

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fintepla 2,2 mg/ml oplossing voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine (in de vorm van fenfluraminehydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Glucose (mais): 0,627 mg/ml

Natrium-ethyl-p-hydroxybenzoaat (E215): 0,23 mg/ml

Natrium-methyl-p-hydroxybenzoaat (E219): 2,3 mg/ml

Zwavel dioxide (E220): 0,000009 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor oraal gebruik.

Heldere, kleurloze, licht viskeuze vloeistof, met een pH van 5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fintepla is geïndiceerd voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met Fintepla moet worden gestart en gecontroleerd door artsen met ervaring in de behandeling van epilepsie.

Fintepla wordt voorgeschreven en verstrekt in overeenstemming met het programma voor gecontroleerde toegang tot Fintepla (zie rubriek 4.4).

Dosering

Pediatri sche (kinderen van 2 jaar en ouder) en volwassen patiënten

Tabel 1. Dosisaanbevelingen voor het syndroom van Dravet

	<u>zonder</u> stiripentol	<u>met</u> stiripentol
Startdosis – eerste week	0,1 mg/kg tweemaal daags ingenomen (0,2 mg/kg/dag)	
Dag 7 - tweede week*	0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)	Onderhoudsdosis 0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 - verdere titratie indien van toepassing*	0,35 mg/kg tweemaal daags (0,7 mg/kg/dag)	Niet van toepassing
Maximale aanbevolen dosis	26 mg (13 mg tweemaal daags, d.w.z. 6,0 ml tweemaal daags)	17 mg (8,6 mg tweemaal daags, d.w.z. 4,0 ml tweemaal daags)

* Voor patiënten die fenfluramine verdragen en bij wie een verdere vermindering van het aantal epileptische aanvallen nodig is. Voor patiënten die een snellere titratie nodig hebben, kan de dosis om de 4 dagen worden verhoogd.

Als de berekende dosis 3,0 ml of minder bedraagt, moet de groen bedrukte spuit van 3 ml worden gebruikt.

Als de berekende dosis hoger is dan 3,0 ml, moet de paars bedrukte spuit van 6 ml worden gebruikt. De berekende dosis moet worden afgerond op het dichtstbijzijnde schaalstreepje.

Tabel 2. Dosisaanbevelingen voor het syndroom van Lennox-Gastaut

Startdosis - eerste week	0,1 mg/kg tweemaal daags ingenomen (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 - tweede week**	0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 - onderhoudsdosis**	0,35 mg/kg tweemaal daags (0,7 mg/kg/dag)
Maximale aanbevolen dosis	26 mg (13 mg tweemaal daags, d.w.z. 6,0 ml tweemaal daags)

** De dosis moet, indien verdragen, worden verhoogd tot de aanbevolen onderhoudsdosis (d.w.z. dag 14).

Als de berekende dosis 3,0 ml of minder bedraagt, moet de groen bedrukte spuit van 3 ml worden gebruikt.

Als de berekende dosis hoger is dan 3,0 ml, moet de paars bedrukte spuit van 6 ml worden gebruikt. De berekende dosis moet worden afgerond tot het dichtstbijzijnde schaalstreepje.

Staken van de behandeling

Wanneer de behandeling wordt gestaakt, moet de dosis geleidelijk worden afgebouwd. Zoals geldt voor alle anti-epileptische geneesmiddelen, dient plotselinge staking van de behandeling waar mogelijk te worden vermeden om het risico op een verhoogde frequentie van de aanvallen en status epilepticus tot een minimum te beperken.

Bijzondere populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

In het algemeen wordt een dosisaanpassing niet aanbevolen als Fintepla wordt toegediend aan patiënten met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis. Een langzamere titratie kan echter worden overwogen. Bij melding van bijwerkingen kan een dosisverlaging nodig zijn (zie rubriek 5.2). Fintepla is niet onderzocht bij patiënten met nierziekte in het eindstadium. Het is niet bekend of fenfluramine of de werkzame metaboliet ervan, norfenfluramine, dialyseerbaar is.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over proefpersonen met een leverfunctiestoornis. Toediening aan patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen.

Ouderen

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Fintepla bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fintepla bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Fintepla moet oraal worden toegediend.

Fintepla mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Fintepla kan worden gecombineerd met commercieel beschikbare maagsondes en nasogastrische voedingssondes (zie rubriek 6.6).

Fintepla bevat een zeer beperkte hoeveelheid verteerbare koolhydraten en kan worden gecombineerd met een ketogeen dieet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Aorta- of mitralisklepaandoening.

Pulmonale arteriële hypertensie.

Toediening van monoamineoxidaseremmers in de 14 voorgaande dagen, vanwege een verhoogd risico op serotoninesyndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aorta- of mitralisklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie

Vanwege gemelde gevallen van hartklepaandoeningen die veroorzaakt kunnen zijn door gebruik van fenfluramine in hogere doseringen voor de behandeling van obesitas bij volwassenen, moet het hart worden gemonitord met behulp van echocardiografie. Patiënten met een hartklepaandoening of pulmonale arteriële hypertensie werden uitgesloten van de gecontroleerde klinische studies naar fenfluramine voor de behandeling van het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut. Er werden tijdens deze studies geen hartklepaandoeningen waargenomen.

Voorafgaand aan de behandeling moeten patiënten een echocardiogram ondergaan om de uitgangssituatie vóór behandeling vast te stellen (zie rubriek 4.3) en een reeds bestaande hartklepaandoening of pulmonale hypertensie uit te sluiten.

Gedurende de eerste 2 jaar moet elke 6 maanden, en daarna jaarlijks, een echocardiografische controle worden uitgevoerd. Als een echocardiogram pathologische veranderingen in een hartklep aan het licht brengt, dient op een eerder tijdstip een vervolgechocardiogram te worden overwogen om te beoordelen of de afwijking persistent is. Indien op het echocardiogram pathologische afwijkingen worden waargenomen, wordt aanbevolen de verhouding tussen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling met fenfluramine te beoordelen met de voorschrijver, verzorger en cardioloog.

Indien de behandeling vanwege een aorta- of mitralisklepaandoening wordt stopgezet, moet voor passende monitoring en follow-up worden gezorgd overeenkomstig de lokale richtsnoeren voor de behandeling van een aorta- of mitralisklepaandoening.

In het verleden is gebruik van fenfluramine in hogere doseringen voor de behandeling van obesitas bij volwassenen in verband gebracht met pulmonale arteriële hypertensie. In het klinische programma werd geen pulmonale arteriële hypertensie waargenomen, maar vanwege de lage incidentie van deze ziekte is de ervaring met fenfluramine in de klinische proef onvoldoende om vast te stellen of fenfluramine het risico op pulmonale arteriële hypertensie bij patiënten met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut verhoogt.

Indien de bevindingen van een echocardiogram wijzen op pulmonale arteriële hypertensie, dient zo spoedig mogelijk en uiterlijk binnen 3 maanden een herhalingschocardiogram te worden gemaakt om deze bevindingen te bevestigen. Indien de bevindingen van dit echocardiogram opnieuw wijzen op een verhoogde kans op pulmonale arteriële hypertensie, in de zin van een “matige waarschijnlijkheid” (“intermediate probability”) als omschreven in de richtlijnen van 2015 van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Respiratory Society (ERS), moet dit leiden tot een beoordeling van de baten-risicoverhouding van voortzetting van de behandeling met Fintepla door de voorschrijver, verzorger en cardioloog. Indien de bevinding van het echocardiogram, na bevestiging, wijst op een hoge kans (“high probability”) op pulmonale arteriële hypertensie, als omschreven in de ESC- en ERS-richtlijnen van 2015, wordt aanbevolen de behandeling met fenfluramine te staken.

Verminderde eetlust en gewichtsverlies

Fenfluramine kan verminderde eetlust en gewichtsverlies veroorzaken (zie rubriek 4.8). Een versterkte afname van de eetlust kan optreden wanneer fenfluramine wordt gecombineerd met andere anti-epileptische geneesmiddelen, bijvoorbeeld stiripentol. De gewichtsafname lijkt dosisgerelateerd te zijn. De meeste patiënten kwamen in de loop der tijd weer aan, terwijl de behandeling werd voortgezet. Het gewicht van de patiënt moet worden bewaakt. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van anorexia nervosa of boulimia nervosa dient vóór aanvang van de behandeling met fenfluramine de baten-risicoverhouding te worden beoordeeld.

Programma voor gecontroleerde toegang tot Fintepla

Er is een programma voor gecontroleerde toegang opgezet om 1) off-labelgebruik voor gewichtsbeheersing bij patiënten met obesitas te voorkomen en 2) te verifiëren dat voorschrijvende artsen zijn geïnformeerd over de noodzaak van periodieke monitoring van het hart bij patiënten die Fintepla gebruiken.

Slaperigheid

Fenfluramine kan slaperigheid veroorzaken.

Andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, waaronder alcohol, kunnen het slaperigheidseffect van fenfluramine versterken (zie rubriek 4.5 en 4.7).

Suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie

Suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie zijn gemeld bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptische geneesmiddelen. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde proeven met andere anti-epileptische geneesmiddelen dan fenfluramine heeft een licht verhoogd risico op suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend, en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij gebruik van fenfluramine niet uit. Patiënten en hun verzorgers dienen erop te worden gewezen dat ze een arts moeten raadplegen als zich tekenen van suïcidaal gedrag of suïcidale ideatie voordoen.

Serotoninesyndroom

Net als bij andere serotonerge middelen, kan het serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, zich voordoen bij behandeling met fenfluramine, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva of triptanen), bij middelen die het metabolisme van serotonine verminderen, zoals MAO-remmers, of bij antipsychotica die van invloed kunnen zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen (zie de rubriek 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen psychische veranderingen zijn (bv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bv. hyperreflexie, incoördinatie) en/of gastro-intestinale symptomen (bv. misselijkheid, braken, diarree).

Als een gelijktijdige behandeling met fenfluramine en andere serotonerge middelen die de serotonerge systemen kunnen beïnvloeden, klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Verhoogde frequentie van aanvallen

Net als bij andere anti-epileptische geneesmiddelen kan tijdens de behandeling met fenfluramine een klinisch relevante toename van de frequentie van de aanvallen optreden, wat aanpassing van de dosis fenfluramine en/of de gelijktijdig gebruikte anti-epileptische geneesmiddelen dan wel stopzetting van de behandeling met fenfluramine noodzakelijk kan maken, indien de baten-risicoverhouding negatief is.

