þekktur og þær upplýsingar sem liggja fyrir útiloka ekki möguleika á aukinni hættu af völdum fenflúramíns. Ráðleggja skal sjúklingum og umönnunaraðilum sjúklinga að leita ráða hjá lækni ef einhver einkenni um sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir koma fram.

Serótónínheilkenni

Eins og við á um önnur serótónvirk lyf getur serótónínheilkenni, sem getur verið lífhættulegt ástand, komið fyrir við meðferð með fenflúramíni, sérstaklega við samhliða meðferð með öðrum serótónvirkum lyfjum (þ.m.t. sértækum serótónín endurupptökuhæmlum, sértækum serótónín og noradrenalín endurupptökuhæmlum, þríhringlaga geðdeyfðarlyfjum og triptan-lyfjum), lyfjum sem skerða umbrot serótóníns svo sem mónóamínóoxídasahæmlum og geðrofslyfjum sem geta haft áhrif á serótónvirkni taugaboðakerfin (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Einkenni serótónínheilkennis geta m.a. verið breytingar á andlegu ástandi (t.d. æsingur, ofskynjanir, dá), óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðtaktur, óstöðugur blóðþrýstingur, ofurhiti), afbrigðileg taugavöðvaböð (t.d. ofurviðbrögð, samhæfingarleysi), og/eða einkenni frá meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst, niðurgangur).

Ef samhliða meðferð með fenflúramíni og öðrum serótónvirkum lyfjum sem geta haft áhrif á serótónvirk kerfi er klínískt réttlætunleg, er mælt með nánu eftirliti með sjúklingnum, sérstaklega við upphaf meðferðar og þegar skammtar eru auknir.

Aukin tíðni floga

Eins og við á um önnur flogaveikilyf getur orðið klínískt mikilvæg aukning á tíðni floga meðan á meðferð með fenflúramíni stendur, sem gæti þarfnast aðlögunar skammtsins af fenflúramíni og/eða samhliða flogaveikilyfjum, eða þess að stöðva þyrfti meðferð með fenflúramíni ef ávinnings-/áhættuhlutfallið er neikvætt.

Cýpróheptadín

Cýpróheptadín er öflugur serótónín viðtakablokki og getur þess vegna minnkað verkun fenflúramíns. Ef cýpróheptadín er bætt við meðferð með fenflúramíni skal hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til versunar floga. Ef meðferð með fenflúramíni er hafin hjá sjúklingi sem er að taka cýpróheptadín getur verkun fenflúramíns verið minnkuð.

Gláka

Fenflúramín getur valdið ljósopsvíkkun og getur hrint af stað þrönghornsgláku. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum sem fá skyndilega skerta sjónskerpu. Íhuga skal að hætta meðferð ef um augnverk er að ræða og önnur orsök finnst ekki.

Áhrif CYP1A2 og CYP2B6 virkja

Samhliða gjöf öflugra CYP1A2 virkja eða CYP2B6 virkja mun minnka plasmabættni fenflúramíns, sem getur minnkað verkun fenflúramíns (sjá kafla 4.5). Ef gjöf öflugs CYP1A2 eða CYP2B5 virkja samhliða fenflúramíni er talin nauðsynleg skal fylgjast með sjúklingnum m.t.t. minnkaðrar verkunar og íhuga skal að auka skammt fenflúramíns, en ekki skal fara yfir tvöfaldan hámarksskammt á dag (52 mg/dag) (sjá kafla 4.2). Ef gjöf öflugs CYP1A2 eða CYP2B6 virkja er hætt meðan á viðhaldsmeðferð með fenflúramíni stendur, skal íhuga að minnka skammtinn af fenflúramíni smám saman í þann skammt sem var gefinn áður en meðferð með virkjanum var hafin (sjá kafla 4.2).

Áhrif CYP1A2 eða CYP2D6 hemla

Upphaf samhliða meðferðar með öflugum CYP1A2 eða CYP2D6 hemli getur leitt til meiri útsetningar og því ætti að fylgjast með aukaverkunum og þörf gæti verið á að minnka skammtinn hjá sumum sjúklingum.

Við gjöf staks 0,35 mg/kg skammts af fenflúramíni samhliða flúvoxamíni (öflugs CYP1A2 hemils) við jafnvægi (50 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkaði gildi AUC_{0-t} fenflúramíns um 2,1-falt hlutfall og C_{max} um 1,2-falt hlutfall, og AUC_{0-t} gildi norfenflúramíns lækkaði um 1,3-falt hlutfall og C_{max} um 1,4-falt hlutfall, samanborið við fenflúramín gefið eitt sér.

Við gjöf staks 0,35 mg/kg skammts af fenflúramíni samhliða paroxetíni (öflugs CYP2D6 hemils) við jafnvægi (30 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkaði gildi AUC_{0-t} fenflúramíns um 1,8-falt hlutfall og C_{max} um 1,1-falt hlutfall, og AUC_{0-t} gildi norfenflúramíns lækkaði um 1,2-falt hlutfall og C_{max} um 1,3-falt hlutfall, samanborið við fenflúramín gefið eitt sér.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur natríumetyl-p-hýdroxýbensóat (E215) og natríummetýl-p-hýdroxýbensóat (E219) sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Það inniheldur einnig brennisteinsdíoxíð (E220) sem getur í undantekningartilvikum valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

Sjúklingar með glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum daglegum hámarksskammti sem er 12 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur glúkósa sem getur skemmt tennur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir

Lyfhrifamilliverkanir við önnur lyf sem bæla miðtaugakerfið auka hættuna á aukinni bælingu á miðtaugakerfinu. Dæmi um slík bælandi lyf eru önnur serótónvirk lyf (þ.m.t. sértækir serótónín endurupptökuhemlar, sértækir serótónín og noradrenalín endurupptökuhemlar, þríhringlaga geðdeyfðarlyf og triptan-lyf), lyf sem skerða umbrot serótóníns svo sem mónóamínóxídasahemlar og geðrofslyf sem geta haft áhrif á serótónvirku taugaboðakerfin (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Lyfjahvarfamilliverkanir

Klínískar rannsóknir

Áhrif stiripentóls við jafnvægi ásamt klóbazami og/eða valpróati á fenflúramín

Við jafnvægi í 3. stigs rannsóknunum leiddi gjöf fenflúramíns 0,2 mg/kg tvisvar á sólarhring (0,4 mg/kg/sólarhring), að hámarki 17 mg/sólarhring samhliða staðlaðri flogaveikilyfjameðferð með stiripentóli ásamt klóbazami og/eða valpróati, til 130% hækkunar á AUC₀₋₂₄ fyrir fenflúramín og 60% lækkunar á AUC₀₋₂₄ fyrir norfenflúramín samanborið við 0,35 mg/kg tvisvar á sólarhring (0,7 mg/kg/sólarhring), að hámarki 26 mg/sólarhring, af fenflúramíni án stiripentóls (sjá kafla 4.2).

Áhrif kannabidíóls við jafnvægi á fenflúramín

Samhliða gjöf staks 0,35 mg/kg skammts af fenflúramíni og endurtekinna skammta af kannabidíóli jók AUC_{0-INF} fyrir fenflúramín um 59% og C_{max} um 10%, og minnkaði AUC_{0-INF} fyrir norfenflúramín um 22% og C_{max} um 33%, samanborið við fenflúramín gefið eitt sér. Samhliða gjöf staks 0,35 mg/kg skammts af fenflúramíni og endurtekinna skammta af kannabidíóli hafði ekki áhrif á lyfjahvörf kannabidíóls, samanborið við kannabidíól eitt sér. Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg þegar fenflúramín er gefið samhliða kannabínóli.

Áhrif rífampisíns (öflugs virkja fyrir CYP3A og 2C19 og miðlungsöflugs virkja fyrir CYP1A2, 2B6, 2C8 og 2C9) eða öflugra CYP1A2 eða CYP2B6 virkja:

Rífampisín virkjar mörg CYP ensím sem taka þátt í umbroti fenflúramíns og norfenflúramíns. Samhliða gjöf 0,35 mg/kg stakskammts af fenflúramíni og rífampisíni við jafnvægi (600 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði AUC_{0-t} fenflúramíns um 58% og C_{max} um 40%, og minnkaði AUC_{0-t} norfenflúramíns um 50%, og jók C_{max} norfenflúramíns um 13% í samanburði við fenflúramín gefið eitt og sér. Nauðsynlegt getur verið að auka fenflúramín skammt þegar það er gefið samhliða rífampisíni eða öflugum CYP1A2 eða CYP2B6 virkja (sjá kafla 4.4).

Áhrif CYP1A2 eða CYP2D6 virkja:

Samhliða gjöf 0,35 mg/kg stakskammts af fenflúramíni og flúvoxamíni (öflugum CYP1A2 hemla) við jafnvægi (50 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók AUC_{0-t} fenflúramíns um 2,1-falt hlutfall og C_{max} um 1,2-falt hlutfall og minnkaði AUC_{0-t} norfenflúramíns um 1,3-falt hlutfall og C_{max} um 1,4-falt hlutfall í samanburði við fenflúramín, gefið eitt og sér.

Samhliða gjöf 0,35 mg/kg stakskammts af fenflúramíni og paroxetíni (öflugum CYP2D6 hemla) við jafnvægi (30 mg einu sinni á dag) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók AUC_{0-t} fenflúramíns um 2,1-

falt hlutfall og C_{max} um 1,2-falt hlutfall, og minnkaði AUC_{0-t} norfenflúramíns um 1,3-falt hlutfall og C_{max} um 1,4-falt hlutfall, í samanburði við fenflúramín gefið eitt og sér.

In vitro rannsóknir

Áhrif fenflúramíns á önnur lyf

Samhliða gjöf staks 0,7 mg/kg skammts af fenflúramíni, ásamt samsetningu af stökum skammti af stiripentanóli, klóbazami og valpróínsýru hafði ekki áhrif á lyfjahvörf stiripentóls né lyfjahvörf klóbazams eða Ndesmetýl-umbrotsefnis þess norklóbazams, né lyfjahvörf valpróínsýru, samanborið við samsetningu stiripentóls, klóbazams og valpróínsýru eingöngu.

