

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fintepla 2,2 mg/ml mikstur, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver ml inneholder 2,2 mg fenfluramin (som fenfluraminhydroklorid).

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Glukose (mais): 0,627 mg/ml

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

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Mikstur, oppløsning.

Klar, fargeløs, lett viskøs væske med en pH på 5.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Fintepla er indisert til behandling av krampeanfall forbundet med Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Fintepla skal innledes og overvåkes av leger med erfaring innen behandling av epilepsi.

Fintepla foreskrives og utleveres i henhold til Finteplaprogrammet for begrenset tilgang (se pkt. 4.4).

## Dosering

### Pediatrik (barn over 2 år) og voksen populasjon

**Tabell 1. Doseringsanbefalinger ved Dravets syndrom**

	<b><u>uten</u></b> stiripentol	<b><u>med</u></b> stiripentol
Startdose – første uke	0,1 mg/kg tatt to ganger daglig (0,2 mg/kg/døgn)	
Dag 7 - andre uke*	0,2 mg/kg to ganger daglig (0,4 mg/kg/døgn)	Vedlikeholdsdose 0.2 mg/kg to ganger daglig (0,4 mg/kg/døgn)
Dag 14 - Ytterligere titrering ved behov*	0,35 mg/kg to ganger daglig (0,7 mg/kg/døgn)	Ikke relevant
Maksimal anbefalt dose	26 mg (13 mg to ganger daglig, dvs. 6,0 ml to ganger daglig)	17 mg (8,6 mg to ganger daglig, dvs. 4,0 ml to ganger daglig)

\* Hos pasienter som tåler fenfluramin og trenger ytterligere reduksjon av krampeanfall. Hos pasienter som trenger raskere titrering kan dosen økes hver 4. dag.

Hvis beregnet dose er 3,0 ml eller mindre, skal 3 ml-sprøyten med grønn merking brukes.

Hvis beregnet dose er mer enn 3,0 ml, skal 6 ml-sprøyten med lilla merking brukes.

Beregnet dose skal rundes opp til nærmeste markering.

**Tabell 2. Doseringsanbefalinger ved Lennox-Gastauts syndrom**

Startdose – første uke	0,1 mg/kg to ganger daglig (0,2 mg/kg/døgn)
Dag 7 – andre uke**	0,2 mg/kg to ganger daglig (0,4 mg/kg/døgn)
Dag 14 – vedlikeholdsdose**	0,35 mg/kg to ganger daglig (0,7 mg/kg/døgn)
Maksimal anbefalt dose	26 mg (13 mg to ganger daglig, dvs. 6,0 ml to ganger daglig)

\*\*Doseringen skal økes iht. toleranse til den anbefalte vedlikeholdsdosen (dvs. ved dag 14).

Hvis beregnet dose er 3,0 ml eller mindre, skal 3 ml-sprøyten med grønn merking brukes.

Hvis beregnet dose er mer enn 3,0 ml, skal 6 ml-sprøyten med lilla merking brukes.

Beregnet dose skal rundes opp til nærmeste markering.

### *Seponering av behandling*

Ved seponering av behandling skal dosen reduseres gradvis. Som med alle antiepileptika skal brå seponering om mulig unngås for å minimere risikoen for økt anfallsfrekvens og status epilepticus.

## Spesielle populasjoner

### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Generelt anbefales ingen dosejustering når Fintepla gis til pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, men en langsommere titrering kan vurderes. Hvis det rapporteres bivirkninger, kan det være behov for en dosereduksjon (se pkt. 5.2). Fintepla har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom. Det er ikke kjent om fenfluramin eller dets aktive metabolitt, norfenfluramin, er dialyserbar.

### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Det er ingen tilgjengelige kliniske data for personer med nedsatt leverfunksjon. Administrasjon til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke anbefalt.

### *Eldre*

Det er ingen data på bruk av Fintepla hos eldre pasienter.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Fintepla hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Fintepla skal administreres oralt.

Fintepla kan tas med eller uten mat.

Fintepla er forlikelig med kommersielt tilgjengelige ventrikel- og nasogastriskesonder (se pkt. 6.6).

Fintepla inneholder en svært begrenset mengde fordøyelige karbohydrater og er forlikelig med en ketogen diett.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aorta- eller mitralklaffsykdom.

Pulmonal arteriell hypertensjon.

Innen 14 dager etter administrasjon av monoaminoksidasehemmere på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Aorta- eller mitralklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon

På grunn av rapporterte tilfeller av hjerteklaffsykdom som kan ha vært forårsaket av fenfluramin i høyere doser som ble brukt til behandling av fedme hos voksne, skal det foretas hjerteovervåking ved hjelp av ekkokardiografi. Pasienter med hjerteklaffsykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon ble ekskludert fra de kontrollerte kliniske studiene av fenfluramin ved behandling av Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom. Ingen hjerteklaffsykdom ble observert under disse studiene.

Før behandlingsstart skal pasienter få tatt et ekkokardiogram for å fastslå baseline før behandling startes (se pkt. 4.3) og utelukke underliggende hjerteklaffsykdom eller pulmonal hypertensjon.

Ekkokardiogramovervåking skal foretas hver 6. måned de første 2 årene, og deretter årlig. Dersom et ekkokardiogram indikerer patologiske klaffeforandringer, skal det vurderes å framskynde tidspunktet for å ta et oppfølgingsekkokardiogram for å vurdere om avviket er vedvarende. Hvis det observeres patologiske avvik på ekkokardiogrammet, anbefales det at forskrivende lege, pårørende og kardiolog vurderer nytte mot risiko ved fortsatt fenfluraminbehandling.

Hvis behandlingen seponeres på grunn av aorta- eller mitralklaffsykdom, skal egnet overvåkning og oppfølging iverksettes i samsvar med lokale retningslinjer for behandling av aorta- eller mitralklaffsykdom.