Cyproheptadine

Cyproheptadine is een krachtige serotoninereceptorantagonist en kan bijgevolg de werkzaamheid van fenfluramine verminderen. Wanneer cyproheptadine wordt toegevoegd aan de behandeling met fenfluramine, dienen patiënten te worden gecontroleerd op verergering van de epileptische aanvallen. Wanneer bij een patiënt die cyproheptadine gebruikt een behandeling met fenfluramine wordt gestart, kan de werkzaamheid van fenfluramine afnemen.

Glaucoom

Fenfluramine kan mydriase veroorzaken en kan nauwekamerhoekglaucoom versnellen. Staak de behandeling bij patiënten met een acute afname van de gezichtsscherpte. Overweeg stopzetting als er sprake is van oculaire pijn en er geen andere oorzaak kan worden vastgesteld.

Effect van CYP1A2- en CYP2B6-inductoren

Gelijktijdige toediening met sterke CYP1A2-inductoren of CYP2B6-inductoren zal de plasmaconcentraties van fenfluramine verlagen, wat de werkzaamheid van fenfluramine kan verminderen (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige toediening van een sterke CYP1A2- of CYP2B6-inductor met fenfluramine noodzakelijk wordt geacht, moet de patiënt worden gemonitord op verminderde werkzaamheid en kan men een hogere dosis fenfluramine overwegen, mits twee keer de hoogste dagelijkse dosis (52 mg daags) niet wordt overschreden (zie rubriek 4.2). Als een sterke CYP1A2- of CYP2B6-inductor wordt stopgezet tijdens onderhoudsbehandeling met fenfluramine, overweeg dan geleidelijke vermindering van de dosis fenfluramine tot de dosis die werd toegediend vóór het opstarten van de inductor (zie rubriek 4.2).

Effect van CYP1A2- of CYP2D6-remmers

Het opstarten van een gelijktijdige behandeling met een sterke CYP1A2- of CYP2D6-remmer kan leiden tot hogere blootstelling. Daarom moeten bijwerkingen worden gemonitord en kan een dosisverlaging nodig zijn voor sommige patiënten.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine met fluvoxamine (een sterke CYP1A2-remmer) bij steady-state (50 mg eenmaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de AUC_{0-t} van fenfluramine 2,1-voudig en de C_{max} 1,2-voudig en verlaagde de AUC_{0-t} van norfenfluramine 1,3-voudig en de C_{max} 1,4-voudig, vergeleken met fenfluramine alleen toegediend.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine met paroxetine (een sterke CYP2D6-remmer) bij steady-state (30 mg eenmaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de AUC_{0-t} van fenfluramine 1,8-voudig en de C_{max} 1,1-voudig, en verlaagde de AUC_{0-t} van norfenfluramine 1,2-voudig en de C_{max} 1,3-voudig, vergeleken met fenfluramine alleen toegediend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat natrium-ethyl-p-hydroxybenzoaat (E215) en natrium-methyl-p-hydroxybenzoaat (E219), die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

Het bevat ook zwaveldioxide (E220), dat in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en bronchospasme veroorzaakt.

Patiënten met een zeldzame glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dagelijkse dosis van 12 ml, wat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Dit geneesmiddel bevat glucose, dat schadelijk kan zijn voor de tanden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Farmacodynamische interacties met andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, verhogen het risico op verergerde onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. Voorbeelden van dergelijke dempende middelen zijn andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en triptanen), middelen die het metabolisme van serotonine afremmen, zoals MAO-remmers, of antipsychotica die van invloed kunnen zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Farmacokinetische interacties

Klinische onderzoeken

Effect van de steady-stateconcentratie van stiripentol plus clobazam en/of valproaat op fenfluramine

In steady state in de fase 3-studies resulteerde de gelijktijdige toediening van 0,2 mg/kg fenfluramine tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag), maximaal 17 mg/dag, met een standaard anti-epilepticumregime van stiripentol plus clobazam en/of valproaat, in een toename van de AUC₀₋₂₄ voor fenfluramine met 130% en een daling van de AUC₀₋₂₄ voor norfenfluramine met 60% ten opzichte van 0,35 mg/kg fenfluramine tweemaal daags (0,7 mg/kg/dag), maximaal 26 mg/dag, zonder stiripentol (zie rubriek 4.2).

Effect van de steady-stateconcentratie van cannabidiol op fenfluramine

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis fenfluramine van 0,35 mg/kg en herhaalde doses cannabidiol verhoogde de AUC_{0-INF} van fenfluramine met 59% en de C_{max} met 10%, en verlaagde de AUC_{0-INF} van norfenfluramine met 22% en de C_{max} met 33% ten opzichte van alleen fenfluramine. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis fenfluramine van 0,35 mg/kg met herhaalde doses cannabidiol had geen invloed op de farmacokinetiek van cannabidiol, vergeleken met cannabidiol alleen. Een dosisaanpassing is niet nodig wanneer fenfluramine gelijktijdig met cannabidiol wordt toegediend.

Effect van rifampicine (een sterke inductor van CYP3A en 2C19 en een matige inductor van CYP1A2, 2B6, 2C8 en 2C9), of sterke CYP1A2- of CYP2B6-inductoren

Rifampicine induceert meerdere CYP-enzymen die fenfluramine en norfenfluramine metaboliseren. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine met rifampicine bij steady-state (600 mg eenmaal daags) verlaagde bij gezonde vrijwilligers de AUC_{0-t} van fenfluramine met 58% en de C_{max} met 40% en verlaagde de AUC_{0-t} van norfenfluramine met 50% en verhoogde de C_{max} van norfenfluramine met 13%, vergeleken met fenfluramine alleen toegediend. Een verhoging van de dosis fenfluramine kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening van rifampicine of een sterke CYP1A2- of CYP2B6-inductor (zie rubriek 4.4).

Effect van CYP1A2- of CYP2B6-remmers

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine met fluvoxamine (een sterke CYP1A2-remmer) bij steady-state (50 mg eenmaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de AUC_{0-t} van fenfluramine 2,1-voudig en de C_{max} 1,2-voudig en verlaagde de AUC_{0-t} van norfenfluramine 1,3-voudig en de C_{max} 1,4-voudig, vergeleken met fenfluramine alleen toegediend.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine met paroxetine (een sterke CYP2D6-remmer) bij steady-state (30 mg eenmaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de AUC_{0-t} van fenfluramine 1,8-voudig en de C_{max} 1,1-voudig, en verlaagde de AUC_{0-t} van norfenfluramine 1,2-voudig en de C_{max} 1,3-voudig, vergeleken met fenfluramine alleen toegediend.

In-vitro-onderzoeken

Effect van fenfluramine op andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis fenfluramine van 0,7 mg/kg en een enkelvoudige dosis van een combinatie van stiripentol, clobazam en valproïnezuur had geen invloed op de farmacokinetiek van stiripentol, noch op de farmacokinetiek van clobazam of zijn N-desmethyl-metaboliet norclobazam, noch op de farmacokinetiek van valproïnezuur, vergeleken met alleen de combinatie van stiripentol, clobazam en valproïnezuur.

Effect van fenfluramine op CYP2D6-substraten

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat fenfluramine CYP2D6 kan remmen. Er is gemeld dat de steady-stateconcentraties van desipramine ongeveer een factor 2 stijgen bij gelijktijdige toediening van fenfluramine. Gelijktijdige toediening van fenfluramine en CYP2D6-substraten kan de plasmaconcentraties van deze stoffen verhogen.

Effect van fenfluramine op CYP2B6- en CYP3A4-substraten

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat fenfluramine CYP2B6 kan induceren en intestinaal CYP3A4 kan induceren. Gelijktijdige toediening van fenfluramine en CYP2B6-substraten of CYP3A4-substraten kan de plasmaconcentraties van deze stoffen verlagen.

Effect van fenfluramine op MATE1-substraten

In-vitro-onderzoeken wijzen erop dat norfenfluramine (grote en farmacologisch actieve metaboliet) bij klinisch relevante concentraties MATE1 kan remmen. Gelijktijdige toediening van fenfluramine en MATE1-substraten kan de plasmaconcentraties van deze stoffen verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van fenfluramine bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit bij afwezigheid van paternale en maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Fintepla te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fenfluramine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat fenfluramine/metabolieten in de melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Fintepla moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en met het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Tot klinische doses van 104 mg/dag werden geen effecten van fenfluramine op de vruchtbaarheid van de mens opgemerkt. Dieronderzoek duidt er echter op dat Fintepla mogelijk van invloed kan zijn op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fintepla heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien het slaperigheid en vermoeidheid kan veroorzaken. Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat zij voldoende ervaring hebben opgedaan om te kunnen inschatten of het geneesmiddel hun vermogens negatief beïnvloedt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel voor het syndroom van Dravet

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn verminderde eetlust (44,2%), diarree (30,8%), koorts (25,6%), vermoeidheid (25,6%), infectie van de bovenste luchtwegen (20,5%), lethargie (17,5%), slaperigheid (15,4%) en bronchitis (11,6%).

Samenvatting van het veiligheidsprofiel voor het syndroom van Lennox-Gastaut

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn verminderde eetlust (35,6%), vermoeidheid (18,4%), slaperigheid (17,2%), braken (13,5%) en diarree (12,6%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die in placebogecontroleerde klinische onderzoeken met fenfluramine werden gemeld, zijn in de onderstaande tabellen vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 3. Bijwerkingen voor het syndroom van Dravet

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis Infectie van de bovenste luchtwegen	Oorinfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Abnormaal gedrag Prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Lethargie Slaperigheid Status epilepticus Tremor	
Maag-darmstelselaandoeningen	Obstipatie Diarree Braken	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts Vermoeidheid	
Onderzoeken	Verlaagde bloedglucosespiegel Afwijkend echocardiogram (zeer milde regurgitatie) Verlaagd gewicht	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Valincidenten	

Tabel 4. Bijwerkingen voor het syndroom van Lennox-Gastaut

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie van de bovenste luchtwegen	Bronchitis Griep Otitis media Longontsteking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Epileptische aanval Status epilepticus Lethargie Tremor
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Braken	Obstipatie Overmatige speekselproductie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	
Onderzoeken		Verhoogde prolactinespiegel Gewichtsverlies
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Valincidenten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verminderde eetlust en gewichtsverlies

Fenfluramine kan verminderde eetlust en gewichtsverlies veroorzaken. In de gecontroleerde proeven met kinderen en jongvolwassenen met het syndroom van Dravet had 34,4% van de met fenfluramine behandelde patiënten een bijwerking van verminderde eetlust, vergeleken met 8,3% van de patiënten die placebo kregen, en ongeveer 18,9% van de met fenfluramine behandelde patiënten had een gewichtsverlies van $\geq 7\%$ ten opzichte van hun referentiegewicht, vergeleken met 2,4% van de patiënten die placebo kregen. In de gecontroleerde klinische studies bij kinderen en volwassenen met het syndroom van Lennox-Gastaut had 35,6% van de met fenfluramine behandelde patiënten een bijwerking van verminderde eetlust, in vergelijking met 10,3% van de patiënten met placebo, en ongeveer 8,0% van de met fenfluramine behandelde patiënten had een gewichtsverlies van $\geq 7\%$ ten opzichte van hun baselinegewicht, in vergelijking met 0% van de patiënten met placebo. De afnames in eetlust en in gewicht leken dosisgerelateerd te zijn. Het gewicht van de meeste proefpersonen herstelde zich in de loop der tijd, terwijl de behandeling met fenfluramine werd voortgezet.