Áhrif fenflúramíns á CYP2D6 hvarfefni

In vitro rannsóknir sýna að fenflúramín getur verið CYP2D6 hemill. Geint hefur verið frá því að þéttni desipramíns við jafnvægi aukist um það bil 2 falt við samhliða gjöf fenflúramíns. Samhliða gjöf fenflúramíns og CYP2D6 hvarfefna getur aukið plasmabéttni þeirra.

Áhrif fenflúramíns á CYP2B6 og CYP3A4 hvarfefni

In vitro rannsóknir sýna að fenflúramín getur virkjað CYP2B6 og getur virkjað CYP3A4 í þörmum. Samhliða gjöf fenflúramíns og CYP2B6 hvarfefna eða CYP3A4 hvarfefna getur minnkað plasmabéttni þeirra.

Áhrif fenflúramíns á MATE1 hvarfefni

In vitro rannsóknir sýna að norfenflúramín (helsta umbrotsefnið og sem er lyfjafræðilega virkt) gæti hamlað MATE1 við klínískt mikilvæga þéttni. Samhliða gjöf fenflúramíns og MATE1 hvarfefna getur aukið plasmabéttni þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun fenflúramíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun þegar ekki er um að ræða eiturvekanir á feður eða mæður (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Fintepla á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort fenflúramín/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að fenflúramín/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Fintepla.

Frjósemi

Engin áhrif komu fram á frjósemi hjá mönnum af völdum fenflúramíns í klínískum skömmtum allt að 104 mg/sólarhring. Engu að síður benda dýrarannsóknir til þess að Fintepla geti mögulega haft áhrif á frjósemi kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fintepla hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að það getur valdið svefnhöfga og þreytu. Ráðleggja skal sjúklingum að þeir skulu hvorki aka né stjórna vélum þar til þeir hafa fengið næga reynslu til að meta hvort lyfið hefur áhrif á getu þeirra til þess (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi fyrir Dravet heilkenni

Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar eru minnkuð matarlyst (44,2%), niðurgangur (30,8%), hiti (25,6%), þreyta (25,6%), sýking í efri öndunarvegum (20,5%), sinnuleysi (17,5%), svefnhöfgi (15,4%) og berkjubólga (11,6%).

Samantekt um öryggi fyrir Lennox-Gastaut heilkenni

Algengustu tilkynntu aukaverkanirnar eru minnkuð matarlyst (35,6%), þreyta (18,4%), svefnhöfgi (17,2%), uppköst (13,5%) og niðurgangur (12,6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynntar voru af fenflúramíni í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu eru taldar upp í töflunum hér fyrir neðan flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$) eða algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tafla 3. Aukaverkanir fyrir Dravet heilkenni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Berkjubólga Sýking í efri hluta öndunarvegum	Sýking í eyra
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál		Óeðlileg hegðun Skapstýggð
Taugakerfi	Sinnuleysi Svefnhöfgi Síflog Skjálfti	
Meltingarfæri	Hægðatregða Niðurgangur Uppköst	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti Þreyta	
Rannsóknaniðurstöður	Blóðsykurslækkun Hjartaómskoðun óeðlileg (örlítill hjartalokuleki) Þyngdartap	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Byltur	

Tafla 4. Aukaverkanir fyrir Lennox-Gastaut heilkenni

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og	Sýking í efri hluta	Berkjubólga

sníkjudýra	öndunarveggar	Inflúensa Miðeyrabólga Lungnabólga
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	
Taugakerfi	Svefnhöfgi	Flog Síflog Sinnuleysi Skjálfti
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst	Hægðatregða Ofseyting munnvatns
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkað prolaktín í blóði Þyngdartap
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Byltur

Lýsing á völdum aukaverkunum

Minnkuð matarlyst og þyngdartap

Fenflúramín getur valdið minnkaðri matarlyst og þyngdartapi. Í samanburðarrannsóknunum hjá börnum og ungmennum með Dravet heilkenni höfðu 34,4% sjúklinga sem fengu meðferð með fenflúramíni minnkaða matarlyst sem aukaverkun samanborið við 8,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og um það bil 18,9% sjúklinganna sem fengu meðferð með fenflúramínium léttust um $\geq 7\%$ frá upphafsþyngd samanborið við 2,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum á börnum og fullorðnum með Lennox-Gastaut heilkenni, fundu 35,6% sjúklinganna sem fengu meðferð með fenflúramíni fyrir minnkaðri matarlyst sem aukaverkun samanborið við 10,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu og u.þ.b. 8,0% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með fenflúramíni léttust um $\geq 7\%$ frá upphafsþyngd samanborið við 0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Minnkun á matarlyst og þyngdartap virtust vera skammtaháð. Flestir þátttakendanna þyngdust aftur með tímanum þegar þeir héldu áfram á meðferð með fenflúramíni.

Síflog og flog

Í 3. stigs klínískum rannsóknum á Dravet heilkenni fengu 2,4% sjúklinga í lyfleysuhópnum síflog og 6,6% í sameinaða fenflúramín hópnum. Í 3. stigs klínísku rannsókninni á Lennox-Gastaut heilkenni fengu 1,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu síflog og 3,4% þeirra sem fengu meðferð með fenflúramíni. Enginn hætti meðferð vegna sífloga í Dravet eða Lennox-Gastaut 3.stigs klínísku rannsóknunum.

Í samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með Dravet heilkenni var oftast tilkynnt um flog sem aukaverkun í fenflúramín hópnum en í lyfleysu hópnum eða 4,1% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með fenflúramíni samanborið við 2,3% þeirra sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu. Í rannsókninni á Lennox-Gastaut heilkenni var álíka oft tilkynnt um flog hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með fenflúramíni (6,8%) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (6,9%). Hinsvegar var oftast tilkynnt um flog sem talið var að tengdust rannsóknarlyfinu hjá sjúklingum sem fengu fenflúramín en hjá þeim sem fengu lyfleysu eða 6,3% hjá sjúklingum sem fengu fenflúramín samanborið við 1,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Meðalfjöldi daga fram að flogatilvikum í 3. stigs klínísku rannsókninni á Lennox-Gastaut heilkenni eftir að meðferð hófst var 26,3 dagar í hópnum sem fékk fenflúramín 0,2 mg/kg/sólarhring, 31,3 dagar í hópnum sem fékk fenflúramín 0,8 mg/kg/sólarhring og 31,3 dagar í lyfleysuhópnum.

Mat á öryggi hjartalokuleka með hjartaómskoðun

Hjartalokusjúkdómur og lungnaháþrýstingur voru metnir í samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opnum framhaldsrannsóknum með hjartaómskoðun hjá 341 sjúklingi með Dravet heilkenni og 263 sjúklingum með Lennox-Gastaut heilkenni. Enginn sjúklingur þróaði með sér hjartalokusjúkdóm eða lungnaháþrýsting í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu eða í opnu framhaldsrannsóknunum með meðferð í allt að 3 ár. Í tvíblindu rannsóknunum á Dravet heilkenninu var tilkynnt um örlítinn míturlokuleka hjá 17,9% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,2 mg/kg/sólarhring (n=7/39), 23,3% í hópnum sem fékk fenflúramín 0,4 mg/kg/sólarhring (n=10/43), 22,5% í hópnum sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring (n=9/40) og 9,5% í lyfleysuhópnum (n=8/84). Tilkynnt var um vægan míturlokuleka hjá 2,3% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,4 mg/kg/sólarhring (n=1/43). Tilkynnt var um örlítinn ósæðarlokuleka hjá 7,9% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring (n=3/40). Í tvíblindu rannsóknunum á Lennox-Gastaut heilkenni var tilkynnt um örlítinn míturlokuleka hjá 14,8% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,2 mg/kg/sólarhring (n=13/89), 17,6% í hópnum sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring (n=15/87), (og 22,1% í lyfleysuhópnum (n=19/87). Tilkynnt var um vægan míturlokuleka hjá 1,1% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring (n=1/87). Tilkynnt var um örlítinn ósæðarlokuleka hjá 5,6% sjúklinga í hópnum sem fékk fenflúramín 0,2/kg/sólarhring (n=5/89) og hjá 2,3% í lyfleysuhópnum (n=2/87). Einn 11 ára sjúklingur í hópnum sem fékk fenflúramín 0,2/kg/sólarhring var með vægan ósæðarlokuleka. Engin frábrigði fundust í lögum loka og við greiningarmat með hjartaómskoðum um vélinda var niðurstaðan skráð sem ekki til staðar. Örlítill og vægur míturlokuleki sem og örlítill ósæðarlokuleki teljast ekki vera meinafræðilegar niðurstöður samkvæmt skilgreiningu 2015 ESC og ERS leiðbeininganna. Þar sem tilkynnt var um örlítinn míturlokuleka eða ósæðarlokuleka voru niðurstöðurnar oft skammtíma.

Sinnuleysi, svefnhöfgi og þreyta

Í samanburðarrannsóknum hjá þátttakendum með Dravet heilkenni var mjög algengt að tilkynnt var um sinnuleysi, 13,9%, svefnhöfga, 10,7%, og þreytu/þróttleysi, 15,6%, í öllum fenflúramín hópnum. Í samanburðarrannsókn á Lennox-Gastaut heilkenni var algengt að tilkynnt væri um sinnuleysi hjá 4% þátttakenda. Tilkynningar um þreytu/þróttleysi voru mjög algengar hjá 18,8% þáttakenda og svefnhöfgi hjá 13,6%. Meirihluti aukaverkana sem tengdust sinnuleysi, svefnhöfga og þreytu/þróttleysi komu fram á fyrstu 2 vikum meðferðar með fenflúramíni og voru þær vægar eða miðlungsmiklar. Mjög sjaldgæft var að meðferð væri stöðvuð vegna sinnuleysis, svefnhöfga og þreytu/þróttleysis og í flestum tilfellum gengu þessar aukaverkanir til baka eða færðust til betri vegar við áframhaldandi meðferð. Í samanburðarrannsóknum á Dravet heilkenni hættu 0,8% þáttakenda

meðferð vegna sinnuleysis og 1,6% vegna svefnhöfða í öllum meðferðarhópum. Í Lennox-Gastaut rannsókninni hættu 1,7% þátttakenda í fenflúramín hópnum meðferð vegna svefnhöfða.