Ved tidligere bruk av høyere doser til behandling av fedme hos voksne, ble det rapportert at fenfluramin var forbundet med pulmonal arteriell hypertensjon. Pulmonal arteriell hypertensjon ble ikke observert i de kliniske studiene, men på grunn av den lave insidensen av denne sykdommen er den kliniske studieerfaringen med fenfluramin ikke tilstrekkelig til å fastslå om fenfluramin øker risikoen for pulmonal arteriell hypertensjon hos pasienter med Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom.

Hvis ekkokardiogramfunn indikerer pulmonal arteriell hypertensjon, bør det tas et nytt ekkokardiogram så snart som mulig og innen 3 måneder for å bekrefte disse funnene. Hvis ekkokardiogramfunnene bekreftes, noe som indikerer økt sannsynlighet for pulmonal arteriell hypertensjon definert som "middels sannsynlighet" ut fra 2015-retningslinjene fra ESC (the European Society of Cardiology) og ERS (the European Respiratory Society), bør forskrivende lege, pårørende og kardiolog foreta en nytte/risikovurdering av fortsatt behandling med Fintepla. Hvis ekkokardiogramfunnene, etter bekreftelse, indikerer en høy sannsynlighet for pulmonal arteriell hypertensjon definert ut fra 2015-retningslinjene fra ESC og ERS, anbefales det at fenfluraminbehandlingen seponeres.

#### Redusert appetitt og vekttap

Fenfluramin kan medføre redusert appetitt og vekttap (se pkt. 4.8). Det kan oppstå en additiv effekt på redusert appetitt når fenfluramin kombineres med andre epileptika, for eksempel stiripentol. Vektreduksjonen synes å være doserelatert. De fleste forsøkspersoner gikk opp igjen i vekt over tid ved fortsatt behandling. Pasientens vekt bør overvåkes. En nytte/risikovurdering bør foretas før oppstart av behandling med fenfluramin hos pasienter med en anamnese med anorexia nervosa eller bulimia nervosa.

#### Finteplaprogrammet for begrenset tilgang

Et program for begrenset tilgang har blitt etablert for å 1) hindre ikke-godkjent bruk til vektreduksjon hos overvektige pasienter og 2) bekrefte at forskrivende leger har blitt informert om behovet for regelmessig hjerteovervåkning hos pasienter som tar Fintepla.

#### Somnolens

Fenfluramin kan forårsake somnolens.

Andre substanser som hemmer sentralnervesystemet, inkludert alkohol, kan forsterke fenfluramins somnolenseffekt (se pkt. 4.5 og 4.7).

#### Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika som ikke omfattet fenfluramin, har vist en liten økning i risiko for selvmodstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med fenfluramin. Pasienter og pårørende bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmodstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

#### Serotonergt syndrom

Som med andre serotonerge midler kan serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, oppstå ved fenfluraminbehandling, spesielt ved samtidig bruk av andre serotonerge midler (inkludert SSRIer,

SNRIer, trisykliske antidepressiver og triptaner), midler som hemmer metabolismen av serotonin slik som MAO-hemmere, eller antipsykotika som kan påvirke serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.5).

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære forstyrrelser (f.eks. hyperrefleksi, koordinasjonsvansker) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Hvis samtidig behandling med fenfluramin og andre serotonerge midler som kan påvirke serotonerge systemer er klinisk tilrådelig, anbefales nøye observasjon av pasienten, spesielt ved behandlingsstart og doseøkning.

### Økt anfallsfrekvens

Som med andre antiepileptika kan en klinisk relevant økning i anfallsfrekvens oppstå under behandling med fenfluramin, noe som kan kreve dosejustering av fenfluramin og/eller antiepileptika som blir brukt samtidig, eller seponering av fenfluramin dersom nytte/risikoforholdet er negativt.

### Cyproheptadin

Cyproheptadin er en potent serotoninreseptorantagonist og kan derfor redusere fenfluramins effekt. Hvis cyproheptadin legges til behandlingen med fenfluramin, bør pasienten overvåkes for forverring av krampeanfall. Hvis fenfluraminbehandling startes hos en pasient som tar cyproheptadin, kan fenfluramins effekt reduseres.

### Glaukom

Fenfluramin kan forårsake mydriasis og utløse vinkelblokkglaukom. Behandlingen skal seponeres hos pasienter med akutt reduksjon i synsskarphet. Seponering skal overveies ved øyesmerter uten annen fastslått årsak.

### Effekt av CYP1A2- og CYP2B6-induktorer

Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer eller CYP2B6-induktorer vil redusere plasmakonsentrasjonen av fenfluramin (se pkt. 4.5). Hvis det anses som nødvendig å administrere en sterk CYP1A2- eller CYP2B6-induktor samtidig med fenfluramin, skal pasienten overvåkes med tanke på redusert effekt, og økning av fenfluramindosen skal vurderes, forutsatt at den ikke overskrider to ganger maksimal daglig dose (52 mg/dag) (se pkt. 4.2). Hvis en sterk CYP1A2- eller CYP2B6-induktor seponeres under vedlikeholdsbehandling med fenfluramin, skal en gradvis reduksjon av fenfluramindosen til dosen som ble gitt før oppstart av induktoren vurderes (se pkt. 4.2).

### Effekt av CYP1A2- eller CYP2D6-hemmere

Initiering av samtidig behandling med en sterk CYP1A2- eller CYP2D6-hemmer kan føre til høyere eksponering, og bivirkninger skal derfor overvåkes. En dosereduksjon kan være nødvendig for noen pasienter.

Samtidig bruk av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg og fluvoksamin (en sterk CYP1A2-hemmer) ved steady state (50 mg én gang daglig) hos friske frivillige økte  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med en ratio på 2,1 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,2 ganger, og reduserte  $AUC_{0-t}$  for norfenfluramin med en ratio på 1,3 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,4 ganger, sammenlignet med fenfluramin administrert alene.

Samtidig bruk av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg og paroksetin (en sterk CYP2D6-hemmer) ved steady state (30 mg én gang daglig) hos friske frivillige økte  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med en ratio på 1,8 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,1 ganger og reduserte  $AUC_{0-t}$  for norfenfluramin med

en ratio på 1,2 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,3 ganger sammenlignet med fenfluramin administrert alene.

### Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder natriumetylparahydroksybenzoat (E 215) og natriummetylparahydroksybenzoat (E 219), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Det inneholder også svoveldioksid (E 220), som i sjeldne tilfeller kan forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver maksimale døgndose på 12 ml, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder glukose som kan være skadelig for tennene.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

Farmakodynamiske interaksjoner med andre substanser som hemmer sentralnervesystemet øker risikoen for økt hemming av sentralnervesystemet. Eksempler på slike hemmere er andre serotonerge midler (inkludert SSRIer, SNRIer, trisykliske antidepressiver og triptaner), midler som hemmer metabolismen av serotonin slik som MAO-hemmere, og antipsykotika som kan påvirke serotonerge neurotransmittersystemer (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### *Kliniske studier*

#### Effekt av steady state stiripentol pluss klobazam og/eller valproat på fenfluramin

Ved steady state i fase 3-studiene medførte samtidig bruk av fenfluramin 0,2 mg/kg to ganger daglig (0,4 mg/kg/døgn), maksimalt 17 mg/døgn, og et standard antiepileptikaregime med stiripentol pluss klobazam og/eller valproat 130 % økning i fenfluramins  $AUC_{0-24}$  og 60 % reduksjon i norfenfluramins  $AUC_{0-24}$ , sammenlignet med fenfluramin 0,35 mg/kg to ganger daglig (0,7 mg/kg/døgn), maksimalt 26 mg/døgn, uten stiripentol (se pkt. 4.2).

#### Effekt av steady state kannabidiol på fenfluramin

Samtidig bruk av en enkeltdose på 0,35 mg/kg fenfluramin og gjentatte doser med kannabidiol økte fenfluramins  $AUC_{0-INF}$  med 59 % og  $C_{max}$  med 10 %, og reduserte norfenfluramins  $AUC_{0-INF}$  med 22 % og  $C_{max}$  med 33 %, sammenlignet med fenfluramin gitt alene. Samtidig bruk av en enkeltdose på 0,35 mg/kg fenfluramin og gjentatte doser med kannabidiol påvirket ikke farmakokinetikken til kannabidiol, sammenlignet med kannabidiol alene. Ingen dosejustering er nødvendig når fenfluramin gis sammen med kannabidiol.

#### Effekt av rifampicin (en sterk induktor av CYP3A og -2C19 og en moderat induktor av CYP1A2, -2B6, -2C8 and -2C9) eller sterke CYP1A2- eller CYP2B6-induktorer

Rifampicin induserer flere CYP-enzymene som metaboliserer fenfluramin og norfenfluramin. Samtidig administrering av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg og rifampicin ved steady state (600 mg én gang daglig) hos friske frivillige reduserte  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med 58 % og  $C_{max}$  med 40 %, og reduserte  $AUC_{0-t}$  for norfenfluramin med 50 % og økte  $C_{max}$  for norfenfluramin med 13 %, sammenlignet med fenfluramin gitt alene. En økning i fenfluramin dosen kan være nødvendig når det gis sammen med rifampicin eller en sterk CYP1A2- eller CYP2B6-induktor (se pkt. 4.4).

#### Effekt av CYP1A2- eller CYP2D6-hemmere

Samtidig administrering av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg og fluvoksamin (en sterk CYP1A2-hemmer) ved steady state (50 mg én gang daglig) hos friske frivillige økte  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med en ratio på 2,1 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,2 ganger, og reduserte  $AUC_{0-t}$  for norfenfluramin med en ratio på 1,3 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,4 ganger, sammenlignet med fenfluramin gitt alene.

Samtidig administrering av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg og paroksetin (en sterk CYP2D6-hemmer) ved steady state (30 mg én gang daglig) hos friske frivillige økte  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med en ratio på 1,8 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,1 ganger og reduserte  $AUC_{0-t}$  for norfenfluramin med en ratio på 1,2 ganger og  $C_{max}$  med en ratio på 1,3 ganger, sammenlignet med fenfluramin gitt alene.

#### In vitro-studier

##### Effekt av fenfluramin på andre legemidler

Samtidig bruk av en enkeltdose på 0,7 mg/kg fenfluramin og en enkeltdose av en kombinasjon av stiripentol, klobazam og valproinsyre påvirket ikke farmakokinetikken til stiripentol, farmakokinetikken til klobazam eller dets N-desmetylmetylmetabolitt norklobazam, eller farmakokinetikken til valproinsyre sammenlignet med kombinasjonen av stiripentol, klobazam og valproinsyre gitt alene.

##### Effekt av fenfluramin på CYP2D6-substrater

*In vitro*-studier indikerer at fenfluramin kan hemme CYP2D6. Det er rapportert at desipraminkonsentrasjonen ved steady state omtrent doubles ved samtidig bruk av fenfluramin. Samtidig bruk av fenfluramin og CYP2D6-substrater kan øke deres plasmakonsentrasjon.

##### Effekt av fenfluramin på CYP2B6- og CYP3A4-substrater

*In vitro*-studier indikerer at fenfluramin kan indukere CYP2B6 og kan indukere intestinallyt CYP3A4. Samtidig bruk av fenfluramin og CYP2B6-substrater eller CYP3A4-substrater kan redusere deres plasmakonsentrasjon.

##### Effekt av fenfluramin på MATE1-substrater

*In vitro*-studier indikerer at norfenfluramin (hovedmetabolitt og farmakologisk aktiv metabolitt) kan hemme MATE1 ved klinisk relevante konsentrasjoner. Samtidig bruk av fenfluramin og MATE1-substrater kan øke deres plasmakonsentrasjon.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av fenfluramin hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet i fravær av paternal eller maternal toksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Fintepla under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om fenfluramin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av fenfluramin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.



Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Fintepla skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Ingen effekter av fenfluramin på fertilitet hos mennesker ble registrert ved kliniske doser på opp til 104 mg/døgn. Dyrestudier indikerer imidlertid at Fintepla muligens kan påvirke fertilitet hos kvinner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Fintepla har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner siden det kan forårsake somnolens og fatigue. Pasienter skal frarådes å kjøre bil eller bruke maskiner til de har fått tilstrekkelig erfaring til å vurdere om det påvirker deres evner negativt (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen ved Dravets syndrom

De vanligst rapporterte bivirkningene er redusert appetitt (44,2 %), diaré (30,8 %), pyreksi (25,6 %), fatigue (25,6 %), øvre luftveisinfeksjon (20,5 %), letargi (17,5 %), somnolens (15,4 %) og bronkitt (11,6 %).

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen ved Lennox-Gastauts syndrom

De vanligst rapporterte bivirkningene er redusert appetitt (35,6 %), fatigue (18,4 %), somnolens (17,2 %), oppkast (13,5 %) og diaré (12,6 %).

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med fenfluramin i placebokontrollerte kliniske studier er listet opp i tabellene nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ) eller vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

**Tabell 3. Bivirkninger ved Dravets syndrom**

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt Øvre luftveisinfeksjon	Øreinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	
Psykiatriske lidelser		Unormal atferd Irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Letargi Somnolens Status epilepticus Tremor	
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Diaré Oppkast	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Fatigue	
Undersøkelser	Lavere blodsukker Unormalt ekkokardiogram (spor av tilbakestrømming) Vektreduksjon	

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall	
---	------	--

**Tabell 4. Bivirkninger ved Lennox-Gastauts syndrom**

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Bronkitt Influensa Otitis media Lungebetennelse
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	
Nevrologiske sykdommer	Somnolens	Krampeanfall Status epilepticus Letargi Tremor
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Oppkast	Forstoppelse Økt spyttsekresjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	
Undersøkelser		Økt prolaktin i blod Vektreduksjon
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Redusert appetitt og vekttap*

Fenfluramin kan medføre redusert appetitt og vekttap. I de kontrollerte studiene av barn og unge voksne med Dravets syndrom fikk 34,4 % av fenfluraminbehandlede pasienter redusert appetitt som bivirkning, sammenlignet med 8,3 % av pasienter som fikk placebo, og ca. 18,9 % av fenfluraminbehandlede pasienter fikk en vektreduksjon på  $\geq 7$  % fra vekten ved baseline, sammenlignet med 2,4 % av pasienter som fikk placebo. I de kontrollerte kliniske studiene av barn og unge voksne med Lennox-Gastauts syndrom fikk 35,6 % av fenfluraminbehandlede pasienter redusert appetitt som bivirkning sammenlignet med 10,3 % av pasienter som fikk placebo, og ca. 8,0 % av fenfluraminbehandlede pasienter fikk en vektreduksjon på  $\geq 7$  % fra vekten ved baseline, sammenlignet med 0 % av pasienter som fikk placebo. Reduksjonen i appetitt og vekt var tilsynelatende doserelatert. De fleste forsøkspersonene gikk opp igjen i vekt over tid mens de fortsatte med fenfluraminbehandling.

##### *Status epilepticus og krampeanfall*

I de kliniske fase 3-studiene for Dravet syndrom var den observerte frekvensen av status epilepticus 2,4 % i placebogruppen og 6,6 % i fenfluramingruppene samlet. I den kliniske fase 3-studien for Lennox-Gastauts syndrom var den observerte frekvensen av status epilepticus 1,1 % i placebogruppen og 3,4 % i fenfluramingruppen. Det var ingen seponeringer som følge av status epilepticus i de kliniske fase 3-studiene for Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom.

I de kontrollerte studiene av pasienter med Dravets syndrom ble krampeanfoll hyppigere rapportert hos fenfluraminbehandlede pasienter enn hos pasienter i placebogrupper, med 4,1 % hos fenfluraminbehandlede pasienter sammenlignet med 2,3 % hos pasienter som fikk placebo. I studien for Lennox-Gastauts syndrom ble det rapportert tilsvarende anfallsfrekvens hos fenfluraminbehandlede pasienter (6,8 %) og hos pasienter som fikk placebo (6,9 %). Anfoll vurdert som relatert til bruk av studielegemidlet ble imidlertid hyppigere rapportert hos fenfluraminbehandlede pasienter enn hos pasienter som fikk placebo, med 6,3 % hos fenfluraminbehandlede pasienter og 1,1 % hos pasienter som fikk placebo.

I fase 3-studien for Lennox-Gastauts syndrom var gjennomsnittlig antall dager før første anfoll etter behandlingsstart 26,3 dager for fenfluramingruppen som fikk 0,2 mg/kg/døgn, 31,3 dager for fenfluramingruppen som fikk 0,8 mg/kg/døgn og 31,3 dager for placebogrupper.