Status epilepticus en epileptische aanvallen

In de klinische fase 3-studies naar het syndroom van Dravet was de waargenomen frequentie van status epilepticus 2,4% in de placebogroep en 6,6% in de gecombineerde fenfluraminegroep. In de klinische fase 3-studie naar LGS was de waargenomen frequentie van status epilepticus 1,1% in de placebogroep en 3,4% in de fenfluraminegroep. Er waren geen stopzettingen vanwege status epilepticus in de klinische fase 3-studies naar het syndroom van Dravet en LGS.

In de gecontroleerde studies bij patiënten met het syndroom van Dravet werden bijwerkingen van epileptische aanvallen vaker gemeld bij met fenfluramine behandelde patiënten in vergelijking met placebo, namelijk 4,1% bij met fenfluramine behandelde patiënten in vergelijking met 2,3% bij de patiënten met placebo. In de LGS-studie werden epileptische aanvallen gemeld met een vergelijkbare frequentie bij de met fenfluramine behandelde patiënten (6,8%) en bij de patiënten met placebo (6,9%). Epileptische aanvallen beoordeeld als gerelateerd aan het studiegeneesmiddel werden echter vaker gemeld bij met fenfluramine behandelde patiënten dan bij placebo, bij 6,3% van de met fenfluramine behandelde patiënten in vergelijking met 1,1% van de patiënten met placebo.

Het gemiddelde aantal dagen tot begin van aanvallen in de fase 3-studie naar LGS na begin van de behandeling was 26,3 dagen in de groep met fenfluramine 0,2 mg/kg/dag, 31,1 dagen in de groep met fenfluramine 0,8 mg/kg/dag en 31,3 dagen in de placebogroep.

Echocardiografische veiligheidsbeoordelingen van klepregurgitatie

Hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie werden aan de hand van echocardiografie beoordeeld in de placebocontroleerde en open-label verlengingsstudies bij 341 patiënten met het syndroom van Dravet en 263 patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut. Geen van de patiënten in de placebogecontroleerde studies of tijdens de open-label verlengingsstudies met blootstelling tot 3 jaar kreeg een hartklepaandoening of pulmonale arteriële hypertensie. In de dubbelblinde studies naar het syndroom van Dravet werd zeer lichte mitralisklepregurgitatie gemeld bij 17,9% van de patiënten in de groep met fenfluramine 0,2 mg/kg/dag (n=7/39), 23,3% in de groep met fenfluramine 0,4 mg/kg/dag (n=10/43), 22,5% in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (n=9/40) en bij 9,5% in de

placebogroep (n=8/84). Lichte mitralisklepregurgitatie werd gemeld bij 2,3% van de patiënten in de groep met fenfluramine 0,4 mg/kg/dag (n=1/43). Zeer lichte aortaklepregurgitatie werd gemeld bij 7,9% van de patiënten in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (n = 3/40). In de dubbelblinde studies naar het syndroom van Lennox-Gastaut werd zeer lichte mitralisklepregurgitatie gemeld bij 14,8% van de patiënten in de groep met fenfluramine 0,2 mg/kg/dag (n=13/89), 17,6% in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (n=15/87) en 22,1% in de placebogroep (n=19/87). Lichte mitralisklepregurgitatie werd gemeld bij 1,1% in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (n=1/87). Zeer lichte aortaklepregurgitatie werd gemeld bij 5,6% van de patiënten in de groep met fenfluramine 0,2 mg/kg/dag (n = 5/89) en bij 2,3% in de placebogroep (n = 2/87). Eén 11-jarige patiënt in de groep met fenfluramine 0,2 mg/kg/dag vertoonde lichte aortaklepregurgitatie. Er werden geen afwijkingen in klepmorfologie waargenomen, en na diagnostische evaluatie aan de hand van transoesofageaal echocardiogram werd de bevinding bijgesteld tot afwezig. Zeer lichte en lichte mitralisklepregurgitatie en zeer lichte aortaregurgitatie zijn allemaal niet-pathologische bevindingen, zoals gedefinieerd door de ESC- en ERS-richtlijnen van 2015. Waar zeer lichte mitralis- of aortaregurgitatie werd waargenomen, waren de resultaten vaak van voorbijgaande aard.

Lethargie, slaperigheid en vermoeidheid

In de gecontroleerde studies bij proefpersonen met het syndroom van Dravet werden lethargie, slaperigheid en vermoeidheid/asthenie zeer vaak gemeld bij respectievelijk 13,9%, 10,7% en 15,6%, van de proefpersonen in de gecombineerde groepen met fenfluraminebehandeling. In de gecontroleerde studie bij het syndroom van Lennox-Gastaut werd lethargie vaak gemeld bij 4% van de proefpersonen. Vermoeidheid/asthenie en slaperigheid werden zeer vaak gemeld bij respectievelijk 18,8% en 13,6% van de proefpersonen. De meerderheid van de bijwerkingen van lethargie, slaperigheid en vermoeidheid/asthenie werden gemeld in de eerste 2 weken van de behandeling met fenfluramine, en waren licht of matig van ernst. Stopzetting vanwege lethargie, slaperigheid en vermoeidheid/asthenie was zeldzaam, en, in de meeste gevallen, verdwenen deze bijwerkingen of verbeterden ze in de loop van de behandeling. In de gecontroleerde studies bij het syndroom van Dravet stopten 0,8% en 1,6% van de proefpersonen in de gecombineerde groepen met fenfluramine-behandeling respectievelijk vanwege lethargie en slaperigheid. In de LGS-studie stopten 1,7% van de proefpersonen in de groep met fenfluraminebehandeling vanwege slaperigheid.

Maagdarmstelselaandoeningen

In de gecontroleerde fase 3-studie naar LGS bij kinderen en jongvolwassenen werden diarree (11,9%) en braken (10,8%) vaker waargenomen in de gecombineerde fenfluraminegroepen dan in de placebogroep (respectievelijk 4,6% en 5,7%) tijdens de 14 weken durende titratie- en onderhoudsperioden. De gemiddelde tijd tot begin van diarree in de fenfluraminegroepen was 25,0 en 26,1 dagen in de groepen met respectievelijk 0,2 mg/kg/dag en 0,8 mg/kg/dag versus 46,0 dagen in de placebogroep, terwijl de gemiddelde tijd tot begin van braken in de fenfluraminegroepen 29,5 en 29,1 dagen was in de groepen met respectievelijk 0,2 mg/kg/dag en 0,8 mg/kg/dag versus 42,8 dagen in de placebogroep.

In de gecontroleerde studie naar LGS tot en met de open-label studie werden diarree en obstipatie vaker waargenomen in de groepen met hogere dosis. De gemiddelde tijd tot begin van diarree was 215,7 dagen, 95,2 dagen en 79,6 dagen in de groepen met gemiddelde dagelijkse dosis van respectievelijk $>0 - <0,4$ mg/kg/dag, $0,4 - <0,6$ mg/kg/dag en $\geq 0,6$ mg/kg/dag, terwijl de gemiddelde tijd tot begin van obstipatie 113,0 dagen, 173,7 dagen en 140,1 dagen was in de groepen met gemiddelde dagelijkse dosis van respectievelijk $>0 - <0,4$ mg/kg/dag, $0,4 - <0,6$ mg/kg/dag en $\geq 0,6$ mg/kg/dag.

Alle voor diarree en obstipatie gemelde voorvallen waren licht of matig van ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

In de gecontroleerde fase 3-studie naar LGS bij kinderen en jongvolwassenen werd infectie van de bovenste luchtwegen (7,4%) vaker waargenomen in de gecombineerde fenfluraminegroepen dan in de

placebogroep (3,4%) tijdens de 14 weken durende titratie- en onderhoudsperioden. De gemiddelde tijd tot begin van infectie van de opperstebovenste luchtwegen was 42,9 dagen en 40,8 dagen in respectievelijk de groepen met 0,2 mg/kg/dag en 0,8 mg/kg/dag in vergelijking met 46,7 dagen in de placebogroep.

Een hogere frequentie van infecties werd gemeld in de actieve groep onder 2- tot 6-jarigen van de gecontroleerde LGS-studie. De gecombineerde incidenties van infectie van de opperstebovenste luchtwegen (waaronder streptokokkenfaryngitis, faryngotonsillitis, rinitis, sinusitis en virale infectie van de opperstebovenste luchtwegen) werden het vaakst gemeld bij 14,2% van de proefpersonen in de groep met fenfluraminebehandeling. Bronchitis (2,3%), griep (2,3%), otitis media (1,1%) en longontsteking (2,3%) werden vaak gemeld. De meeste van deze infecties werden gemeld bij 2 of meer proefpersonen in de groep met fenfluraminebehandeling, en werden niet gemeld in de placebogroep. In de gecontroleerde LGS-studie tot en met de open-label studie werden nasofaryngitis, infectie van de opperstebovenste luchtwegen, virale gastro-enteritis en longontsteking vaker gemeld in de groepen met hogere dosis. De gemiddelde tijd tot begin van deze voorvallen was 6,0 – 155,1 dagen, 107,1 – 212,5 dagen en 155,7 – 320,7 dagen in de groepen met gemiddelde dagelijkse dosis van respectievelijk $>0 - <0,4$ mg/kg/dag, $0,4 - <0,6$ mg/kg/dag en $\geq 0,6$ mg/kg/dag.

Alle voor nasofaryngitis, infectie van de opperstebovenste luchtwegen en virale gastro-enteritis gemelde voorvallen waren licht of matig van ernst. Tijdens het open-labelgedeelte van de studie werden twee gevallen van ernstige longontsteking gemeld in de groep met gemiddelde dagelijkse dosis van $0,4 - <0,6$ mg/kg/dag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn slechts beperkte gegevens gemeld met betrekking tot de klinische effecten en de behandeling van overdosering van fenfluramine. Agitatie, slaperigheid, verwardheid, blozen, tremor (of rillingen), koorts, transpireren, buikpijn, hyperventilatie en gedilateerde niet-reactieve pupillen werden gemeld bij veel hogere doses fenfluramine dan de gebruikte doses in het klinische onderzoeksprogramma.