Meltingarfæri

Í 3. stigs samanburðarrannsókn á Lennox-Gastaut heilkenni hjá börnum og ungmennum fengu fleiri niðurgang (11,9%) og uppköst (10,8%) í öllum fenflúramín hópnum en hjá lyfleysuhópnum (niðurgangur 4,6% og uppköst 5,7%) yfir 14-viku títrunar- og viðhaldskammtatímabil. Meðalfjöldi daga þar til niðurgangur kom fram í fenflúramín hópnum með 0,2 mg/kg/sólarhring var 25,0 og 26,1 í hópnum sem fékk 0,8 mg/kg/sólarhring samanborið við 46,0 daga í lyfleysuhópnum en meðalfjöldi daga þar til uppköst komu fram í fenflúramín hópnum var 29,8 dagar hjá hópnum sem fékk 0,2 mg/kg/sólarhring og 29,1 dagar hjá hópnum sem fékk 0,8 mg/kg/sólarhring samanborið við 42,8 daga í lyfleysuhópnum.

Í opinni samanburðarrannsókn á Lennox-Gastaut heilkenni komu niðurgangur og hægðatregða oftast fram hjá hópnum sem fékk hærra skammta. Meðalfjöldi daga þar til niðurgangur kom fram var 215,7 dagar í hópnum sem fékk $>0 - <0,4$ mg/kg/sólarhring, 95,2 dagar í hópnum sem fékk $0,4 - <0,6$ mg/kg/sólarhring og 79,6 dagar hjá hópnum sem fékk $\geq 0,6$ mg/kg/sólarhring en meðalfjöldi daga þar til hægðatregða kom fram var 113,0 hjá hópnum sem fékk $>0 - <0,4$ mg/kg/sólarhring, 173,7 dagar hjá hópnum sem fékk $0,4 - <0,6$ mg/kg/sólarhring og 140,1 dagar hjá hópnum sem fékk $\geq 0,6$ mg/kg/sólarhring.

Öll tilkynnt tilfelli um niðurgang og hægðatregðu voru væg eða miðlungsalvarleg.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Í 3. stigs samanburðarrannsókn á Lennox-Gastaut heilkenni hjá börnum og ungmennum var greint frá fleiri sýkingum í efri hluta öndunarvegjar (7,4%) hjá öllum fenflúramín hópnum en hjá lyfleysuhópnum (3,4%) yfir 14-viku títrunar- og viðhaldskammtatímabil. Meðalfjöldi daga þar til sýking í efri öndunarvegi kom fram í fenflúramín hópnum sem fékk 0,2 mg/kg/sólarhring var 42,9 dagar og 40,8 dagar í hópnum sem fékk 0,8 mg/kg/sólarhring samanborið við 46,70 daga í lyfleysuhópnum.

Í samanburðarrannsókninni á Lennox-Gastaut heilkenni var oftast tilkynnt um sýkingar hjá virka meðferðarminum í aldurshópnum 2-6 ára. Samsett tíðni sýkinga í efri hluta öndunarvegjar (þ.m.t. streptókokkakokbólga, kok- og eitlubólga, nefslímubólga, skútubólga og veirusýking í efri öndunarvegi) var algengust hjá 14,2% þátttakenda í fenflúramín meðferðarhópnum. Tilkynningar um berkjubólgu (2,3%), influensu (2,3%), miðeyrabólgu (1,1%) og lungnabólgu (2,3%) voru algengar. Flestar af þessum sýkingum voru tilkynntar hjá 2 eða fleiri þátttakendum í fenflúramín meðferðarhópnum en voru ekki tilkynntar í lyfleysuhópnum. Í opnu samanburðarrannsókninni á Lennox-Gastaut heilkenni komu nefkoksbólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, veiru-maga- og garnabólga og lungnabólga oftast fram í hópnum sem fengu hærra skammt. Meðalfjöldi daga þar til þessi einkenni komu fram voru 6,0 – 155,1 dagar hjá hópnum sem fékk $>0 - <0,4$ mg/kg/sólarhring, 107,1 – 212,5 dagar hjá hópnum sem fékk $0,4 - <0,6$ mg/kg/sólarhring og 155,7 – 320,7 dagar hjá hópnum sem fékk $\geq 0,6$ mg/kg/sólarhring.

Öll tilkynnt tilvik um nefkoksbólgu, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, veiru-maga- og garnabólgu voru væg eða miðlungsalvarleg. Tilkynnt var um tvö tilvik alvarlegrar lungnabólgu í hópnum sem fékk að meðaltali $0,4 - < 0,6$ mg/kg/sólarhring í opna hluta rannsóknarinnar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Eingöngu takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi klínísk áhrif og meðhöndlun ofskömmunar fenflúramíns. Tilkynnt var um æsing, syfju, ringlun, andlitsroða, skjálfta, hita, svitnun, kviðverki, oföndun og stíf (e. non-reactive) útvíkkuð sjáöldur af miklu stærri skömmum af fenflúramíni en þeim sem notaðir voru í klínísku rannsóknunum.

Hafa skal náið eftirlit með lífsmörkum og veita stuðningsmeðferð ef um er að ræða krampa, hjartsláttaróreglu eða öndunarerfiðleika.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf. ATC flokkur: N03AX26.

Verkunarháttur

Fenflúramín er serótónín endurupptökuhemill og örvar með því fjölda undirtegunda 5-HT viðtaka með losun serótóníns. Fenflúramín dregur hugsanlega úr flogum með því að verka sem örvi á sértæka serótónínviðtaka í heilanum, þ.m.t. 5-HT1D, 5-HT2A og 5-HT2C viðtaka, og einnig með því að verka á sigma 1 viðtakann. Nákvæmur verkunarháttur fenflúramíns gegn Dravet heilkenni og Lennox-Gastaut heilkenni er ekki þekktur.

Verkun

Dravet heilkenni

Börn og ungmenni með Dravet heilkenni

Verkun fenflúramíns hjá börnum og ungmendum með Dravet heilkenni var metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

Rannsókn 1 (N=119) var 3-arma, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á samhliða hópum og samanstóð af 6 vikna upphafstímabili sem fylgt var eftir með 2 vikna meðferðartímabili þar sem skammtar voru auknir og síðan 12 vikna viðhaldstímabili, alls 14 vikna meðferð. Sjúklingum sem voru hæfir fyrir rannsóknina var slembiraðað 1:1:1 til að fá annan af tveimur skömmum af fenflúramíni (0,7 mg/kg/sólarhring eða 0,2 mg/kg/sólarhring, að hámarki 26 mg/sólarhring) eða lyfleysu. Meðalaldur (staðalfrávik) sjúklinga sem teknir voru inn í rannsókn 1 var 9,0 (4,7) ár, á bilinu 2 til 18 ár. Meirihluti sjúklinganna var ≥ 6 ára (73,9%) og minnihlutinn < 6 ára (26,1%); karlkyns (53,8%) og hvítir (82,4%). Hjá öllum sjúklingunum sem teknir voru inn í rannsóknina var meðhöndlun ófullnægjandi á að minnsta kosti einu flogaveikilyfi, með eða án örvunar skreyjtaugar og/eða ketónmyndandi mataræðis. Við inntöku í rannsóknina voru sjúklingarnir að taka á bilinu eitt til fimm flogaveikilyf. Flogaveikilyfin sem algengast var að væru notuð samhliða ($\geq 25\%$ á heildina litið) voru valpróat (59,6%), klóbazam (58,8%) og tópiramat (25,2%). Í rannsókn 1 var upphaflegt miðgildi tíðni krampafloga á 28 dögum 34,0 í hópnum sem fékk lyfleysu, 17,5 í hópnum sem fékk 0,2 mg/kg/sólarhring af fenflúramíni og 21,2 í hópnum sem fékk 0,7 mg/kg/sólarhring af fenflúramíni.

Rannsókn 2 (áður þekkt sem 1504) (N=87) var 2-arma, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á samhliða hópum og samanstóð af 6 vikna upphafstímabili sem fylgt var eftir með 3 vikna meðferðartímabili þar sem skammtar voru auknir og síðan 12 vikna viðhaldstímabili, alls 15 vikna meðferð. Sjúklingum sem voru hæfir fyrir rannsóknina var slembiraðað 1:1 til að fá fenflúramín 0,4 mg/kg/sólarhring (að hámarki 17 mg/sólarhring) eða lyfleysu auk stöðugu stöðluðu meðferðarinnar sem þeir voru á sem var stiripentól (ásamt klóbazami og/eða valpróati) og mögulega önnur flogaveikilyf. Meðalaldur (staðalfrávik) sjúklinga sem teknir

voru inn í rannsókn 2 var 9,1 (4,80) ár, á bilinu 2 til 19 ár. Meirihluti sjúklinganna var ≥ 6 ára (72,4%) og minnihlutinn < 6 ára (27,6%); karlkyns (57,5%) og, í þeim tilvikum sem það var skráð, hvítir (59,8%). Hjá öllum sjúklingunum sem teknir voru inn í rannsóknina var meðhöndlun ófullnægjandi á að minnsta kosti einu flogaveikilyfi, þ.m.t. stiripentóli, með eða án örvunar skreyjtaugar og/eða ketónmyndandi mataræðis. Miðgildi tíðni krampafloga á 28 dögum við upphaf rannsóknarinnar var 10,7 í hópnum sem fékk lyfleysu og 14,3 í hópnum sem fékk 0,4 mg/kg/sólarhring af fenflúramíni.