#### *Ekkokardiografiske sikkerhetsvurderinger av tilbakestrømming gjennom hjerteklaff*

Hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon ble vurdert i de placebokontrollerte og åpne forlengelsesstudiene med ekkokardiografi hos 341 pasienter med Dravets syndrom og 263 pasienter med Lennox-Gastauts syndrom. Ingen pasienter utviklet hjerteklaffsykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon i de placebokontrollerte eller åpne forlengelsesstudiene med eksponering i inntil 3 år. I de dobbeltblinde studiene for Dravets syndrom ble det rapportert spor av tilbakestrømming gjennom mitralklaff hos 17,9 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,2 mg/kg/døgn (n=7/39), hos 23,3 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,4 mg/kg/døgn (n=10/43), hos 22,5 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn (n=9/40) og hos 9,5 % av pasientene i placebogrupper (n=8/84). Mild tilbakestrømming gjennom mitralklaff ble rapportert hos 2,3 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,4 mg/kg/døgn (n=1/43). Spor av aortatilbakestrømming ble rapportert hos 7,9 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn (n=3/40). I den dobbeltblinde studien for Lennox-Gastauts syndrom ble det rapportert spor av tilbakestrømming gjennom mitralklaff hos 14,8 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,2 mg/kg/døgn (n=13/89), hos 17,6 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn (n=15/87), og hos 22,1 % av pasientene i placebogrupper (n=19/87). Det ble rapportert mild tilbakestrømming gjennom mitralklaff hos 1,1 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn (n=1/87). Det ble rapportert spor av aortatilbakestrømming hos 5,6 % av pasientene i fenfluramingruppen som fikk 0,2 mg/kg/døgn (n=5/89) og hos 2,3 % hos pasientene i placebogrupper (n=2/87). En 11-årig pasient i fenfluramingruppen som fikk 0,2 mg/kg/døgn fikk symptomer på mild aortatilbakestrømming. Det ble ikke observert unormal klaffemorfologi, og under en diagnostisk undersøkelse med transøsofagealt ekkokardiografi ble funnet nedjustert til ikke relevant. Spor av og mild tilbakestrømming gjennom mitralklaff og spor av aortatilbakestrømming er alle definert som ikke-patologiske funn ut fra retningslinjene fra ESC og ERS fra 2015. Rapporterte tilfeller av spor av tilbakestrømming gjennom mitralklaff eller aorta var ofte forbigående.

#### *Letargi, somnolens og fatigue*

I de kontrollerte studiene av pasienter med Dravets syndrom ble letargi, somnolens og fatigue/asteni rapportert som svært vanlige bivirkninger med henholdsvis 13,9 %, 10,7 % og 15,6 % for fenfluramingruppene samlet. I den kontrollerte studien av pasienter med Lennox-Gastauts syndrom, ble letargi rapportert som en vanlig bivirkning hos 4 % av pasientene. Fatigue/asteni og somnolens ble rapportert som svært vanlige bivirkninger hos henholdsvis 18,8 % og 13,6 % av pasientene. De fleste tilfellene av bivirkningene letargi, somnolens og fatigue/asteni ble rapportert i de første 2 ukene av behandlingen med fenfluramin, og var av mild eller moderat alvorlighetsgrad. Seponering på grunn av letargi, somnolens og fatigue/asteni forekom sjelden og i de fleste tilfellene gikk bivirkningene over av seg selv eller bedret seg i løpet av behandlingen. I de kontrollerte studiene med Dravets syndrom, ble behandlingen med fenfluramin seponert hos 0,8 % og 1,6 % av forsøkspersonene på grunn av henholdsvis letargi og somnolens i fenfluramingruppene samlet. I studien for Lennox-Gastauts syndrom ble behandlingen seponert hos 1,7 % av forsøkspersonene på grunn av somnolens i behandlingsgruppen som fikk fenfluramin.

#### *Gastrointestinale sykdommer*

I den kontrollerte fase 3-studien for Lennox-Gastauts syndrom med barn og voksne, ble diaré (11,9 %) og oppkast (10,8 %) hyppigere observert i fenfluramingruppene samlet enn i placebogruppen (henholdsvis 4,6 % og 5,7 %) i løpet av den 14 uker lange titrerings- og vedlikeholdsperioden. Gjennomsnittstiden før diaré oppsto i fenfluramingruppene var 25,0 og 26,1 dager i gruppene som fikk henholdsvis 0,2 mg/kg/døgn og 0,8 mg/kg/døgn, sammenlignet med 46,0 dager i placebogruppen. Gjennomsnittstiden før oppkast oppsto i fenfluramingruppene var 29,8 og 29,1 dager i gruppene som fikk henholdsvis 0,2 mg/kg/døgn og 0,8 mg/kg/døgn, sammenlignet med 42,8 dager i placebogruppen.

I den åpne studien for Lennox-Gastauts syndrom ble diaré og forstoppelse hyppigere observert hos gruppene som fikk høyere dosering. Gjennomsnittstid før diaré oppsto var 215,7 dager, 95,2 dager og 79,6 dager i gruppene som fikk en gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis  $>0 - <0,4$  mg/kg/døgn,  $0,4 - <0,6$  mg/kg/døgn og  $\geq 0,6$  mg/kg/døgn. Gjennomsnittstid før forstoppelse oppsto var 113,0 dager, 173,7 dager, and 140,1 dager i gruppene som fikk en gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis  $>0 - <0,4$  mg/kg/døgn,  $0,4 - <0,6$  mg/kg/døgn, og  $\geq 0,6$  mg/kg/døgn.

Alle de rapporterte tilfellene av diaré og forstoppelse var av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

#### *Infeksiøse og parasittære sykdommer*

I den kontrollerte fase 3-studien for Lennox-Gastauts syndrom med barn og unge voksne, ble øvre luftveisinfeksjon (7,4 %) hyppigere observert i fenfluramingruppene samlet enn i placebogruppen (3,4 %) i løpet av den 14 uker lange titrerings- og vedlikeholdsperioden. Gjennomsnittstid før øvre luftveisinfeksjon oppsto i fenfluramingruppene var 42,9 dager og 40,8 dager i gruppene som fikk henholdsvis 0,2 mg/kg/døgn og 0,8 mg/kg/døgn, sammenlignet med 46,7 dager i placebogruppen.

En høyere forekomst av infeksjoner ble rapportert i den aktive armen i aldersgruppen 2-6 år i den kontrollerte studien for Lennox-Gastauts syndrom. Samlet sett ble tilfeller av øvre luftveisinfeksjoner (inkludert streptokokkfaryngitt, faryngotonsillitt, rhinitt, sinusitt og viral øvre luftveisinfeksjon) hyppigst rapportert, dvs. hos 14,2 % av forsøkspersonene i fenfluramingruppen. Bronkitt (2,3 %), influensa (2,3 %), otitis media (1,1 %) og lungebetennelse (2,3 %) ble rapportert som vanlige. De fleste av disse infeksjonene ble rapportert hos to eller flere pasienter i fenfluramingruppen og ble ikke rapportert i placebogruppen. I den åpne kontrollerte studien for Lennox-Gastauts syndrom ble nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, viral gastroenteritt og lungebetennelse hyppigere rapportert hos gruppene som fikk høyere dosering. Gjennomsnittstid før disse hendelsene oppsto var 6,0 - 155,1 dager, 107,1 - 212,5 dager og 155,7 - 320,7 dager i gruppene som fikk en gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis  $>0 - <0,4$  mg/kg/døgn,  $0,4 - <0,6$  mg/kg/døgn og  $\geq 0,6$  mg/kg/døgn.