Vitale functies moeten nauwlettend worden gemonitord en ondersteunende behandeling moet worden gegeven in geval van convulsies, aritmieën of ademhalingsmoeilijkheden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica; ATC-code: N03AX26.

Werkingsmechanisme

Fenfluramine is een serotonine-vrijmakend middel en stimuleert zo meerdere subtypen van 5-HT-receptoren door het vrijkomen van serotonine. Fenfluramine kan het aantal aanvallen verminderen door als agonist in te werken op specifieke serotoninereceptoren in de hersenen, waaronder de 5-HT1D-, 5-HT2A- en 5-HT2C-receptoren, en ook door in te werken op de sigma-1-receptor. Het precieze werkingsmechanisme van fenfluramine bij het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut is niet bekend.

Klinische werkzaamheid

Syndroom van Dravet

Pediatrische en jongvolwassen patiënten met het syndroom van Dravet

De werkzaamheid van fenfluramine bij kinderen en jongvolwassenen met het syndroom van Dravet werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde onderzoeken.

Studie 1 (N = 119) was een driearmig, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groep, dat een referentieperiode van 6 weken omvatte, gevolgd door een titratieperiode van 2 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken voor in totaal 14 weken behandeling. De in aanmerking komende patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd naar een van de twee doses fenfluramine (0,7 mg/kg/dag of 0,2 mg/kg/dag, maximaal 26 mg/dag) of placebo. De gemiddelde (standaarddeviatie) leeftijd van de in onderzoek 1 opgenomen patiënten was 9,0 (4,7) jaar, met een spreiding van 2 tot 18 jaar. Het merendeel van de patiënten was ≥ 6 jaar oud (73,9%) (met een minderheid van 26,1% in de leeftijd van < 6 jaar), man (53,8%) en wit (82,4%). Alle deelnemende patiënten konden onvoldoende onder controle worden gebracht met ten minste één anti-epileptisch geneesmiddel, met of zonder stimulatie van de nervus vagus en/of ketogeen dieet. Bij aanvang van het onderzoek namen de patiënten tussen een en vijf anti-epileptische geneesmiddelen in. De meest voorkomende gelijktijdig gebruikte anti-epileptische geneesmiddelen ($\geq 25\%$ van het totaal) waren valproaat (59,6%), clobazam (58,8%) en topiramaat (25,2%). In studie 1 was de mediane frequentie van convulsies per 28 dagen bij aanvang van de behandeling 34,0, 17,5 en 21,2 in respectievelijk de placebogroep, de groep op fenfluramine 0,2 mg/kg/dag en de groep op fenfluramine 0,7 mg/kg/dag.

Studie 2 (voorheen bekend als 1504) (N = 87) was een tweearmig, multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groep, bestaande uit een referentieperiode van 6 weken gevolgd door een titratieperiode van 3 weken en een onderhoudsperiode van 12 weken voor in totaal 15 weken behandeling. De in aanmerking komende patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar fenfluramine 0,4 mg/kg/dag (maximaal 17 mg/dag) of placebo toegevoegd aan hun stabiele standaardzorgregime van stiripentol (plus clobazam en/of valproaat) en mogelijk andere anti-epileptische geneesmiddelen. De gemiddelde (standaarddeviatie) leeftijd van de in onderzoek 2 opgenomen patiënten was 9,1 (4,8) jaar, met een spreiding van 2 tot 19 jaar. Het merendeel van de patiënten was ≥ 6 jaar oud (72,4%) (met een minderheid van 27,6% in de leeftijd van < 6 jaar), man (57,5%) en, voor zover gemeld, wit (59,8%). Alle deelnemende patiënten konden onvoldoende onder controle worden gebracht met ten minste één anti-epileptisch geneesmiddel, waaronder stiripentol, met of zonder stimulatie van de nervus vagus en/of ketogeen dieet. De mediane frequentie van convulsies per 28 dagen was bij aanvang van de behandeling 10,7 en 14,3 in respectievelijk de placebogroep en de groep op fenfluramine 0,4 mg/kg/dag.

Tabel 5. Syndroom van Dravet: Studie 1 en studie 2 (voorheen bekend als 1504) resultaten van primaire en geselecteerde secundaire eindpunten voor de werkzaamheid

		Studie 1			Studie 2	
		Placebo	Fenfluramine 0,2 mg/kg/dag	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag	Placebo + stiripentol	Fenfluramine 0,4 mg/kg/dag + stiripentol
Frequentie van convulsies	N op baseline.	39	39	40	44	43
	Mediaan (min, max)	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
Onderhoudsperiode	N bij einde onderhoudsperiode.	39	39	40	44	42
	Mediaan (min, max)	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Afname van de gemiddelde	-	36,7% p = 0,016	67,3% p < 0,001	-	54,9% p < 0,001

		Studie 1			Studie 2	
		Placebo	Fenfluramine 0,2 mg/kg/dag	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag	Placebo + stiripentol	Fenfluramine 0,4 mg/kg/dag + stiripentol
	maandelijkse, baseline-gecorrigeerde frequentie van convulsies vergeleken met placebo					
% afname van convulsies Onderhouds periode	Aantal (%) patiënten met $\geq 50\%$ vermindering van maandelijkse convulsies – verandering t.o.v. baseline Effectgrootte ¹ Relatief risico	4 (10,3%)	17 (43,6%) EG = 33,3% RR: 4,25	29 (72,5%) EG = 62,2% RR: 7,07	4 (9,1%)	23 (54,8%) EG = 45,7 RR: 6,02
	Aantal (%) patiënten met $\geq 75\%$ vermindering van maandelijkse convulsies – verandering t.o.v. baseline Effectgrootte ¹ Relatief risico	2 (5,1%)	10 (25,6%) EG = 20,5% RR: 5,00	21 (52,5%) EG = 47,4% RR: 10,24	2 (4,5%)	17 (40,5%) EG = 36,0% RR: 8,90
	Aantal (%) patiënten met $\geq 100\%$ vermindering van maandelijkse convulsies – verandering t.o.v. baseline Effectgrootte ¹	0 (0%)	6 (15,4%) EG = 15,4%	6 (15,0%) EG = 15,0%	0 (0%)	2 (4,8%) EG = 4,8%
Langste aanvalsvrije interval (mediaan)		9,5 dagen n	15,0 dagen p = 0,035	25,0 dagen p < 0,001	13,0 dagen	22,0 dagen p = 0,004
Titratie + onderhoudsperiode						

¹ Effectgrootte (EG, risicoverschil) berekend als percentage van “actief – placebo”; RR: Relatief risico

Volwassenen

In studie 1 en studie 2 bestond de populatie met het syndroom van Dravet overwegend uit pediatrische patiënten, met slechts 7 volwassen patiënten van 18-19 jaar (3,4%). Daardoor werden slechts beperkte werkzaamheids- en veiligheidsgegevens verkregen voor de populatie volwassenen met het syndroom van Dravet.

Open-labelgegevens

Patiënten met het syndroom van Dravet die deelnamen aan studie 1 en studie 2, konden deelnemen aan een open-label verlengingsstudie (studie 3). De primaire doelstelling van de open-label studie was werkzaamheid en veiligheid van fenfluramine op lange termijn bij dosissen van 0,2 tot 0,7 mg/kg/dag,

waarbij de dosis fenfluramine getitreerd kon worden voor optimalisatie van de behandeling. Er werden gegevens gemeld voor 330 patiënten die deelnamen aan de open-label studie en die fenfluramine kregen tot maximaal 3 jaar (mediane behandelingsperiode: 631 dagen; spreiding: 7-1086). In totaal stopte 23% van de patiënten met deelname aan de studie tijdens de open-label verlengingsperiode van behandeling, van wie 15% vanwege gebrek aan werkzaamheid en 1% vanwege bijwerkingen.

Syndroom van Lennox-Gastaut

Kinderen en volwassenen met het syndroom van Lennox-Gastaut

De werkzaamheid van fenfluramine bij de behandeling van epileptische aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut bij patiënten van 2 tot 35 jaar oud werd beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (studie 4 deel 1).

Studie 4 deel 1 vergeleek een dosis van 0,7 mg/kg/dag (N=87) en 0,2 mg/kg/dag (N=89) fenfluramine (tot een maximale dosis per dag van 26 mg/kg) met placebo. Patiënten hadden een diagnose van het syndroom van Lennox-Gastaut en hun ziekte was onvoldoende onder controle met minstens één anti-epilepticum, met of zonder stimulatie van de nervus vagus en/of een ketogeen dieet. De studie had een 4 weken durende baselineperiode, waarin patiënten minimaal 8 valaanvallen moesten hebben terwijl ze een stabiele behandeling met anti-epileptische medicatie kregen. Valaanvallen omvatten: gegeneraliseerde tonisch-clonische, secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische, tonische, atonische of tonische-atonische aanvallen, waarvan werd bevestigd dat ze resulteerden in valincidenten. De baselineperiode werd gevolgd door randomisatie in een 2 weken durende titratieperiode en een daaropvolgende 12 weken durende onderhoudsperiode, waarbij de dosis fenfluramine stabiel bleef.

In studie 4 deel 1 nam 99% van de patiënten tussen 1 en 4 gelijktijdige anti-epileptische geneesmiddelen. De meest gebruikte gelijktijdige anti-epileptische geneesmiddelen (bij minstens 25% van de patiënten) waren clobazam (45,2%), lamotrigine (33,5%) en valproaat (55,9%).

Het primair werkzaamheidseindpunt in studie 4 deel 1 was de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in de frequentie van valaanvallen per 28 dagen tijdens de gecombineerde 14 weken durende titratie- en onderhoudsperiodes (d.w.z. de behandelingsperiode) in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag in vergelijking met de placebogroep. De belangrijkste secundaire eindpunten omvatten het aandeel patiënten die een vermindering van $\geq 50\%$ behaalden ten opzichte van de baseline in frequentie van valaanvallen per 28 dagen voor de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag in vergelijking met de placebogroep, en het aandeel patiënten dat verbetering behaalde (minimaal, veel of zeer veel verbeterd) op de schaal Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I; klinische algemene indruk - verbetering), zoals beoordeeld door de hoofdonderzoeker in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag in vergelijking met de placebogroep.