Tafla 5. Dravet heilkenni: Niðurstöður verkunar aðal- og valinna aukaendapunkta í rannsókn 1 og rannsókn 2 (áður þekkt sem 1504)

		Rannsókn 1			Rannsókn 2	
		Lyfleysa	Fenflúramín n 0,2 mg/kg/dag	Fenflúramín 0,7 mg/kg/dag	Lyfleysa + stiripentól	Fenflúramín 0,4 mg/kg/dag + stiripentól
Tíðni krampafloga	N	39	39	40	44	43
	Upphafsgildi	34.0	17.5	21.2	10.7	14.3
	Miðgildi (lág., há.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
Viðhaldstíma bil	N	39	39	40	44	42
	Við lok viðhaldstímabils	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)
	Miðgildi (lág., há.)					
	Lækkun á meðaltíðni krampafloga á mánuði, aðlagðri að upphafsgildi, samanborið við lyfleysu	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	54,9% p<0,001
Fækkun krampafloga í %	Fjöldi (%) sjúklinga með $\geq 50\%$ fækkun krampafloga á mánuði – breyting frá upphafsgildi Áhrifastærð (e. effect size) ¹ Hlutfallsleg áhætta	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
	Fjöldi (%) sjú klinga með $\geq 75\%$ fækkun krampafloga á mánuði – breyting frá upphafsgildi Áhrifastærð ¹ Hlutfallsleg áhætta	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
	Fjöldi (%) sjú klinga með $\geq 100\%$	0 (0%)	6 (15,4%) ES=15,4%	6 (15,0%) ES=15,0%	0 (0%)	2 (4,8%) ES=4,8%

		Rannsókn 1			Rannsókn 2	
		Lyfleysa	Fenflúramín n 0,2 mg/kg/dag	Fenflúramín 0,7 mg/kg/dag	Lyfleysa + stiripentól	Fenflúramín 0,4 mg/kg/dag + stiripentól
	fækkun krampafloga á mánuði – breyting frá upphafsgildi Áhrifastærð ¹					
Lengsta flogalaus tímabil (miðgildi)		9,5 dagar	15,0 dagar p=0,035	25,0 dagar p<0,001	13,0 dagar	22,0 dagar p=0,004
Stækkun skammta + viðhaldstímabil						

¹ Áhrifastærð (e. effect size (ES)) (áhættumunur) útreiknaður sem hlutfall af virku lyfi-lyfleysu; Hlutfallsleg áhætta (e. Relative Risk (RR))

Fullorðnir

Í hópunum sem voru með Dravet heilkenni í rannsókn 1 og rannsókn 2 voru aðallega börn, en einungis 7 sjúklingar voru fullorðnir, 18-19 ára (3,4%) og því fengust takmarkaðar upplýsingar um verkun og öryggi hjá fullorðnum með Dravet heilkenni.

Gögn úr opinni rannsókn

Sjúklingar með Dravet heilkenni sem tóku þátt í rannsókn 1 og rannsókn 2 gátu tekið þátt í opinni framhaldsrannsókn (rannsókn 3). Aðalmarkmið opnu rannsóknarinnar var langtímaverkun og öryggi fenflúramíns í skömmtum sem voru 0,2 til 0,7 mg/kg/sólarhring, þar sem hægt var að auka skammtinn af fenflúramíni smám saman til þess að ná ákjósanlegustu meðferðinni. Greint hefur verið frá gögnum 330 sjúklinga sem tóku þátt í opnu rannsókninni og fengu fenflúramín í allt að 3 ár (miðgildi tímalengdar meðferðar: 631 dagar; á bilinu:7-1068). Alls hættu 23% sjúklinga í rannsókninni meðan á opna framhaldsmeðferðartímabilinu stóð, þ.m.t. 15% vegna skorts á verkun og 1% vegna aukaverkana.

Lennox-Gastaut heilkenni

Börn og fullorðnir með Lennox-Gastaut heilkenni

Verkun fenflúramíns við meðferð á flogum í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 35 ára var metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (hluti 1 í rannsókn 4).

Hluti 1 í rannsókn 4 bar lyfleysu saman við skammtana 0,7 mg/kg/sólarhring (N=87) og 0,2 mg/kg/sólarhring (N=89) (allt að 26 mg/kg hámarksskammtur á sólarhring) af fenflúramíni. Sjúklingar voru greindir með Lennox-Gastaut heilkenni og höfðu verið meðhöndlaðir á ófullnægjandi hátt með að minnsta kosti einu flogaveikilyfi, með eða án örvunar skreyjtaugar og/eða ketónamyndandi mataræðis. Rannsóknin var með 4 vikna upphafstímabil þar sem sjúklingar þurftu að fá að lágmarki 8 hreyfitregðuflog á meðan þeir voru á stöðugri flogaveikilyfjameðferð. Hreyfitregðuflog voru meðal annars: algild þankippaflog, annarstigs algild þankippaflog, spennuflog, slyttiflog eða spennu-slyttiflog sem staðfest var að enduðu með falli. Upphafstímabilinu var fylgt eftir með 2 vikna meðferðartímabili þar sem skammtar voru auknir og síðan 12 vikna viðhaldstímabili, þar sem fenflúramín skammturinn var stöðugur.

99% sjúklinga í hluta 1 í rannsókn 4 tóku 1 til 4 samhliða flogaveikilyf. Flogaveikilyfin sem algengast var að væru notuð samhliða (hjá að minnsta kosti 25% sjúklinga) voru klóbazam (45,2%), lamótrigín (33,5%) og valpróat (55,9%).

Aðalendapunktur verkunar í hluta 1 í rannsókn 4 var hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi í tíðni hreyfitregðufloga yfir 28 daga sem varði yfir 14 vikna skammtaaðlögunar- og viðhaldstímabilið (þ.e. meðferðartímabil) hjá hópnum sem fékk meðferð með fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring í samanburði við lyfleysuhópinn. Helstu aukaendapunktur voru m.a. hlutfall sjúklinga sem náðu $\geq 50\%$ lækkun frá upphafsgildi hreyfitregðufloga yfir 28 daga fyrir hópinn sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring í samanburði við lyfleysuhópinn og hlutfall sjúklinga sem náðu bata (lágmarks, miklum eða mjög miklum bata) samkvæmt Clinical Global Impression – Improvement stigum (CGI-I) eins og hann var metinn af aðalrannsakanda fyrir hópinn sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring í samanburði við lyfleysuhópinn.

Í hluta 1 í rannsókn 4 var miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi (fækkun) í tíðni hreyfitregðufloga yfir 28 daga markvert hærri fyrir hópinn sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring í samanburði við lyfleysuhópinn (tafla 6). Fækkun hreyfitregðufloga kom fram innan 2 vikna frá upphafi meðferðar með fenflúramín og verkunin var stöðug yfir 14-vikna meðferðartímabilið.

Hjá þátttakendum með ≥ 124 hreyfitregðuflog á 28 dögum við upphafsgildi dróst tíðni hreyfitregðufloga saman um -19,98% hjá hópnum sem fékk fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring, -7,37% hjá hópnum sem fékk 0,2 mg/kg/sólarhring og -11,21% hjá lyfleysuhópnum.

Tafla 6. Lennox-Gastaut heilkenni: niðurstöður valinna endapunkta í hluta 1 í rannsókn 4 (viðhaldstímabil)

	Lyfleysa (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N = 87)
Aðalendapunktur: Hlutfallsleg breyting frá BL í DSF yfir M		
Yfirlitstölfræði DSF ^a		
Miðgildi við BL	53,00	82,00
Miðgildi yfir M	47,33	55,73
Miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá BL yfir M	-7,28	-27,16
Óþýðisbundið líkan ^b		
p-gildi fyrir samanburð við lyfleysu	—	0,0018
HL-mat fyrir miðgildi mismunar (A-P)		
Mat (staðalskekkja)	—	-20 (5,795)
95% CI	—	-31,61, -8,89
Aðalaukaendapunktur: Hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ lækkun frá BL í DSF (50% svörnarhlutfall) yfir M		
$\geq 50\%$ lækkun í DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-gildi fyrir samanburð með lyfleysu ^c		0,0044
Aðalaukaendapunktur: Hlutfall sjúklinga með bata ^d samkvæmt CGI-I mati rannsakanda við lok M		
Þátttakendur með stig 1, 2, eða 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-gildi á móti lyfleysu ^e		0,0567

ANCOVA = greining á samdreifni; A-P = virkur meðferðarhópur–lyfleysuhópur; BL = Upphafstímabil; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement; CI = öryggisbil; DSF = tíðni hreyfitregðufloga yfir 28 daga tímabil; HL = Hodges-Lehmann; T+M = Títunar- og viðhaldstímabil

- BL, T+M, og hlutfallsleg breyting í gildum frá BL í M fyrir tíðni hreyfitregðufloga yfir 28 daga er sett fram á upprunalegum skala.
- Niðurstöður byggja á óþýðisbundnu ANCOVA líkani með meðferðarhóp (3 stiga) og undirhópi þyngdar ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) sem þættir, röð í tíðni floga yfir BL sem skýribreyta, og röð hlutfallslegrar breytingar í tíðni floga frá BL yfir meðferð (M) sem svörun
- Samkvæmt lógístísku athvarfslíkani sem innihélt flokkunarbreytu eftir svörun (sem var fundin með hlutfallslegum lækkunum, já eða nei), undirhópi þyngdar ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg), og grunnigildi DSF sem stýribreytu.
- Lágmarks, mikill, eða mjög mikill bati
- Samkvæmt Cochran-Mantel-Haenszel prófi sem bar saman virku meðferðina við lyfleysu, eftir aðlögun að undirhópum þyngdar

Miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í tíðni hreyfitregðufloga yfir 28 daga fyrir lægri skammt fenflúramíns (0,2 mg/kg/sólarhring) yfir viðhaldstímabilið var ekki tölfræðilega marktæk í samanburði við lyfleysu (miðgildi breytingar milli 0,2 hóps sjúklinga og lyfleysu í % breytingu frá upphafsgildi yfir viðhaldstímabil -11,48 [95% CI -26,61, 3,31]).