Alle tilfellene som ble rapportert av nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og viral gastroenteritt var av mild eller moderat alvorlighetsgrad. To tilfeller av alvorlig lungebetennelse ble rapportert i gruppen som fikk en gjennomsnittlig daglig dose på  $0,4 - <0,6$  mg/kg/døgn under den åpne delen av studien.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Kun begrensede data har blitt rapportert om kliniske effekter og behandling av overdosering med fenfluramin. Rastløshet, døsigheit, forvirring, rødming, tremor (eller skjelving), feber, svetting, abdominalsmerter, hyperventilering og utvidede ikke-responsive pupiller ble rapportert ved mye høyere doser av fenfluramin enn de som ble brukt i de kliniske studiene.

Vitale funksjoner skal overvåkes nøye, og støttende behandling skal gis ved kramper, arytmier eller respirasjonsvansker.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, andre antiepileptika; ATC-kode: N03AX26.

#### Virkningsmekanisme

Fenfluramin er et serotoninfrisettende middel, og stimulerer dermed flere 5-HT-reseptorundergrupper ved frisetting av serotonin. Fenfluramin kan redusere krampeanfallet ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, inkludert reseptorene 5-HT1D, 5-HT2A og 5-HT2C, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren. Den eksakte virkningsmekanismen til fenfluramin ved Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom er ikke kjent.

#### Klinisk effekt

##### **Dravets syndrom**

###### *Barn og unge voksne med Dravets syndrom*

Effekten av fenfluramin hos barn og unge voksne med Dravets syndrom ble vurdert i to randomiserte, multisenter, placebokontrollerte studier.

Studie 1 (N = 119) var en 3-armet, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert studie bestående av en 6-ukers baselineperiode etterfulgt av en 2-ukers titreringsperiode og en 12-ukers vedlikeholdsperiode, med totalt 14 ukers behandling. Kvalifiserte pasienter ble randomisert 1:1:1 til en av to doser av fenfluramin (0,7 mg/kg/døgn eller 0,2 mg/kg/døgn, maksimalt 26 mg/døgn) eller placebo. Gjennomsnittlig (standardavvik) alder på pasienter inkludert i studie 1 var 9,0 (4,7) år, med en variasjonsbredde fra 2 til 18 år. De fleste pasientene var  $\geq 6$  år (73,9 %) og mindretallet  $< 6$  år (26,1 %), menn (53,8 %) og hvite (82,4 %). Alle inkluderte pasienter hadde utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Pasientene brukte mellom ett og fem antiepileptika ved inklusjon i studien. De vanligst brukte samtidige antiepileptika ( $\geq 25$  % totalt) var valproat (59,6 %), klobazam (58,8 %) og topiramat (25,2 %). Ved baseline i studie 1 var median krampeanfalletsfrekvens i løpet av 28 dager henholdsvis 34,0, 17,5 og 21,2 i gruppene med placebo, fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn og fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn.

Studie 2 (tidligere kjent som 1504) (N = 87) var en 2-armet, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, placebokontrollert studie bestående av en 6-ukers baselineperiode etterfulgt av en 3-ukers titreringsperiode og en 12-ukers vedlikeholdsperiode, med totalt 15 ukers behandling. Inkluderbare pasienter ble randomisert 1:1 til fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn (maksimalt 17 mg/døgn) eller placebo som tillegg til sitt stabile standardregime med stiripentol (pluss klobazam og/eller valproat) og eventuelt andre antiepileptika. Gjennomsnittlig (standardavvik) alder på pasienter inkludert i studie 2 var 9,1 (4,8) år, med en variasjonsbredde fra 2 til 19 år. De fleste pasientene var  $\geq 6$  år (72,4 %) og mindretallet  $< 6$  år (27,6 %), menn (57,5 %) og dersom rapportert, hvite (59,8 %). Alle inkluderte forsøkspersoner hadde utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, som omfattet stiripentol, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Ved baseline var median krampeanfalletsfrekvens i løpet av 28 dager henholdsvis 10,7 og 14,3 i gruppene med placebo og fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn.

**Tabell 5. Dravets syndrom: Studie 1 og studie 2 (tidligere kjent som 1504) resultater for primære og utvalgte sekundære effektendepunkter**

		Studie 1			Studie 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/d øgn	Fenfluramin 0,7 mg/kg/d øgn	Placebo + stiripento l	Fenfluramin 0,4 mg/kg/d øgn + stiripentol
<b>Krampe- anfals- frekvens</b>	N	39	39	40	44	43
	Baseline. Median (min, maks)	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
	<b>Vedlikehold periode</b>					
	N	39	39	40	44	42
	På slutten av vedlike- holds- periode. Median (min, maks)	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)
	Reduksjon i gjennem- snittlig månedlig baseline- justert krampe- anfals- frekvens sammen- lignet med placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001
<b>% reduksjon i krampeanf ll</b>	Antall (%) pasienter med ≥ 50 % reduksjon i månedlige krampe- anfall - endring fra baseline Effekt- størrelse <sup>1</sup> Relativ risiko	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR:6,02
	Antall (%) pasienter med ≥ 75 % reduksjon i månedlige krampe- anfall - endring fra baseline Effekt-	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90

		Studie 1			Studie 2	
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/d øgn	Fenfluramin 0,7 mg/kg/d øgn	Placebo + stiripento l	Fenfluramin 0,4 mg/kg/d øgn + stiripentol
	størrelse <sup>1</sup> Relativ risiko					
	Antall (%) pasienter med ≥ 100 % reduksjon i månedlige krampe- anfall - endring fra baseline Effekt- størrelse <sup>1</sup>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
	<b>Lengste krampeanfalsfrie intervall (median)</b>	9,5 dager	15,0 dager p = 0,035	25,0 dager p < 0,001	13,0 dager	22,0 dager p = 0,004
	<b>Titrering + vedlikeholdsperiode</b>					

<sup>1</sup> Effektstørrelse (ES) (risikoforskjell) beregnet som andel av aktiv-placebo, RR: relativ risiko

### Voksne

Populasjonen med Dravets syndrom i studie 1 og studie 2 besto hovedsakelig av pediatriske pasienter, med kun 7 voksne pasienter som var 18-19 år (3,4 %), og det ble derfor innhentet begrensede effekt- og sikkerhetsdata fra den voksne populasjonen med Dravets syndrom.