In studie 4 deel 1 was de mediane procentuele verandering ten opzichte van de baseline (vermindering) in de frequentie van valaanvallen per 28 dagen significant groter voor de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag in vergelijking met de placebogroep (tabel 6). Een vermindering in valaanvallen werd waargenomen binnen 2 weken na aanvang van de behandeling met fenfluramine, en het effect bleef consistent in de loop van de 14 weken durende behandelingsperiode.

Onder de proefpersonen met ≥ 124 valaanvallen per 28 dagen tijdens de baseline, was de vermindering in valaanvalfrequentie -19,98%, -7,37% en -11,21% voor proefpersonen in de groep met respectievelijk fenfluramine 0,7 mg/kg/dag; 0,2 mg/kg/dag en placebo.

Tabel 6. Syndroom van Lennox-Gastaut: resultaten van geselecteerde eindpunten in Studie 4 Deel 1 (Onderhoudsperiode)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (N = 87)
Primair eindpunt: procentuele verandering ten opzichte van BL in DSF tijdens M		

	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (N = 87)
DSF Samenvattende statistieken^a		
Mediaan bij BL	53,00	82,00
Mediaan tijdens M	47,33	55,73
Mediane procentuele verandering ten opzichte van BL tijdens M	-7,28	-27,16
Niet-parametrisch model^b		
p-waarde voor vergelijking met placebo	—	0,0018
HL-schatting voor mediaan verschil (A-P)		
Schatting (Std.Ft.)	—	-20 (5,795)
95%-BI	—	31,61, -8,89
Belangrijkste secundair eindpunt: percentage patiënten met $\geq 50\%$ vermindering ten opzichte van BL in DSF (50% responderpercentage) tijdens M		
$\geq 50\%$ vermindering in DSF, n (%)	11 (12,6)	27(31,4)
p-waarde voor vergelijking met placebo ^c		0,0044
Belangrijkste secundair eindpunt: percentage patiënten met verbetering^d in de CGI-I onderzoekersscore aan het einde van M		
Proefpersonen met score 1, 2 of 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-waarde vs. placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analysis of covariance (covariantie-analyse); A-P = actieve groep–placebogroep; BL = Baselineperiode; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement (klinische algemene indruk - verbetering); BI = betrouwbaarheidsinterval; DSF = drop seizure frequency per 28 days (valaanvalfrequentie per 28 dagen); HL = Hodges-Lehmann; Std.Ft. = standaardfout; T+M = Titration and Maintenance Periods (titratie- en onderhoudsperioden)

- BL, T+M en percentage verandering ten opzichte van de BL in M-waarden voor frequentie aanvallen per 28 dagen worden gepresenteerd in de oorspronkelijke schaal.
- De resultaten zijn gebaseerd op een niet-parametrisch ANCOVA-model met strata voor behandelingsgroep (3 niveaus) en gewicht (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) als factoren, rang van BL aanvalsfrequentie als covariabele, en rang van procentuele verandering ten opzichte van de BL in frequentie van aanvallen tijdens de behandeling (M) als respons.
- Op basis van een logistisch regressiemodel dat een categorische responsvariabele omvatte (behaalde vermindering in percentage, ja of nee), stratum voor gewichtsgroep (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) en baseline DSF als covariabele.
- Minimaal, veel of heel veel verbeterd
- Op basis van een Cochran-Mantel-Haenszel-test ter vergelijking van de actieve behandeling met placebo, na aanpassing volgens gewichtsstratum.

De mediane procentuele vermindering ten opzichte van de baseline in valaanvalfrequentie per 28 dagen voor de lagere dosis fenfluramine (0,2 mg/kg/dag) tijdens de onderhoudsperiode bereikte geen statistische significantie in vergelijking met placebo (mediane verandering tussen de 0,2-groep patiënten en placebo in procentuele verandering ten opzichte van de baseline tijdens de onderhoudsperiode -11,48 [95%-BI -26,61, 3,31]).

Het type aanval met de grootste mediane procentuele verandering ten opzichte van de baseline in de groep met fenfluramine 0,7 mg/kg/dag in vergelijking met de placebogroep was gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (-45.7% fenfluramine 0,7 mg/kg/dag [n=38] versus 3,7% placebo [n=38]).

Patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut die studie 4 deel 1 voltooiden, konden deelnemen aan deel 2, een open-label, 52 weken durende verlengingsstudie met flexibele dosis voor patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut die deel 1 voltooiden. De primaire doelstelling van studie 4 deel 2 was het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van fenfluramine op lange termijn bij dosissen van 0,2 mg/kg/dag tot 0,7 mg/kg/dag. Alle patiënten kregen fenfluramine 0,2 mg/kg/dag gedurende 1 maand. Daarna werd de dosis getitreerd voor optimalisatie van de behandeling.

Van de 172 gedurende ≥ 12 maanden met Fintepla behandelde LGS-proefpersonen had 46,5% een gemiddelde dagelijkse dosis van $0,4 - <0,6$ mg/kg/dag gekregen, 33,7% een gemiddelde dagelijkse dosis van $\geq 0,6$ mg/kg/dag en 19,8% een gemiddelde dagelijkse dosis van $>0 - <0,4$ mg/kg/dag.

Gegevens werden gemeld voor 247 patiënten die ingeschreven waren in studie 4 deel 2 en die fenfluramine kregen voor een mediane duur van 364 dagen (spreiding: 19-542 dagen). In totaal voltooiden 143 proefpersonen de studie, de deelname van 19 proefpersonen was nog steeds lopende, en 85 proefpersonen hadden zich teruggetrokken. De vaakst voorkomende reden voor stopzetting was uitblijven van werkzaamheid (55 [22,3%]), bijwerking (13 [5,3%]) en terugtrekking door de proefpersoon (13 [5,3%]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Fintepla in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met het syndroom van Dravet (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van fenfluramine en norfenfluramine is bestudeerd bij gezonde proefpersonen en bij pediatriche patiënten met het syndroom van Dravet en bij pediatriche en volwassen patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut.

Absorptie

Fenfluramine bereikt een maximale plasmaconcentratie (T_{max}) binnen 3 tot 5 uur bij steady state. De absolute biologische beschikbaarheid van fenfluramine is ongeveer 68%-83%. Er was geen effect van voedsel op de farmacokinetische eigenschappen van fenfluramine of norfenfluramine.

In geval van fenfluramine treedt de C_{max} op ~ 3 uur na een enkelvoudige orale dosis bij gezonde vrijwilligers. Deze bedraagt 28,6 ng/ml na een dosis van 0,35 mg/kg en 59,3 ng/ml na een dosis van 0,7 mg/kg fenfluramine. De AUC_{inf} is 673 ng*u/ml en 1660 ng*u/ml na respectievelijk 0,35 mg/kg en 0,7 mg/kg. In geval van norfenfluramine treedt de C_{max} op ~ 12 uur na een enkelvoudige orale dosis bij gezonde vrijwilligers. Deze bedraagt 11,7 ng/ml en 16,1 ng/ml na een dosis van respectievelijk 0,354 mg/kg en 0,78 mg/kg. De AUC_{inf} is 798 ng*u/ml en ~ 800 ng*u/ml na respectievelijk 0,35 mg/kg en 0,7 mg/kg. De C_{max} en AUC_{inf} van fenfluramine lijken bij gezonde vrijwilligers over het dosisbereik van 0,35 tot 0,7 mg/kg evenredig te zijn aan de dosis. De C_{max} en AUC_{inf} van norfenfluramine zijn bij gezonde vrijwilligers over het dosisbereik van 0,35 tot 0,7 mg/kg lager dan evenredig aan de dosis. De toename van AUC_{inf} was 0,5-voudig voor de dosis van 0,7 mg/kg ten opzichte van de dosis van 0,35 mg/kg. De toename van C_{max} was 0,7-voudig voor de dosis van 0,7 mg/kg ten opzichte van de dosis van 0,35 mg/kg.

Bij pediatriche patiënten met het syndroom van Dravet is de steady-stateblootstelling (AUC_{0-24}) na een dosis fenfluramine van 0,2 mg/kg/dag, tweemaal daags toegediend, 371 ng*u/ml voor fenfluramine en 222 ng*u/ml voor norfenfluramine. Bij pediatriche patiënten is de steady-state blootstelling (AUC_{0-24}) na een dosis fenfluramine van 0,7 mg/kg/dag, tweemaal daags toegediend met een maximum van 26 mg/dag, 1400 ng*u/ml voor fenfluramine en 869 ng*u/ml voor norfenfluramine na een dosis van 0,7 mg/kg/dag, tweemaal daags toegediend. $C_{max,ss}$ was 68,6 ng/ml voor fenfluramine en 37,8 ng/ml voor norfenfluramine. Wanneer stiripentol gelijktijdig wordt toegediend, bedraagt de AUC_{0-24} in steady state 1030 ng*u/ml voor fenfluramine en 139 ng*u/ml voor norfenfluramine na een dosis van 0,2 mg/kg/dag, tweemaal daags toegediend; de AUC_{0-24} in steady state is 3240 ng*u/ml voor

fenfluramine en 364 ng* μ /ml voor norfenfluramine na een dosis van 0,35 mg/kg/dag, tweemaal daags toegediend.

Bij pediatrische en volwassen patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut die Fintepla 0,7 mg/kg/dag kregen, tweemaal daags toegediend met een maximum van 26 mg/dag, was de steady-state systemische blootstelling (C_{max} en AUC_{0-24h}) van fenfluramine gemiddeld enigszins lager, maar dit werd niet beschouwd als betekenisvol verschillend van die bij patiënten met het syndroom van Dravet.

De plasmahalveringstijd van fenfluramine en norfenfluramine wijst erop dat ongeveer 94% van de steady state voor fenfluramine binnen ongeveer 4 dagen en voor norfenfluramine binnen ongeveer 5 dagen (4 halveringstijden) zal worden bereikt. Bij gezonde proefpersonen is de C_{max} -accumulatieverhouding 3,7-voudig voor fenfluramine en 6,4-voudig voor norfenfluramine, en de AUC_{0-24h} -accumulatieverhouding 2,6-voudig voor fenfluramine en 3,7-voudig voor norfenfluramine.

Distributie

Fenfluramine wordt in vitro voor 50% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten, en de binding is onafhankelijk van fenfluramineconcentraties. Het meetkundig gemiddelde (CV%) distributievolume (V_z/F) van fenfluramine is 11,9 (16,5%) l/kg na orale toediening van fenfluramine aan gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Meer dan 75% van fenfluramine wordt voorafgaand aan eliminatie in norfenfluramine gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP1A2, CYP2B6 en CYP2D6. Norfenfluramine wordt vervolgens gedeamineerd en geoxideerd tot inactieve metabolieten. Het is niet bekend in hoeverre deze inactieve metabolieten in plasma en urine aanwezig zijn. De betrokkenheid van andere enzymen dan CYP's (bv. UDP-glucuronosyltransferasen) bij het metabolisme van norfenfluramine is niet bekend, maar uit literatuurgegevens blijkt dat norfenfluramine in significante mate kan worden ge-glucuronideerd.