Tegund floga með hæsta miðgildi hlutfallslegrar breytingar frá upphafsgildi í hópnum sem var meðhöndlaður með fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring í samanburði við lyfleysuhópinn voru almenn þankippalflog (-45,7% fyrir fenflúramín 0,7 mg/kg/sólarhring [n=38] samanborið við 3,7% fyrir lyfleysu [n=38]).

Sjúklingar með Lennox-Gastaut sem luku hluta 1 í rannsókn 4 gátu tekið þátt í hluta 2, opinni, 52 vikna framhaldsrannsókn með breytilegum skömmtum fyrir sjúklinga með Lennox-Gastaut heilkenni sem höfðu lokið hluta 1. Aðalmarkmið hluta 2 í rannsókn 4 var að meta langtíma öryggi og þol fyrir fenflúramíni við skammtana 0,2 mg/kg/sólarhring til 0,7 mg/kg/sólarhring. Allir sjúklingar fengu fenflúramín 0,2 mg/kg/sólarhring í 1 mánuð en skammturinn var síðan aukin hægt til að hámarka ávinning meðferðarinnar.

Meðal 172 sjúklinga með Lennox-Gastaut heilkenni sem fengu Fintepla í ≥ 12 mánuði, fengu 46,5% daglegan meðalskammt frá 0,4 til $<0,6$ mg/kg/sólarhring, 33,7% fengu daglegan meðalskammt upp á $\geq 0,6$ mg/kg/sólarhring, 19,8% fengu daglegan meðalskammt frá >0 til $<0,4$ mg/kg/sólarhring.

Greint er frá upplýsingum fyrir 247 sjúklinga sem voru skráðir í hluta 2 í rannsókn 4 og fengu fenflúramín í 364 daga að meðaltali (bil: 19-542 dagar). Alls luku 143 þátttakendur rannsókninni, 19 þátttakendur héldu áfram og 85 höfðu hætt. Algengasta ástæðan fyrir að hætta í rannsókn var skortur á verkun (55 [22,3%]), aukaverkanir (13 [5,3%]) og ákvörðun þátttakenda (13 [5,3%]).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Fintepla hjá einum eða fleiri undirhópum barna við Dravet heilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf

Lyfjahvörf fenflúramíns og norfenflúramíns voru rannsökuð hjá heilbrigðum þátttakendum, hjá börnum með Dravet heilkenni og hjá börnum og fullorðnum með Lennox-Gastaut heilkenni.

Frásög

Tími fram að hámarksþéttni (T_{max}) fenflúramín í plasma er á bilinu 3 til 5 klst. við jafnvægi. Heildaraðgengi fenflúramíns er um það bil 68%-83%. Matur hafði engin áhrif á lyfjahvörf fenflúramíns eða norfenflúramíns.

Hámarksþéttni, C_{max} , næst ~3 klst. eftir stakan skammt til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og er 28,6 ng/ml eftir 0,35 mg/kg skammt og 59,3 ng/ml eftir 0,7 mg/kg skammt af fenflúramíni. AUC_{inf} er 673 ng \times klst./ml eftir 0,35 mg/kg og 1660 ng \times klst./ml eftir 0,7 mg/kg. Hámarksþéttni, C_{max} , norflúramíns næst ~12 klst. eftir stakan skammt til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og er 11,7 ng/ml eftir 0,354 mg/kg skammt og 16,1 ng/ml eftir 0,78 mg/kg skammt. AUC_{inf} er 798 ng \times klst./ml eftir 0,35 mg/kg og ~800 ng \times klst./ml eftir 0,7 mg/kg. C_{max} og AUC_{inf} fenflúramíns virðast vera í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 0,35 til 0,7 mg/kg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. C_{max} og AUC_{inf} norfenflúramíns eru lægri en í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,35 til 0,7 mg/kg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Aukningin á AUC_{inf} var 0,5-föld fyrir 0,7 mg/kg skammtinn

samanborið við 0,35 mg/kg skammtinn. Aukningin á C_{max} var 0,7-föld fyrir 0,7 mg/kg skammtinn samanborið við 0,35 mg/kg skammtinn.

Eftir gjöf fenflúramíns í skömmtum sem voru 0,2 mg/kg/sólarhring, gefnum tvisvar á sólarhring, er útsetning við jafnvægi (AUC_{0-24}) 371 ng*klst./ml fyrir fenflúramín og 222 ng*klst./ml fyrir norfenflúramín hjá börnum með Dravet heilkenni. Eftir gjöf fenflúramíns í skammti sem var 0,7 mg/kg/sólarhring, gefinn tvisvar á sólarhring, að hámarki 26 mg/sólarhring er AUC_{0-24} við jafnvægi 1400 ng*klst./ml fyrir fenflúramín og 869 ng*klst./ml fyrir norfenflúramín eftir skammt sem var 0,7 mg/kg/sólarhring, gefinn tvisvar á sólarhring, hjá börnum. $C_{max,ss}$ var 68,6 ng/ml fyrir fenflúramín og 37,8 ng/ml fyrir norfenflúramín. Þegar stiripentól er gefið samhliða er AUC_{0-24} við jafnvægi 1030 ng*klst./ml fyrir fenflúramín og 139 ng*klst./ml fyrir norfenflúramín eftir skammt sem er 0,2 mg/kg/sólarhring, gefinn tvisvar á sólarhring, og AUC_{0-24} við jafnvægi er 3240 ng*klst./ml fyrir fenflúramín og 364 ng*klst./ml fyrir norfenflúramín eftir skammt sem er 0,35 mg/kg/sólarhring, gefinn tvisvar á sólarhring.

Hjá börnum og fullorðnum með Lennox-Gastaut heilkenni sem fengu Fintepla 0,7 mg/kg/sólarhring, gefið tvisvar á sólarhring, allt að 26 mg heildardagskammt af fenflúramíni, var altæk útsetning fyrir fenflúramíni við jafnvægi (C_{max} og AUC_{0-24h}) að meðaltali aðeins lægri en ekki metin merkjanlega ólík miðað við sjúklinga með Dravet heilkenni. Helmingunartími fenflúramíns og norfenflúramíns í plasma sýnir að um það bil 94% við jafnvægi myndi nást á um það bil 4 dögum fyrir fenflúramín og 5 dögum fyrir norfenflúramín (4 helmingunartímar). Hjá heilbrigðum þátttakendum var uppsöfnunarhlutfall C_{max} 3,7-falt fyrir fenflúramín og 6,4 falt fyrir norfenflúramín og AUC_{0-24} uppsöfnunarhlutfallið er 2,6-falt fyrir fenflúramín og 3,7-falt fyrir norfenflúramín.

Dreifing

Fenflúramín er 50% bundið plasmapróteinum manna *in vitro* og er bindingin óháð styrk fenflúramíns. Margfeldismeðaltal (CV%) dreifingarrúmmáls (V_z/F) fenflúramíns er 11,9 (16,5%) l/kg eftir inntöku fenflúramíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Yfir 75% fenflúramíns umbrotnar í norfenflúramín fyrir brotthvarf, aðallega fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2B6 og CYP2D6. Norfenflúramín er síðan afamínað og oxað og þá myndast óvirk umbrotsefni. Að hve miklu leyti þessi óvirku umbrotsefni eru til staðar í plasma og þvagi er ekki þekkt. Þáttur annarra ensíma en CYP ensíma (t.d. UGT ensíma) í umbroti norfenflúramíns er óþekktur en gögn í birtum greinum sýna að norfenflúramín er hugsanlega glúkúróníðtengt að miklu leyti.

Flutningsprótein

Fenflúramín og norfenflúramín voru ekki hvarfefni *in vitro* fyrir P glýkóprótein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2-K.

Brotthvarf

Mest af þeim skammti fenflúramíns sem tekinn er inn (>90%) útskilst í þvagi, aðallega sem umbrotsefni, en innan við 5% koma fram í hægðum. Margfeldismeðaltal (CV%) úthreinsunar (CL/F) fenflúramíns er 6,9 l/klst. (29%) og helmingunartíminn er 20 klukkustundir eftir inntöku fenflúramíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími brotthvarfs norfenflúramíns er ~30 klst.

Sérstakir hópar

Erfðafræðileg fjölbreytni

Engin áhrif komu fram á lyfjahlvörf fenflúramíns eða norfenflúramínsaf arfgerð CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf um nýru er aðalbrotthvarfsleið fenflúramíns og brotthvarf yfir 90% af gefnum skammti er með þvagi, sem óbreytt lyf eða umbrotsefni. Í rannsókn þar sem lyfjahlöf 0,35 mg/kg stakskammts fenflúramíns hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað af breytingu á mataræði við nýrnasjúkdóm með áætlaðan gauksútarhraða < 30 ml/mín/1,73 m²) voru borin saman við paraða heilbrigða sjálfboðaliða, jóks C_{max} fenflúramíns um 20% og AUC_{0-t} fenflúramíns um 87% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning á útsetningu fyrir fenflúramíni er ekki klínískt marktæk. Litlar og óverulegar breytingar á AUC_{0-t} og C_{max} af norfenflúramíni komu fram hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Skammtaaðlögun er ekki ráðlögð þegar Fintepla er gefið sjúklingum með vægt til verulega skerta nýrnastarfsemi, hins vegar má íhuga hægari títrun. Ef tilkynnt er um aukaverkanir gæti þurft að minnka skammtinn.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlöf fenflúramíns hjá fullorðnum eða börnum fundust. Vegna umbrots fenflúramíns í lifur getur verulega skert lifrarstarfsemi hjá sjúklingum haft áhrif á plasmabéttni fenflúramíns. Þátttakendur með miðlungsmikla eða verulega skerta lifrarstarfsemi voru útilokaðir frá 3. stigs klínískum rannsóknum.

Líkamsþyngd

Úthreinsun lyfsins og útsetning fyrir lyfjahlöfum fenflúramíns og norfenflúramíns er stöðug á breiðu bili líkamsþyngdarstuðuls (12,3 til 35 kg/m²).

Kyn

Lyfjahlöf fenflúramíns og norfenflúramíns voru sambærileg hjá konum og körlum.