### Data fra åpne studier

Pasienter med Dravets syndrom som deltok i studie 1 og studie 2 kunne delta i en åpen forlengelsesstudie (studie 3). Det primære målet for den åpne studien var langtidseffekt og -sikkerhet av fenfluramin i doser på 0,2 til 0,7 mg/kg/døgn, hvor fenfluramindosen kunne titreres til optimal behandling. Data er rapportert for 330 pasienter som deltok i den åpne studien og fikk fenfluramin i opptil 3 år (median behandlingsperiode: 631 dager, variasjonsbredde 7-1086). Totalt 23 % av forsøkspersonene avsluttet studiedeltakelsen i den åpne perioden med forlengelsesbehandling, hvorav 15 % på grunn av manglende effekt og 1 % på grunn av bivirkninger.

### Lennox-Gastauts syndrom

#### Barn og voksne med Lennox-Gastauts syndrom

Effekten av fenfluramin ved behandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom hos pasienter i alderen 2 - 35 år ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (Studie 4 del 1).

Studie 4 del 1 sammenlignet en fenfluramindose på 0,7 mg/kg/døgn (N=87) eller 0,2 mg/kg/døgn (N=89) (opp til en maksimal dose per dag på 26 mg/kg) med placebo. Pasientene hadde diagnosen Lennox-Gastauts syndrom og ble utilstrekkelig kontrollert med minst ett antiepileptisk legemiddel, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Studien hadde en 4-ukers baselineperiode, hvor pasienter måtte ha minimum 8 atoniske anfall med stabil antiepileptisk behandling. Atoniske anfall inkluderte: generaliserte tonisk-kloniske, sekundært generaliserte tonisk-kloniske, toniske, atoniske eller tonisk-atoniske anfall som ble bekreftet å resultere i atoniske.

Baselineperioden ble etterfulgt av randomisering til en 2-ukers titreringsperiode og en påfølgende 12-ukers vedlikeholdsperiode, hvor dosen av fenfluramin var stabil.

I studie 4 del 1 tok 99 % av pasientene mellom 1 og 4 samtidige antiepileptika. De hyppigst brukte samtidige antiepileptika (hos minst 25 % av pasientene) var klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) og valproat (55,9 %).

Det primære effektendepunktet i studie 4 del 1 var prosentvis endring fra baseline i frekvensen av atoniske anfall per 28 dager, i løpet av de kombinerte 14 uker lange titrerings- og vedlikeholdsperiodene (dvs. behandlingsperioden), i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn sammenlignet med placebogruppen. Viktige sekundære endepunkter inkluderte andelen pasienter som oppnådde en reduksjon på  $\geq 50$  % fra baseline i frekvensen av atoniske anfall per 28 dager for fenfluramingruppen og som fikk 0,7 mg/kg/døgn sammenlignet med placebogruppen, og andel pasienter som oppnådde en forbedring (minimal, stor eller svært stor forbedring) i CGI-I (Clinical Global Impression - Improvement) som vurdert av hovedutprøver for fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn sammenlignet med placebogruppen.

I studie 4 del 1 var median prosentvis endring fra baseline (reduksjon) i frekvensen av atoniske anfall per 28 dager signifikant større for fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn sammenlignet med placebogruppen (tabell 6). En reduksjon i atoniske anfall ble observert innen 2 uker etter behandlingsoppstart med fenfluramin, og effekten forble konsistent i den 14 uker lange behandlingsperioden.

Blant forsøkspersoner med  $\geq 124$  atoniske anfall per 28 dager fra baseline, var reduksjonen i atonisk anfallsfrekvens (DSF) -19,98 %, -7,37 % og -11,21 % for forsøkspersoner i gruppen som fikk henholdsvis 0,7 mg/kg/døgn eller 0,2 mg/kg/døgn fenfluramin og gruppen som fikk placebo.

**Tabell 6 Lennox-Gastauts syndrom: Resultater av utvalgte endepunkter i Studie 4 Del 1 (Vedlikeholdsperiode)**

	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn (N = 87)
<b>Primært endepunkt: Prosentvis endring fra BL i DSF under M</b>		
DSF Statistisk sammendrag <sup>a</sup>		
Median ved BL	53,00	82,00
Median i løpet av M	47,33	55,73
Median prosentvis endring fra BL i løpet av M	-7,28	-27,16
Ikke-parametrisk modell <sup>b</sup>		
p-verdi for sammenligning med placebo	—	0,0018
HL-estimat for median differanse (A-P)		
Estimat (Std Err)	—	-20 (5,795)
95 % KI	—	-31,61, -8,89
<b>Sekundært nøkkelendepunkt: Prosentandel av pasienter med <math>\geq 50</math> % reduksjon fra BL i DSF (50 % svarfrekvens) under M</b>		
$\geq 50$ % reduksjon i DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-verdi for sammenligning med placebo <sup>c</sup>		0,0044
<b>Sekundært nøkkelendepunkt: Prosentandel av pasienter med forbedring <sup>d</sup> på CGI-I-skår vurdert av utprøver ved slutten av M</b>		
Pasienter med skår 1, 2 eller 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-verdi vs placebo <sup>e</sup>		0,0567