Transporters

Fenfluramine en norfenfluramine waren geen in-vitrosubstraten van P-glycoproteïne, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 en MATE2-K.

Eliminatie

Het merendeel van een oraal toegediende dosis fenfluramine (> 90%) wordt, hoofdzakelijk als metaboliet, in de urine uitgescheiden; minder dan 5% wordt aangetroffen in feces. De meetkundig gemiddelde (CV%) klaring (CL/F) van fenfluramine is 6,9 l/u (29%) en de halveringstijd bedraagt 20 uur na orale toediening van fenfluramine aan gezonde proefpersonen. De eliminatiehalveringstijd van norfenfluramine is ~ 30 uur.

Bijzondere populaties

Genetische polymorfismen

Er werd geen invloed van genotype in CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 op de farmacokinetiek van fenfluramine of norfenfluramine waargenomen.

Nierfunctiestoornis

Eliminatie door de nieren is de belangrijkste eliminatieroute van fenfluramine, waarbij meer dan 90% van de toegediende dosis via de urine als oorspronkelijke stof of als metabolieten wordt uitgescheiden. In een studie waarin de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 0,35 mg/kg fenfluramine bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis (bepaald aan de hand van geschatte glomerulaire

filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m² op basis van modificatie van dieet bij nierziekte) werd vergeleken met gematchte, gezonde vrijwilligers, waren C_{max} en AUC_{0-t} van fenfluramine met respectievelijk 20% en 87% verhoogd bij ernstige nierfunctiestoornis. Deze verhogingen van blootstellingen aan fenfluramine zijn niet klinisch significant. Er zijn kleine en insignificante veranderingen in AUC_{0-t} en C_{max} van norfenfluramine waargenomen bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen als Fintepla wordt toegediend bij patiënten met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis. Een langzamere titratie kan echter worden overwogen. Bij melding van bijwerkingen kan een dosisverlaging nodig zijn.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies gevonden naar het effect van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van fenfluramine bij volwassenen of kinderen. Door het levermetabolisme van fenfluramine kunnen plasmaconcentraties van het geneesmiddel worden beïnvloed bij patiënten met een significante leverfunctiestoornis. Proefpersonen met matige of ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten van de klinische fase 3-onderzoeken.

Lichaamsgewicht

De klaring en farmacokinetische blootstelling van fenfluramine en norfenfluramine zijn consistent binnen een breed bereik van BMI-waarden (12,3 tot 35 kg/m²).

Geslacht

De farmacokinetiek van fenfluramine en norfenfluramine voor mannen kwam overeen met die voor vrouwen.

Ras

De beoordeling was beperkt door de kleine steekproefgrootte van niet-witte proefpersonen, zodat er geen conclusie kan worden getrokken over het effect van etnische afkomst op de farmacokinetiek. De genetische polymorfismen van de enzymen die fenfluramine metaboliseren zijn voor patiënten van alle etnische afkomsten vergelijkbaar; alleen hun frequentie verschilt. Hoewel de gemiddelde blootstelling dus enigszins kan verschillen naargelang etnische afkomst, zou het blootstellingsbereik naar verwachting vergelijkbaar zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In een lactatieonderzoek kregen ratten radioactief gelabeld dexfenfluramine oraal toegediend in een dosis van 1,2 mg/kg, en werden er gedurende 24 uur na de dosistoediening monsters van plasma en melk genomen. Zowel dexfenfluramine als nordexfenfluramine werd 2 uur na toediening in de melk aangetroffen en de concentraties daalden in de loop van 24 uur. Er werd na 24 uur geen dexfenfluramine in de melk aangetroffen. Nordexfenfluramine was na 24 uur in kleine hoeveelheden aanwezig. De radioactiviteitsratio van melk:plasma was 9 ± 2 na 2 uur en 5 ± 1 na 24 uur. Op basis van een vergelijking van het lichaamsgewicht is de equivalente dosis bij mensen (0,2 mg/kg dexfenfluramine) lager dan de maximaal aanbevolen dosis Fintepla voor mensen.

Voortplanting en ontwikkeling

De toediening van fenfluramine aan drachtige ratten en konijnen leverde bewijs op van ontwikkelingstoxiciteit bij doses die in verband worden gebracht met maternale toxiciteit.

In een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten werd een afname van het foetale lichaamsgewicht en een toename van de incidentie van uitwendige misvormingen en skeletmisvormingen vastgesteld bij de hoge dosis in samenhang met maternale toxiciteit. Er werden

geen foetale afwijkingen waargenomen bij plasmablootstellingen (AUC) die ten minste vijf maal hoger waren dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosis Fintepla voor mensen.

Tot de effecten die zijn geconstateerd in een embryofoetale ontwikkelingsstudie bij konijnen, behoorde een toegenomen resorptie met als gevolg toegenomen verlies na innesteling, wat zich bij alle doses voordeed als gevolg van maternale toxiciteit van fenfluramine (gewichtsverlies en verminderde voedselconsumptie). Er werden aanvullende klinische tekenen zoals gedilateerde pupillen en een verhoogde ademhalingsfrequentie en tremoren waargenomen. Bij geen enkele dosis werden fenfluraminegerelateerde uitwendige, viscerale of skeletmisvormingen of -variaties vastgesteld. De lage dosis die zowel maternale toxiciteit als verlies na innesteling tot gevolg had, werd in verband gebracht met lagere plasmablootstellingen (AUC) dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosis Fintepla voor mensen.

Fenfluramine en norfenfluramine passeerden de placenta in de onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen. Bij ratten vertoonden de plasmablootstellingen bij foetussen een hogere concentratie dan bij de moeders, terwijl bij konijnen de plasmablootstellingen bij de moeders en foetussen een vergelijkbare concentratie hadden; de effecten op foetussen bij de mens zijn echter onbekend.

In een pre- en postnatale studie bij ratten werd maternale toxiciteit in verband gebracht met een toename van het aantal doodgeboorten bij de hoge dosis. Er werden geen negatieve effecten bevestigd op F₀- en F₁-generaties bij plasmablootstellingen (AUC) vijf maal hoger dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosis Fintepla voor mensen. Bij de eerste generatie nakomelingen waren er geen effecten op de algehele voortplantingsfunctie.

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege ontwikkeling van het embryo bij ratten werd geen effect geconstateerd op de mannelijke vruchtbaarheid in vivo. Bij vrouwtjes werd een afname van de vruchtbaarheidsindex (gedefinieerd als het percentage paringen dat leidde tot zwangerschappen) waargenomen die samenhang met minder corpora lutea, significant minder innestelingsplaatsen en een hoger percentage verlies vóór en na de innesteling. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheidsindex waargenomen bij plasmablootstellingen (AUC) die ongeveer gelijk waren aan doses bij mensen bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosis Fintepla voor mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natrium-ethyl-p-hydroxybenzoaat (E215)
Natrium-methyl-p-hydroxybenzoaat (E219)
Sucralose (E955)
Hydroxyethylcellulose (E1525)
Mononatriumfosfaat (E339)
Dinatriumfosfaat (E339)
Kersensmaakpoeder:
 Arabische gom (E414)
 Glucose (maïs)
 Ethylbenzoaat
 Natuurlijke smaakpreparaten
 Natuurlijke smaakstoffen
 Smaakstoffen
 Maltodextrine (maïs)
 Zwaveldioxide (E220)
Kaliumcitraat (E332)
Citroenzuurmonohydraat (E330)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening

Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt binnen 3 maanden na eerste opening van de fles.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fintepla wordt aangeboden in een witte fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige, verzegelde dop in een kartonnen doos, een in te drukken flesadapter van polyethyleen met lage dichtheid (LDPE), en polypropreen/HDPE-doseerspuiten voor orale toediening. De doseerspuiten voor orale toediening in de verpakking moeten worden gebruikt om de voorgeschreven dosis toe te dienen.

Presentaties:

Fles met 60 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
Fles met 120 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
Fles met 250 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
Fles met 360 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Inbrengen van de flesadapter:

Wanneer de fles voor het eerst wordt geopend, moet de flesadapter in de fles worden gedrukt.

Was en droog de handen.

Haal de flesadapter uit de verpakking.

Plaats de fles op een vlak, stevig oppervlak.

Open de fles.

Houd de fles stevig vast.

Breng de flesadapter recht boven de open bovenkant van de fles.

Druk de flesadapter met de handpalm in de fles.

De flesadapter dient in één vlak te liggen met de bovenkant van de fles.

De flesadapter mag niet na elk gebruik worden verwijderd.
De dop van de fles kan op de fles met de flesadapter worden geschroefd.

Reinigen van de spuit:

Haal de zuiger uit de doseerspuit voor orale toediening om elk onderdeel schoon te spoelen.
Spoel de spuit na elk gebruik met schoon water en laat de spuit drogen aan de lucht.
Spoel de binnenzijde van de spuit en de zuiger.
De spuit en zuiger kunnen in een vaatwasmachine worden gereinigd.
Met de zuiger kan schoon water in de spuit worden gezogen en er enkele malen worden uitgespoten om de spuit te reinigen.
De spuit en zuiger moeten vóór het volgende gebruik volledig droog zijn.

Voedingssondes

De Fintepla-oplossing voor oraal gebruik kan worden gecombineerd met de meeste enterale voedingssondes.
Spoel de voedingssonde schoon door de doseerspuit te vullen met water en de sonde te spoelen. Doe dit drie keer.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Fintepla in een lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de inhoud en vorm van het voorlichtingsmateriaal en het programma voor gecontroleerde toegang, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, afstemmen met de nationale bevoegde autoriteiten.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Fintepla in de handel wordt gebracht een programma voor gecontroleerde toegang wordt geïmplementeerd ter voorkoming van off-labelgebruik voor gewichtsbeheersing bij obese patiënten, aangezien bekend is dat de baten/risicoverhouding voor deze patiëntengroep negatief is.

Bovendien wordt het programma voor gecontroleerde toegang geïmplementeerd om te verifiëren dat voorschrijvende artsen zijn geïnformeerd over de noodzaak van periodieke cardiologische controle van patiënten die Fintepla gebruiken, gezien het potentiële risico op hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Fintepla in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het product naar verwachting zullen voorschrijven, op de hoogte zijn van het programma voor gecontroleerde toegang en dat zij het voorlichtingspakket hebben ontvangen, dat bestaat uit:

- samenvatting van de productkenmerken (SPC);
- richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet ingaan op de volgende risico's:

- hartklepaandoeningen;
- pulmonale arteriële hypertensie;
- off-labelgebruik voor gewichtsbeheersing.

De richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- beknopte informatie over de historische achtergrond van fenfluramine en het uit de handel nemen ervan vanwege het risico op hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie;
- nadruk op het feit dat de momenteel goedgekeurde indicatie strikt moet worden nageleefd en dat de toegang daarom wordt gecontroleerd, zodat artsen goed zijn geïnformeerd alvorens zij het geneesmiddel voorschrijven;
- informatie voor artsen over de voorwaarden van het programma voor gecontroleerde toegang tot Fintepla (die op nationaal niveau worden overeengekomen);
- instructie over opsporing, monitoring en/of goede beheersing van hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie die in verband worden gebracht met fenfluramine;
- advies om patiënten/verzorgers te stimuleren patiënten aan te melden bij het fenfluramineregister om gegevens over de veiligheid op lange termijn te verzamelen.

Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten en/of verzorgers dient in te gaan op de volgende risico's:

- hartklepaandoeningen;
- pulmonale arteriële hypertensie.

De **handleiding voor de patiënt/verzorger** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- informatie over het belang van periodieke monitoring van het hart (echo's);
- voorlichting over opsporing en passende behandeling van hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie die in verband worden gebracht met fenfluramine;
- advies om de patiënt op te laten nemen in het fenfluramineregister om gegevens over de veiligheid op lange termijn te verzamelen.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Register over veiligheid van Fintepla op lange termijn De vergunninghouder stelt een observationeel register op om gegevens te verstrekken over de veiligheid van fenfluramine op lange termijn in de praktijk, met een focus op karakterisering en kwantificering van de belangrijke potentiële risico's hartklepaandoeningen en pulmonale arteriële hypertensie (primair doel) en groeivertraging (secundair doel). Bovendien zullen de gegevens over de frequentie van de echocardiografische monitoring bijdragen aan de beoordeling van de effectiviteit van maatregelen om de risico's tot een minimum te beperken.	Eindverslag: Q1 2034

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fintepla 2,2 mg/ml oplossing voor oraal gebruik
fenfluramine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine (in de vorm van hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
E215, E219
Kersensmaakstof (glucose, E220)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor oraal gebruik

Fles met 60 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening
Fles met 120 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening
Fles met 250 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening
Fles met 360 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt binnen 3 maanden na eerste opening van de fles.

Datum eerste opening van de fles: __ / __ / ____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/0/00/000/001 60 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/002 120 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/003 250 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/004 360 ml oplossing voor oraal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fintepla

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fintepla 2,2 mg/ml oplossing voor oraal gebruik
fenfluramine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine (in de vorm van hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
E215, E219
Kersensmaakstof (glucose, E220)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor oraal gebruik

Fles met 60 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening

Fles met 120 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening

Fles met 250 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening

Fles met 360 ml, flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening en twee 6ml-doseerspuiten voor orale toediening

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt binnen 3 maanden na eerste opening van de fles.

Datum eerste opening van de fles: __ / __ / ____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/0/00/000/001 60 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/002 120 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/003 250 ml oplossing voor oraal gebruik
EU/0/00/000/004 360 ml oplossing voor oraal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fintepla

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Fintepla, 2,2 mg/ml, oplossing voor oraal gebruik fenfluramine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of uw kind.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of van een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Fintepla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fintepla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fintepla bevat de werkzame stof fenfluramine.

Fintepla wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen bij patiënten van 2 jaar en ouder die lijden aan ofwel het syndroom van Dravet, een vorm van epilepsie, ofwel aan een andere vorm van epilepsie die het syndroom van Lennox-Gastaut wordt genoemd. Dit middel kan helpen het aantal en de ernst van de aanvallen te verminderen.

Het is niet volledig bekend hoe Fintepla werkt. Men denkt echter dat deze stof de activiteit van serotonine, een natuurlijke stof in de hersenen, en de sigma 1-receptor versterkt, waardoor de aanvallen afnemen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

- U of uw kind bent/is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een hartprobleem, zoals een “hartklepaandoening” of een hoge druk in de longslagaders (pulmonale arteriële hypertensie).
- U of uw kind heeft in de afgelopen 2 weken geneesmiddelen gebruikt die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) worden genoemd.

Gebruik Fintepla niet als een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing is. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind Fintepla inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind dit middel inneemt, als:

- u of uw kind staar (glaucoom) heeft;
- u of uw kind gedachten heeft gehad over het toebrengen van letsel aan zichzelf of zelfdoding;
- u of uw kind het geneesmiddel cypheptadine inneemt, dat wordt gebruikt voor de behandeling van allergieën of om de eetlust te verbeteren.

Is een van de bovenstaande punten op u of uw kind van toepassing, of weet u het niet zeker? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind Fintepla inneemt.

Onderzoek en controle

Voordat u of uw kind begint met het innemen van Fintepla, moet uw arts een echo van het hart maken (echocardiogram). De arts zal nagaan of de kleppen in het hart goed werken en of de druk in de slagader tussen het hart en de longen niet te hoog is. Zodra u of uw kind bent/is begonnen met het gebruik van Fintepla, krijgt u of uw kind de eerste 2 jaar elke 6 maanden een hartecho ter controle, en daarna eenmaal per jaar. Als de behandeling met Fintepla wordt stopgezet, krijgt u of uw kind 6 maanden na toediening van de laatste dosis een hartecho.

Uw arts moet vóór en tijdens de behandeling ook het gewicht van u of uw kind controleren, aangezien Fintepla voor gewichtsverlies kan zorgen.

Serotoninesyndroom

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u of uw kind Fintepla inneemt, als u of uw kind geneesmiddelen gebruikt die de serotoninespiegels in de hersenen kunnen verhogen. Het gebruik van deze geneesmiddelen samen met Fintepla kan namelijk het “serotoninesyndroom” veroorzaken. Dit is een levensbedreigende ziekte. Geneesmiddelen die de serotoninespiegels kunnen verhogen, zijn onder meer:

- “triptanen” (zoals sumatriptan) – gebruikt bij migraine;
- MAO-remmers – gebruikt bij depressie;
- Serotonineheropnameremmers (SSRI’s of SNRI’s) – gebruikt bij depressie en angst.

Wees alert op de tekenen van het serotoninesyndroom, waaronder:

- zenuwachtig, opgewonden of onrustig zijn (agitatie), dingen zien die er niet zijn (hallucinaties) of flauwvallen;
- hart- en bloedsomloopproblemen zoals een snelle hartslag, bloeddruk die omhoog en omlaag gaat, hoge lichaamstemperatuur, zweten;
- samentrekkende spieren en ongecoördineerde bewegingen;
- zich ziek voelen of ziek zijn en diarree.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Neemt u of uw kind naast Fintepla nog andere geneesmiddelen in, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De reden hiervoor is dat Fintepla invloed kan hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van Fintepla.

Fintepla kan ervoor zorgen dat u of uw kind zich slaperig voelt. U of uw kind kan zelfs nog slaperiger worden door het gebruiken van alcohol of van andere geneesmiddelen, zoals antidepressiva, gelijktijdig met Fintepla.

Neem in het bijzonder contact op met uw arts of apotheker als u of uw kind naast Fintepla nog een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of misschien binnenkort gaat gebruiken:

- stiripentol, een geneesmiddel voor epilepsie. De dosis Fintepla moet mogelijk worden verlaagd;
- “triptanen”, MAO-remmers, SNRI’s of SSRI’s – zie hierboven onder “Serotoninesyndroom”;
- carbamazepine, primidon, rifampicine, fenobarbital en andere barbituraten, fenytoïne en efavirenz. De dosis Fintepla moet mogelijk worden verhoogd.

Neem ook contact op met uw arts of apotheker als u of uw kind rookt. De dosis Fintepla moet mogelijk worden verhoogd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Of is uw kind zwanger, denkt zij zwanger te zijn, wil zij zwanger worden of geeft zij borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u of uw kind dit geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Praat met uw arts over het besturen van voertuigen, het bedienen van machines of als u of uw kind activiteiten onderneemt zoals fietsen of andere sporten. Dit omdat u of uw kind zich na inname van dit geneesmiddel slaperig kan voelen.

Fintepla bevat natrium-ethyl-p-hydroxybenzoaat (E215) en natrium-methyl-p-hydroxybenzoaat (E219)

Deze stoffen kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk pas later).

Fintepla bevat zwaveldioxide (E220)

Dit kan in zeldzame gevallen overgevoeligheidsreacties en bronchospasme (kramp van de spieren van de bronchiën in de longen) veroorzaken.

Fintepla bevat glucose

Dit kan schadelijk zijn voor de tanden.

Als uw arts u heeft verteld dat u of uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Fintepla bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 12 ml, wat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

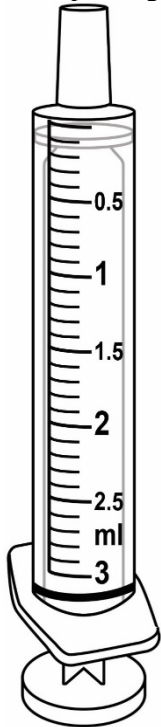
Hoeveel moet worden ingenomen?

- Er zal u verteld worden hoeveel ml per keer moet worden ingenomen.
- Neem het geneesmiddel tweemaal daags in.
- Uw arts laat u of uw kind beginnen met een lage dosis. Deze kan vervolgens geleidelijk worden verhoogd, afhankelijk van hoe goed het geneesmiddel werkt en hoe het van invloed is op u of uw kind.
- De maximale hoeveelheid die mag worden ingenomen is: 6 ml, tweemaal daags.
- Als u of uw kind ook stiripentol inneemt, is de maximale hoeveelheid die mag worden ingenomen: 4 ml, tweemaal daags.
- Neem niet meer dan de voorgeschreven dosis in, aangezien het middel ernstige bijwerkingen kan hebben.