Kynþáttur

Matið takmarkaðist af því hve fáir þátttakenda voru ekki hvítir og því var ekki er hægt að meta áhrif kynþáttar á lyfjahlöf. Erfðafræðilegur fjölbreytileiki ensímanna sem taka þátt í umbroti fenflúramíns var svipaður hjá öllum kynþáttum. Mismunur var eingöngu á tíðni þeirra. Af því leiðir að þó að meðalútsetning geti verið lítillega mismunandi með tilliti til kynþáttar, er búist við að útsetningin sé á svipuðu bili.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í rannsókn á mjólkurmyndum var rottum gefinn skammtur af geislamerktu dexfenflúramíni, 1,2 mg/kg, og tekin voru sýni af plasma og mjólk í 24 klukkustundir eftir skammtagjöfina. Bæði dexfenflúramín og nordexfenflúramín fundust í mjólk 2 klukkustundum eftir skömmtun og styrkurinn minnkaði á 24 klukkustundum. Ekkert dexfenflúramín fannst í mjólkinni eftir 24 klukkustundir. Nordexfenflúramín var til staðar í litlu magni eftir 2 klukkustundir. Hlutfall geislavirkni milli mjólkur og plasma var 9 ± 2 eftir 2 klukkustundir og 5 ± 1 eftir 24 klukkustundir. Samkvæmt samanburði á líkamsþyngd er samsvarandi skammtur hjá mönnum (0,2 mg/kg af dexfenflúramíni) minni en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn af Fintepla.

Æxlun og þroski

Fenflúramín og norfenflúramín fóru yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kanínum. Útsetning í plasma var hærri hjá rottufóstrum en hjá mæðrum, en útsetning í plasma hjá kanínum var sambærileg hjá mæðrum og fóstrum. Þó eru áhrif á fóstur hjá mönnum ekki þekkt.

Í rannsókn á þroska fósturvísa/fóstra hjá rottum sást minnkuð þyngd fóstra og aukin tíðni ytri vansköpunar og vansköpunar á beinagrind af stórum skömmtum í tengslum við eiturverkanir á móður.

Engin óeðlileg fóstur sáust við útsetningu sem samsvaraði að minnsta kosti fimmföldu plasma AUC-gildi hjá mönnum sem fengu ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt af Fintepla.

Engin fenflúramíntengd ytri vansköpun, vansköpun á líffærum eða vansköpun á beinagrind eða breytileiki greindist í rannsókn á þroska fósturvísu/fóstra hjá kanínum en aukin fósturlát eftir bólfestu voru greinileg af öllum skömmtum í kjölfar eiturverkana fenflúramíns á móður (þyngdartap og minnkuð fæðuinntaka). Klínísk viðbótareinkenni, þ.e. útvíkkuð sjáöldur og aukin öndunartíðni og skjálfti komu fram. Útsetning í plasma (AUC) hjá kanínum var minni en hjá mönnum við ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt af Fintepla.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir fæðingu tengdist aukning á andvana fæðingum eiturverkunum á móður við stóra skammtinn. Engar aukaverkanir á F₀ og F₁ kynslóðir voru staðfestar við útsetningu í plasma (AUC) sem var fimmfalt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt af Fintepla. Hjá fyrstu kynslóð afkvæma voru engin áhrif á æxlunargetu almennt.

Fenflúramín hafði engin áhrif á æxlunargetu hjá karlkyns rottum. Hjá kvenkyns rottum sást lækking á frjósemissuðli (skilgreindum sem hlutfall af mökunartilvikum sem leiddu til þungunar) af skömmtum sem höfðu eiturverkanir á móður sem höfðu fylgni við fækkun gulbúa, verulega fækkun bólfestustaða og herra prósentuhlutfall fósturvísisláta fyrir og eftir bólfestu. Engin áhrif á frjósemissuðulinn greindust við útsetningu í plasma (AUC) sem var um það bil jafngild og hjá mönnum við ráðlagðan hámarksmeðferðarskammt af Fintepla.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Natríumetýl-p-hýdroxýbensóat (E215)

Natríummetýl-p-hýdroxýbensóat (E219)

Súkralósi (E955)

Hýdroxýetýlsellulósi (E1525)

Einnatríumfosfat (E339)

Tvínatríumfosfat (E339)

Kirsuberjabragðduft:

Arabískt gúmmí (E414)

Glúkósi (maís)

Etýlbensóat

Náttúrulegar bragðefnablöndur

Náttúruleg bragðefni

Bragðefni

Maltódestrín (maís)

Brennisteinsdíoxíð (E220)

Kalíumsítrat (E332)

Sítrónusýra (E330)

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar

Nota skal lyfið innan 3 mánaða frá því að umbúðir hafa verið rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Fintepla er afgreitt í innsigliðu háþéttipólýetýlen (HDPE) glasi með barnaöryggislæsingunni, sem pakkað er í öskju ásamt lágbéttipólýetýlen (LDPE) millistykki sem þrýst er niður í glasið og pólýprópýlen (PP)/HDPE munngjafarsprautum. Nota skal munngjafarsprautuna sem fylgir í pakkingunni til að gefa ávísaðan skammt.

Pakkningar:

Glas sem inniheldur 60 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.

Glas sem inniheldur 120 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.

Glas sem inniheldur 250 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.

Glas sem inniheldur 360 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.

Ekki er víst að báðar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Millistykkið sett á glasið:

Þegar glasið er opnað í fyrsta skipti verður að þrýsta millistykkinu niður í glasið.

Þvoið og þurrkið hendurnar.

Takið millistykkið fyrir glasið úr umbúðunum.

Setjið glasið á slétt, stöðugt yfirborð.

Opnið glasið.

Haldið þétt um glasið.

Setjið millistykkið fyrir glasið við opið á glasinu.

Þrýstið millistykkinu fyrir glasið niður í glasið með lófanum.

Millistykkið á að flúttu við brúnina á glasinu.

Millistykkið á ekki að fjarlægja eftir hverja notkun.

Skrúfa má lokið á glasið með millistykkið í glasinu.

Sprautan hreinsuð:

Takið stimpilinn úr sprautunni til að skola hvort stykki fyrir sig.

Skolið munngjafarsprautuna með hreinu vatni og látið hana þorna af sjálfu sér eftir hverja notkun.

Skolið sprautuna að innan og sprautustimpilinn.

Sprautuna og stimpilinn má setja í uppþvottavél.

Draga má hreint vatn upp í sprautuna með sprautustimplinum og þrýsta því út nokkrum sinnum til þess að hreinsa sprautuna.

Sprautan og stimpillinn verða að vera fullkomlega þurr fyrir næstu notkun.

Magaslöngur

Fintepla mixtúra, lausn samrýmist flestum slöngum til notkunar í meltingarveg.

Til þess að skola magaslönguna skal fylla sprautuna sem notuð er til að gefa lyfið með vatni og skola slönguna. Gerið þetta í 3 skipti.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 Desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Fintepla er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi við þar til bær yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og framsetningu fræðsluefnis sem og áætlun um stýrt aðgengi, þ.m.t. samskiptaleiðir, dreifingarfyrikomulag og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem Fintepla er markaðssett sé áætlun um **stýrt aðgengi** framkvæmd til að koma í veg fyrir notkun utan ábendinga til þyngdarstjórnunar hjá sjúklingum með offitu vegna þess að þekkt er að áhættu-/ávinningshlutfallið hjá þessum hópi er neikvætt.

Auk þess skal áætlun um stýrt aðgengi innleidd til þess að staðfesta að læknar sem ávísa lyfinu hafi verið upplýstir um þörfina á reglulegu eftirliti með sjúklingum sem taka Fintepla vegna mögulegrar hættu á hjartalokusjúkdómum og lungnaháþrýstingi.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem Fintepla er markaðssett viti allir heilbrigðisstarfsmenn sem búist er við að ávísi lyfinu af áætluninni um stýrt aðgengi og að þeir fái fræðsluefni sem inniheldur:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Fræðsluefnið fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal taka á eftirfarandi áhættuþáttum:

- Hjartalokusjúkdómum
- Lungnaháþrýstingi
- Notkun utan ábendinga, til þyngdarstjórnunar

Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Stutt ágríp af sögu fenflúramíns og því að það hafi verið tekið af markaði vegna hættu á hjartalokusjúkdómum og lungnaháþrýstingi.
- Áherslu á að fylgja stranglega núverandi samþykktri ábendingu og að aðgengi er þess vegna stýrt til að tryggja að læknar hafi fengið viðeigandi upplýsingar áður en þeir ávísa lyfinu.
- Upplýsingar fyrir lækna um skilyrði áætlunarinnar um stýrt aðgengi að Fintepla (sem samkomulag er gert um í hverju landi fyrir sig).
- Fyrirmæli um greiningu, eftirlit og/eða viðeigandi meðhöndlun hjartalokusjúkdóma og lungnaháþrýstings í tengslum við fenflúramín.
- Ráðleggingar um að hvetja sjúklinga/umönnunaraðila til að skrá sjúklinga í fenflúramínskrána til að safna upplýsingum um langtímaöryggi.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga og/eða umönnunaraðila ættu að taka á eftirfarandi áhættuþáttum:

- Hjartalokusjúkdómum
- Lungnaháþrýstingi

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um mikilvægi reglulegs eftirlits með hjarta (hjartaómskoðunar).
- Fræðslu um greiningu og viðeigandi meðhöndlun hjartalokusjúkdóma og lungnaháþrýstings í

tengslum við fenflúramín.