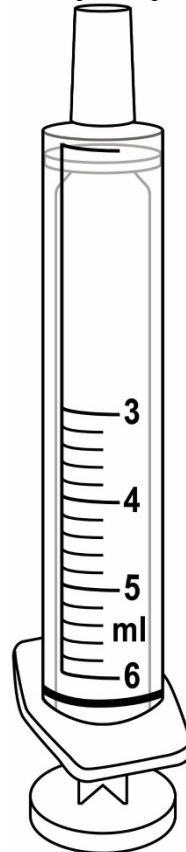
Innemen van dit geneesmiddel

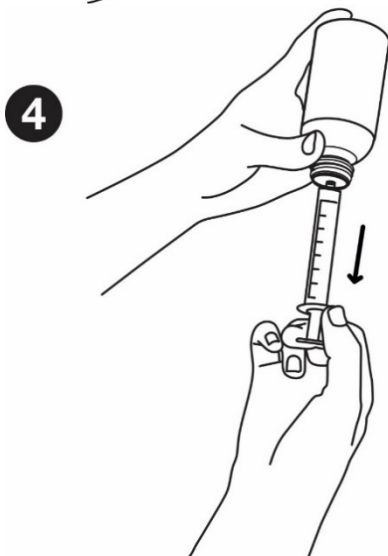
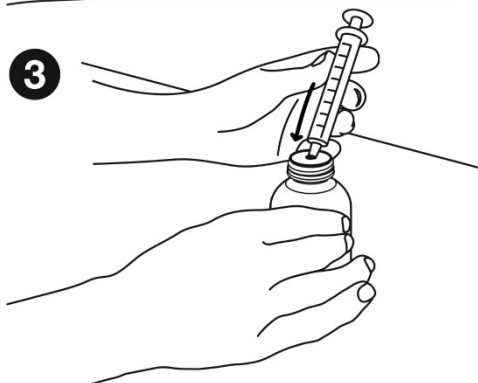
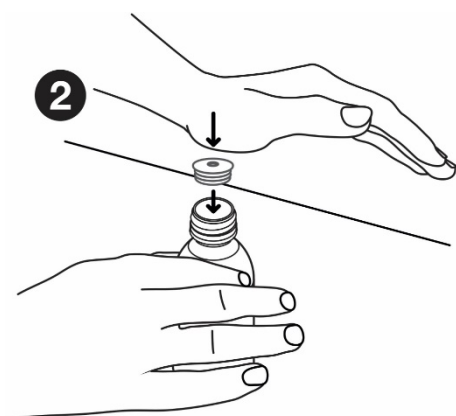
- Neem dit geneesmiddel via de mond in.
- Neem het geneesmiddel in met voedsel of tussen de maaltijden door.
- De Fintepla-oplossing voor oraal gebruik kan worden gecombineerd met een ketogeen dieet (een speciaal vetrijk en koolhydraatarm dieet).
- Het geneesmiddel is een vloeistof. Gebruik de bijgeleverde doseerspuiten om de dosis af te meten, zoals hieronder wordt uitgelegd.
- Gebruik de groene spuit van 3 ml voor doses tot 3,0 ml.
- Gebruik de paarse spuit van 6 ml voor doses tussen de 3,2 ml en 6,0 ml.
- De Fintepla-oplossing voor oraal gebruik kan worden gecombineerd met de meeste voedingssondes.
- Spoel de voedingssonde daarna schoon door de doseerspuit te vullen met water en de sonde te spoelen. Doe dit drie keer.

3ml-spuit – groen



6ml-spuit – paars





Schrijf op de doos de datum waarop u de fles voor het eerst hebt geopend.

Wanneer u de fles voor het eerst opent, moet u de flesadapter aanbrengen. Hieronder leest u hoe dat moet.

Inbrengen van de flesadapter:

Wanneer u een nieuwe fles opent, moet eerst de flesadapter in de fles worden gedrukt.

Was en droog de handen.

Haal de flesadapter uit de verpakking.

Plaats de fles op een vlak, stevig oppervlak.

Schroef de dop van de fles.

Houd de fles stevig vast.

Breng de flesadapter recht boven de open bovenkant van de fles.

Druk de flesadapter met uw handpalm in de fles, totdat de adapter in één vlak ligt met de bovenkant van de fles.

Laat de flesadapter na gebruik van het geneesmiddel in de fles zitten.

Schroef de dop weer op de fles met de flesadapter erin.

Innemen van dit geneesmiddel:

Zorg ervoor dat de zuiger, voordat u de dosis afmeet, helemaal in de doseerspuit is geduwd.

Houd de fles met het geneesmiddel stevig vast op een hard, vlak oppervlak.

Duw de punt van de spuit in de flesadapter tot deze niet verder erin kan worden geduwd.

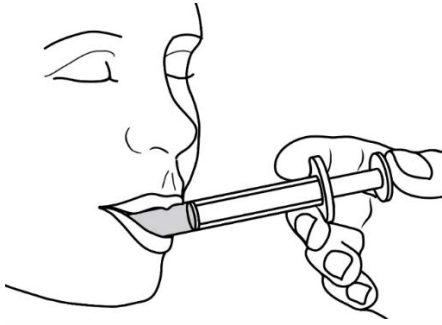
Houd de spuit en fles samen vast en draai ze ondersteboven.

Trek langzaam aan de zuiger om de juiste dosis op te zuigen.

Houd de spuit en fles samen vast en draai ze weer rechtop.

Trek, terwijl u de fles stevig vasthoudt, de spuit voorzichtig uit de flesadapter.

5

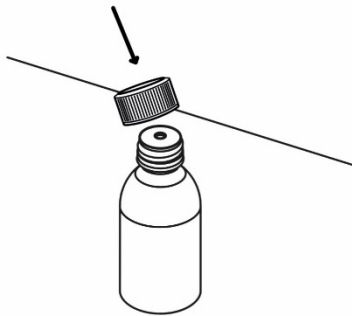


Plaats de punt van de spuit tegen de binnenkant van de wang van de patiënt.

Druk voorzichtig op de zuiger tot deze volledig is ingedrukt. Er zal een kleine hoeveelheid in de punt van de spuit achterblijven. Dat is normaal.

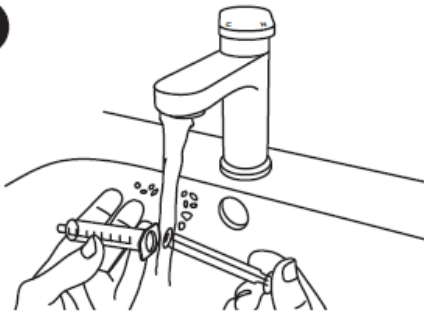
Spuit het geneesmiddel niet krachtig achter in de keel, want dat kan leiden tot verslikking.

6



Plaats de dop terug op de fles en schroef hem vast. Laat de adapter altijd op zijn plaats in de fles zitten.

7



Reinigen van de spuit:

Spoel de spuit na elk gebruik met schoon water en laat de spuit daarna drogen aan de lucht.

Spoel ook de binnenzijde van de spuit en de zuiger. Dit kan door met de zuiger enkele malen schoon water in de spuit te zuigen en er weer uit te spuiten. De zuiger mag ook uit de spuit worden gehaald, om zo elk onderdeel schoon te spoelen.

De spuit en zuiger kunnen ook veilig in een vaatwasmachine worden gereinigd.

De spuit en zuiger moeten vóór het volgende gebruik volledig droog zijn.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de fles van het geneesmiddel mee. De volgende effecten kunnen optreden: rusteloosheid, slaperigheid of verwardheid, blozen of het warm hebben, rillingen en zweten.

Bent u of is uw kind vergeten dit middel in te nemen?

- Neem het in zodra u eraan denkt. Maar als het bijna tijd is om de volgende dosis in te nemen, sla dan de gemiste dosis over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Fintepla zonder met uw arts te overleggen. Als uw arts besluit om dit geneesmiddel stop te zetten, zal de arts u of uw kind vragen om de hoeveelheid die elke dag wordt ingenomen, langzaam te verlagen. Langzame verlaging van de dosis verkleint het risico van een aanval en status epilepticus.

Zes maanden na de laatste dosis Fintepla moet u of uw kind een hartecho laten maken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Syndroom van Dravet

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- valincidenten
- diarree
- braken
- gewichtsverlies
- verstopping
- geen zin in eten
- hoge temperatuur
- lagere bloedsuikerspiegel
- afwijkende hartecho
- vermoeidheid, slaperigheid of zwakte
- infecties in de borstholte en bronchitis
- trillen van de handen, armen of benen
- langdurige epileptische aanvallen (status epilepticus)

Vaak: (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- prikkelbaarheid
- oorinfectie
- ongewoon gedrag

Syndroom van Lennox-Gastaut

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op 10 personen

- diarree
- braken
- infecties in de borstholte
- vermoeidheid, slaperigheid of zwakte
- verminderde eetlust

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen

- verstopping (obstipatie)
- overmatige speekselproductie
- bronchitis
- griep
- middenoorontsteking (otitis media)
- longontsteking
- valincidenten
- gewichtsverlies
- epileptische aanvallen
- langdurige epileptische aanvallen (status epilepticus)
- sloomheid (lethargie)
- trillen van handen, armen of benen
- verhoogde prolactinespiegel

Vertel het aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u één of meer van de hierboven vermelde bijwerkingen opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
- Dit geneesmiddel dient te worden gebruikt binnen 3 maanden na eerste opening van de fles.
- Was de spuit na elk gebruik.
- Als u een spuit verliest of beschadigt, of als u de dosismarkeringen op een spuit niet kunt lezen, gebruik dan een van de andere doseerspuiten die in de verpakking zijn meegeleverd, of neem contact op met uw apotheker.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is fenfluramine. Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Natrium-ethyl-p-hydroxybenzoaat (E215)
- Natrium-methyl-p-hydroxybenzoaat (E219)
- Sucralose (E955)
- Hydroxyethylcellulose (E1525)
- Mononatriumfosfaat (E339)
- Dinatriumfosfaat (E339)
- Kersensmaakpoeder:
 - Arabische gom (E414)
 - Glucose (maïs)
 - Ethylbenzoaat
 - Natuurlijke smaakpreparaten
 - Natuurlijke smaakstoffen
 - Smaakstoffen
 - Maltodextrine (maïs)
 - Zwaveldioxide (E220)
- Kaliumcitraat (E332)
- Citroenzuurmonohydraat (E330)
- Water voor injecties

Hoe ziet Fintepla eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- De Fintepla-oplossing voor oraal gebruik wordt geleverd als een heldere, kleurloze, licht stroperige vloeistof met kersensmaak.
- De oplossing is verkrijgbaar in een witte fles met een kindveilige, verzegelde dop.
- Elke doos bevat:
 - Fles met 60 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.

- Fles met 120 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
- Fles met 250 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
- Fles met 360 ml oplossing voor oraal gebruik, een flesadapter, twee 3ml-doseerspuiten voor orale toediening met schaalverdeling per 0,1 ml en twee 6ml-doseerspuiten met schaalverdeling per 0,2 ml.
- Mogelijk worden in uw land niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Österreich

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.