- Hvatningu til skráningar í fenflúramínskrána til að hægt sé að safna upplýsingum um langtímaöryggi.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Skrá um langtímaöryggi Markaðsleyfishafinn skal framkvæma áhorfsrannsókn (observational registry) til að veita upplýsingar um langtímaöryggi fenflúramíns við hefðbundna notkun, með áherslu á að skilgreina og mægngreina mikilvæga, mögulega hættu á hjartalokusjúkdómum og lungnaháprýstingi (aðalmarkmið) og vaxtarskerðingu (aukamarkmið). Að auki munu gögn um tíðni eftirlits með hjartaómskoðun vera þáttur í mati á skilvirkni aðgerða til að lágmarka áhættu.	Lokaskýrsla: 1. ársfjórðungur 2034

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Fintepla 2,2 mg/ml mixtúra, lausn

fenflúramín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 2,2 mg af fenflúramíni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

E215, E219

Kirsuberjabragð (glúkósi, E220)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn

Glas með 60 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur

Glas með 120 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur

Glas með 250 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur

Glas með 360 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 3 mánaða frá því að glasið er fyrst opnað.

Dagsetning fyrstu opunar glassins: __ / __ / ____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1491/001 60 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/002 120 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/003 250 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/004 360 ml mixtúra, lausn

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fintepla

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

Glas

1. HEITI LYFS

Fintepla 2,2 mg/ml mixtúra, lausn

fenflúramín

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 2,2 mg af fenflúramíni (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

E215, E219

Kirsuberjabragð (glúkósi, E220)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn

Glas með 60 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur
Glas með 120 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur
Glas með 250 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur
Glas með 360 ml, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarspautur og tvær 6 ml munngjafarspautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 3 mánaða frá því að glasið er fyrst opnað.

Dagsetning fyrstu opunar glassins: __ / __ / ____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1491/001 60 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/002 120 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/003 250 ml mixtúra, lausn
EU/1/20/1491/004 360 ml mixtúra, lausn

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fintepla

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Fintepla 2,2 mg/ml mixtúra, lausn fenflúramín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir þig eða barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu þínu.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú eða barnið þitt fær einhverjar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fintepla og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fintepla
3. Hvernig nota á Fintepla
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fintepla
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fintepla og við hverju það er notað

Fintepla inniheldur virka efnið fenflúramín.

Fintepla er notað gegn flogum (flogaköstum) hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem annað hvort hafa tegund af flogaveiki sem nefnist Dravet heilkenni eða svokallað Lennox-Gastaut heilkenni. Það getur hjálpað til við að draga úr fjölda og alvarleika floga.

Ekki er fullkomlega þekkt hvernig Fintepla virkar. Þó er talið að það verki með því að auka virkni náttúrulega efnisins serótóníns og sigma 1 viðtaka í heilanum og dragi þannig úr flogum.

2. Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota Fintepla

Ekki má nota Fintepla ef:

- um er að ræða ofnæmi hjá þér eða barninu þínu fyrir fenflúramíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- þú eða barnið þitt eru með hjartavandamál svo sem „hjartalokusjúkdóm“ eða „lungnaháþrýsting“ (hár þrýstingur í slagæðum í lungunum)
- þú eða barnið þitt hefur tekið lyf sem nefnast mónóamínóxídasahemlar síðastliðnar 2 vikur.

Ekki taka Fintepla ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú tekur Fintepla.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Fintepla er notað ef:

- þú eða barnið þitt er með gláku
- þú eða barnið þitt hefur haft sjálfsskaðahugsanir eða sjálfsvígshugsanir

- þú eða barnið þitt notar lyf sem nefnist cýpróheptadín, sem er notað til meðferðar við ofnæmi eða til að auka matarlyst.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða barnið þitt (eða þú ert ekki viss), leitaðu þá ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Fintepla er notað.

Rannsóknir og eftirlit

Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota Fintepla verður lækurinn að gera rannsókn á hjartanu sem nefnist hjartaómskoðun. Lækurinn mun athuga hvort hjartalokurnar starfi eðlilega og að þrýstingurinn í slagæðinni milli hjartans og lungnanna sé ekki of hár. Þegar þú eða barnið þitt er byrjað að nota Fintepla verður gerð hjartaómskoðun á 6 mánaða fresti fyrstu 2 árin og síðan einu sinni á ári. Ef meðferð með Fintepla er hætt verður þú eða barnið þitt að fara í hjartaómskoðun 6 mánuðum eftir síðasta skammtinn.

Lækurinn ætti líka að hafa eftirlit með þyngd þinni áður en þú byrjar á meðferðinni og meðan á henni stendur, vegna þess að Fintepla getur valdið þyngdartapi.

„Serótónín heilkenni“

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita áður en Fintepla er notað ef þú eða barnið þitt er að nota lyf sem geta aukið magn serótóníns í heilanum. Það er vegna þess að notkun slíkra lyfja samhliða Fintepla getur valdið serótónín heilkenni sem er lífshættulegt ástand. Lyf sem geta aukið magn serótóníns eru m.a.:

- „triptan-lyf“ (svo sem súmatriptan) – notuð við mígreni
- mónóamínóxídasahemlar – notuð við þunglyndi
- serótónín endurupptökuhemlar og serótónín- og noradrenalín endurupptökuhemlar - notuð við þunglyndi og kvíða.

Fylgstu með einkennum um serótónín heilkenni sem eru m.a.:

- að vera æst/-ur, að sjá hluti sem eru ekki raunverulegir (ofskynjanir) og yfirlið
- einkenni frá hjarta- og æðakerfi svo sem hraður hjartsláttur, hækkanir og lækkanir á blóðþrýstingi, hár líkamshiti og svitnun
- vöðvakippir og samhæfingarleysi
- ógleði, uppköst og niðurgangur

Hafðu samband við lækurinn án tafar ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

Notkun annarra lyfja samhliða Fintepla

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota. Það er vegna þess að Fintepla getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Fintepla.

Fintepla getur valdið syfju hjá þér eða barninu þínu. Syfjan getur orðið enn meiri ef þú eða barnið þitt notar önnur lyf svo sem þunglyndislyf, eða áfengi, á sama tíma og Fintepla.

Láttu lækurinn eða lyfjafræðinginn sérstaklega vita ef þú eða barnið þitt er að nota, hefur nýlega notað, eða kynni að nota:

- stiripentól, lyf við flogaveiki, vegna þess að þá gæti þurft að minnka skammtinn af Fintepla
- triptan-lyf, mónóamínóxídasahemla, serótónín endurupptökuhemla eða serótónín- og noradrenalín endurupptökuhemla – sjá hér að ofan undir „Serótónínheilkenni“
- karbamasepín, primidón, rífampisín, fenóbarbital og önnur barbitúröt, fenýtóín og efavírens, vegna þess að þá gæti þurft að auka skammtinn af Fintepla.

Talaðu einnig við lækurinn eða lyfjafræðing ef þú eða barnið þitt reykir vegna þess að þá gæti þurft að auka skammtinn af Fintepla.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð hjá þér eða barninu þínu skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Talaðu við lækinn um akstur og notkun véla og einnig ef þú eða barnið þitt stundar hjólreiðar eða aðrar íþróttir, vegna þess að þú eða barnið þitt getur orðið syfjað af notkun lyfsins.

Fintepla inniheldur natríumetyl-p-hýdroxýbensóat (E215) og natríumetyl-p-hýdroxýbensóat (E219)

Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Fintepla inniheldur brennisteinsdíoxíð (E220)

Það getur í undantekningartilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa.

Fintepla inniheldur glúkósa

Hann getur skemmt tennur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Fintepla inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 12 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Fintepla

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Leitaðu til þeirra ef þú ert ekki viss.

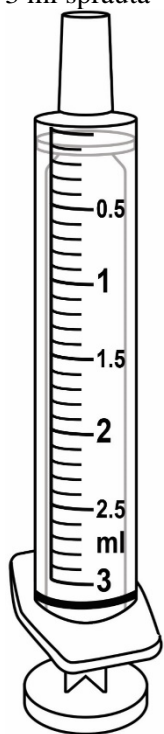
Hve mikið á að nota

- Þér verður sagt hve marga ml á að nota í hverjum skammti.
- Notaðu lyfið tvisvar sinnum á sólarhring.
- Lækinn mun láta þig eða barnið þitt byrja með lítinn skammt. Hann má síðan auka smám saman, en það fer eftir því hve vel lyfið verkar og hvaða áhrif það hefur á þig eða barnið þitt.
- Hámarksskammtur sem þú mátt nota er 6 ml tvisvar á sólarhring.
- Ef þú ert að nota stiripentól er hámarksskammturinn sem þú mátt nota 4 ml tvisvar á sólarhring.
- Ekki nota meira en ávísaðan skammt vegna þess að það getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

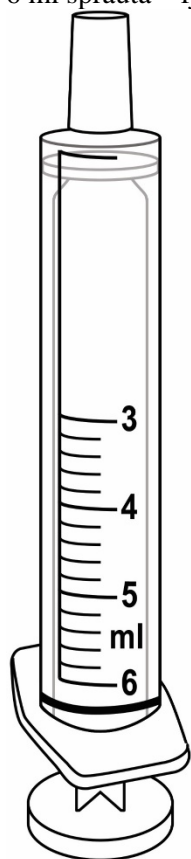
Notkun lyfsins

- Taktu lyfið inn um munninn.
- Taktu lyfið með mat eða á milli máltíða.
- Fintepla mixtúru, lausn má nota með ketónmyndandi mataræði.
- Lyfið er vökvi. Notaðu munngjafarsprauturnar sem fylgja með til þess að mæla skammtinn eins og lýst er hér fyrir neðan.
- Notaðu grænu 3 ml sprautuna fyrir skammt allt að 3,0 ml.
- Notaðu fjólubláu 6 ml sprautuna fyrir skammta sem eru á bilinu 3,2 ml og 6,0 ml.
- Fintepla mixtúru, lausn má nota með flestum magaslöngum.
- Til þess að skola magaslönguna skal fylla sprautuna sem notuð er til að skammta lyfið með vatni og skola slönguna. Gerið þetta þrisvar sinnum.

3 ml sprauta – græn



6 ml sprauta – fjólublá





Skrifaðu á öskjuna dagsetninguna þegar þú opnaðir glasið í fyrsta skipti. Það verður að setja millistykkið í glasið þegar það er opnað í fyrsta skipti. Eftirfarandi eru leiðbeiningar um hvernig á að festa millistykkið.

Millistykkið sett í glasið:

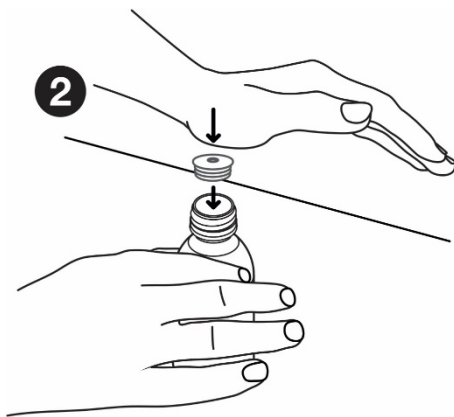
Þegar glasið er opnað í fyrsta skipti verður að þrýsta millistykkinu niður í glasið.

Þvoið og þurrkið hendurnar.

Takið millistykkið fyrir glasið úr umbúðunum.

Setjið glasið á slétt, stöðugt yfirborð.

Opnið glasið.



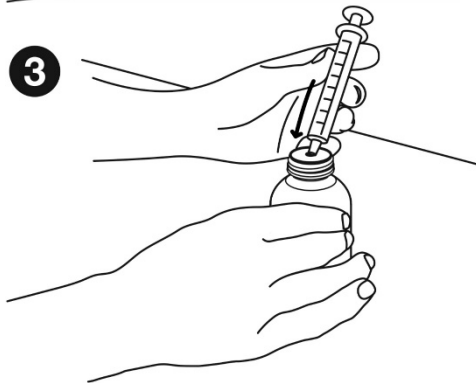
Haldið þétt um glasið.

Setjið millistykkið fyrir glasið við opið á glasinu.

Þrýstið millistykkinu fyrir glasið niður í glasið með lófanum þar til millistykkið flúttar við brúnina á glasinu.

Skiljið millistykkið eftir í glasinu eftir að lyfið er notað.

Skrúfið lokið á glasið með millistykkið í glasinu.

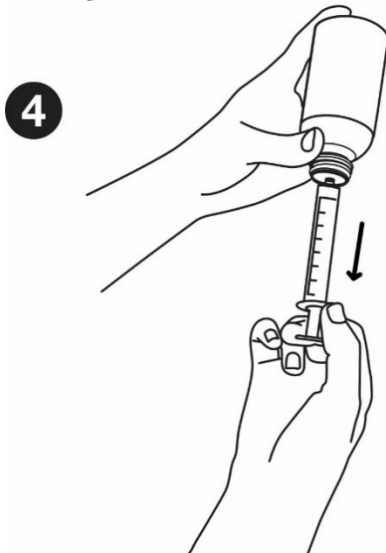


Notkun lyfsins

Áður en skammturinn er mældur skal ganga úr skugga um að sprautustimplinum hafi verið þrýstt alla leið inn í munngjafarsprautuna.

Hafið lyfjaglassið á hörðu flötu yfirborði og haldið þétt um það.

Þrýstið enda munngjafarsprautunnar inn í millistykkið þar til ekki er hægt að ýta honum lengra.

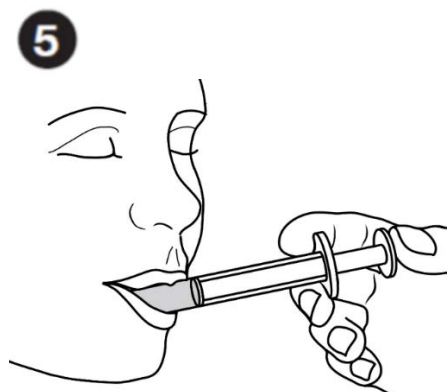


Haldið munngjafarsprautunni og glasinu saman og snúið þeim á hvolf.

Dragið sprautustimpilinn rólega út til að draga réttan skammt inn í sprautuna.

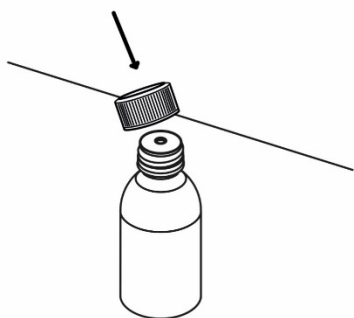
Haldið munngjafarsprautunni og glasinu saman og snúið þeim til baka.

Haldið þétt á glasinu og dragið munngjafarsprautuna varlega úr millistykkinu.



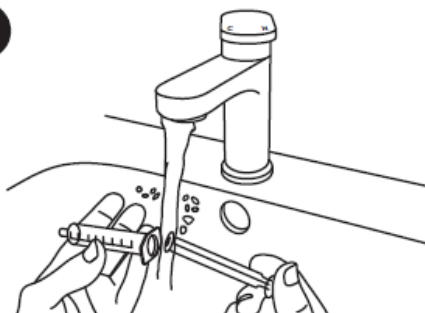
Setjið enda munngjafarsprautunnar á innanverða kinn sjúklingsins. Þrýstið varlega á sprautustimpilinn þar til hann er kominn alla leið inn. Það verður örlítið rúmmál eftir í enda sprautunnar. Það er eðlilegt. Ekki sprauta lyfinu aftur í kok vegna þess að það getur valdið köfnun.

6



Setjið lokið aftur á glasið og skrúfið það alla leið á. Skiljið millistykkið alltaf eftir í glasinu.

7



Sprautan hreinsuð:
Skolið munngjafarsprautuna með hreinu vatni og látið hana þorna af sjálfu sér eftir hverja notkun. Skolið sprautuna að innan og sprautustimpilinn. Draga má hreint vatn upp í sprautuna með sprautustimplinum og þrýsta því út nokkrum sinnum til þess að hreinsa sprautuna. Það er í lagi að taka stimpilinn úr sprautunni til að skola hvort stykki fyrir sig. Sprautuna og stimpilinn má setja í uppþvottavél. Sprautan og stimpillinn verða að vera fullkomlega þurr fyrir næstu notkun.

Ef þú eða barnið þitt notar stærri skammt af Fintepla en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækni eða farðu á sjúkrahús án tafar. Taktu lyfjaglassið með þér. Eftirfarandi áhrif geta komið fyrir: æsingur, syfja eða ringlun, roði eða hitakóf, skjálfti og svitnun.

Ef þú eða barnið þitt gleymir að nota Fintepla

- Taka á lyfið eins fljótt og þú manst eftir því. Þó á að sleppa skammtinum sem gleymdist, ef næstum er komið að því að taka næsta skammt.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú eða barnið þitt hættir að nota Fintepla

Ekki má hætta að nota Fintepla án þess að ræða það við lækinn. Ef lækinn ákveður að hætta skuli notkun lyfsins mun hann biðja þig eða barnið þitt að minnka smám saman skammtinn sem tekinn er á hverjum degi. Að minnka skammtinn smám saman dregur úr hættunni á að fá krampaflog og síflog. Sex mánuðum eftir að notkun Fintepla er hætt þarft þú eða barnið þitt að fara í hjartaómskoðun.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Dravet heilkenni

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- byltur
- niðurgangur
- uppköst
- þyngdartap
- hægðatregða
- lystarleysi
- hár hiti
- lágur blóðsykur
- óeðlileg hjartaómskoðun
- þreyta, syfja eða máttleysi
- sýking í brjóstholi eða berkjubólga
- skjálfti í höndum, handleggjum eða fótleggjum
- flog sem standa í langan tíma (síflog)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- skapstyggi
- sýking í eyra
- óeðlileg hegðun

Lennox-Gastaut heilkenni

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur
- uppköst
- sýking í brjóstholi
- þreyta, syfja eða máttleysi
- lystarleysi

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hægðatregða
- ofseyting munnvatns
- berkjubólga
- inflúensa
- miðeyrabólga
- lungnabólga
- byltur
- þyngdartap
- flog
- langvarandi flog (síflog)
- svefnhöfgi
- skjálfti í höndum, handleggjum eða fótleggjum
- Hækkað prólaktín í blóði

Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af aukaverkunum sem taldar eru upp hér fyrir ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fintepla

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
- Notið innan 3 mánaða eftir að glasið er fyrst opnað.
- Þvoið sprautuna eftir hverja notkun.
- Ef þú týnir eða skemmir sprautu, eða getur ekki lesið skammtamerkingarnar á sprautunni, skaltu nota aðra sprautu sem fylgir í pakkningunni eða tala við lyfjafræðing.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fintepla inniheldur

Virka efnið nefnist fenflúramín Hver ml inniheldur 2,2 mg af fenflúramíni (sem fenflúramín hýdróklóríð).

Önnur innihaldsefni eru:

- Natríumetýl-para-hýdroxýbensóat (E215)
- Natríummetýl-para-hýdroxýbensóat (E219)
- Súkralósi (E955)
- Hýdroxýetýlsellulósi (E1525)
- Einnatríumfosfat (E339)
- Tvínatríumfosfat (E339)
- Kirsuberjabragðduft:
 - Arabískt gúmmí (E414)
 - Glúkósi (maís)
 - Etýlbensóat
 - Náttúrulegar bragðefnablöndur
 - Náttúruleg bragðefni
 - Bragðefni
 - Maltódestrín (maís)
 - Brennisteinsdíoxíð (E220)
- Kalíumsítrat (E332)
- Sítrónusýra (E330)
- Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Fintepla og pakkningastærðir

- Fintepla mixtúra, lausn er afgreidd sem tær, litlaus, örlítið seigfljótandi lausn með kirsuberjabragði.
- Lausnin er fánleg í hvítu glasi með barnaöryggislæsingu og innsigluðu loki.
- Hver askja inniheldur eitthvað af eftirfarandi:
 - Glas sem inniheldur 60 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.

- Glas sem inniheldur 120 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.
- Glas sem inniheldur 250 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.
- Glas sem inniheldur 360 ml af mixtúru, lausn, millistykki fyrir glas, tvær 3 ml munngjafarsprautur með 0,1 ml mælikvarða og tvær 6 ml sprautur með 0,2 ml mælikvarða.
- Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tηλ: + 30 / 2109974000

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Sverige

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.