ANCOVA = analyse av kovarians; A-P = aktiv gruppe–placebogruppe; BL = Baselineperiode; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement; KI = konfidensintervall; DSF = atonisk anfallsfrekvens per 28 dager; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = standardfeil; T+M = Titrerings- og vedlikeholdsperioder

- a BL, T+M og prosentvis endring fra BL i M-verdier for anfallsfrekvens per 28 dager er presentert i original skala.
- b Resultatene er basert på en ikke-parametrisk ANCOVA-modell med behandlingsgruppe (3 nivåer) og vektklasse (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) som faktorer, rangering av BL-anfallsfrekvens som en kovariat og rangering av prosentvis endring fra BL i anfallsfrekvens under behandling (M) som respons
- c Basert på en logistisk regresjonsmodell som inkluderte en kategorisk responsvariabel (oppnådd prosentvis poengreduksjon, ja eller nei), vektklasse (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) og DSF ved baseline som en kovariat.
- d Minimal, stor eller svært stor forbedring
- e Basert på en Cochran-Mantel-Haenszel-test som sammenligner aktiv behandling med placebo, etter justering for vektklasse

Median prosentvis reduksjon fra baseline i frekvensen av atoniske anfall per 28 dager for den lavere dosen med fenfluramin (0,2 mg/kg/døgn) under vedlikeholdsperioden nådde ikke statistisk signifikans sammenlignet med placebo (median endring mellom pasientgrupper som fikk 0,2 og placebo i %-vis endring fra baseline i vedlikeholdsperioden -11,48 [95 % KI -26,61, 3,31]).

Anfallstypen med størst median prosentvis endring fra baseline i fenfluramingruppen som fikk 0,7 mg/kg/døgn sammenlignet med placebogruppen var generaliserte tonisk-kloniske anfall (-45,7 % fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn [n=38] versus 3,7 % placebo [n=38]).

Pasienter med Lennox-Gastauts syndrom som fullførte studie 4 del 1 kunne delta i del 2, en åpen 52-ukers forlengelsesstudie med fleksibel dosering for pasienter med Lennox-Gastauts syndrom som fullførte del 1. Hovedmålet med studie 4 del 2 var å vurdere langtidssikkerhet og -toleranse for fenfluramin ved doser på 0,2 mg/kg/døgn til 0,7 mg/kg/døgn. Alle pasienter fikk fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn i 1 måned, deretter ble dosen titrert for å optimalisere behandlingen.

Blant de 172 pasientene med Lennox-Gastauts syndrom som ble behandlet med fenfluramin i ≥12 måneder, fikk 46,5 % en gjennomsnittlig daglig dose på 0,4 - <0,6 mg/kg/døgn, 33,7 % fikk en gjennomsnittlig daglig dose på ≥0,6 mg/kg/døgn, 19,8 % fikk en gjennomsnittlig daglig dose på >0 - <0,4 mg/kg/døgn.

Data er rapportert for 247 pasienter som ble inkludert i studie 4 del 2 og fikk fenfluramin med en median varighet på 364 dager (intervall: 19-542 dager). Totalt 143 forsøkspersoner hadde fullført studien, 19 forsøkspersoner var pågående, og 85 forsøkspersoner hadde avsluttet studien. Den vanligste årsaken til seponering var manglende effekt (55 [22,3 %]), bivirkninger (13 [5,3 %]) og forsøksperson trekker tilbake samtykket for deltakelse (13 [5,3 %]).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Fintepla i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Dravets syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Farmakokinetikk

Farmakokinetikken til fenfluramin og norfenfluramin ble undersøkt hos friske forsøkspersoner, hos pediatrike pasienter med Dravets syndrom og hos pediatrike og voksne personer pasienter med Lennox-Gastauts syndrom.

### Absorpsjon

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) oppnås for fenfluramin er 3 - 5 timer ved steady state. Absolutt biotilgjengelighet for fenfluramin er ca. 68-83 %. Det var ingen effekt av mat på farmakokinetikken til fenfluramin eller norfenfluramin.

For fenfluramin oppnås  $C_{max}$  ~3 timer etter en oral enkeltdose hos friske frivillige og er 28,6 ng/ml etter en dose på 0,35 mg/kg og 59,3 ng/ml etter en dose på 0,7 mg/kg fenfluramin.  $AUC_{inf}$  er 673 ng × t/ml og 1660 ng × t/ml etter henholdsvis 0,35 mg/kg og 0,7 mg/kg. For norfenfluramin oppnås  $C_{max}$  ~12 timer etter en oral enkeltdose hos friske forsøkspersoner og er 11,7 ng/ml og 16,1 ng/ml etter en dose på henholdsvis 0,354 mg/kg og 0,78 mg/kg.  $AUC_{inf}$  er 798 ng × t/ml og ~800 ng × t/ml etter henholdsvis 0,35 mg/kg og 0,7 mg/kg.  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  for fenfluramin ser ut til å være doseproporsjonale i doseområdet 0,35 til 0,7 mg/kg hos friske forsøkspersoner.  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  for norfenfluramin er mindre enn doseproporsjonale i doseområdet 0,35 til 0,7 mg/kg hos friske forsøkspersoner. Økningen i  $AUC_{inf}$  var 0,5 ganger for dosen 0,7 mg/kg sammenlignet med 0,35 mg/kg. Økningen i  $C_{max}$  var 0,7 ganger for dosen 0,7 mg/kg sammenlignet med 0,35 mg/kg.

Hos pediatrike pasienter med Dravets syndrom etter dosering med fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn, gitt to ganger daglig, var eksponeringen ved steady state ( $AUC_{0-24}$ ) 371 ng\*t/ml for fenfluramin og 222 ng\*t/ml for norfenfluramin. Hos pediatrike pasienter etter dosering med fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn, gitt to ganger daglig med maksimalt 26 mg/døgn, var steady state  $AUC_{0-24}$  1400 ng\*t/ml for fenfluramin og 869 ng\*t/ml for norfenfluramin.  $C_{max,ss}$  var 68,6 ng/ml for fenfluramin og 37,8 ng/ml for norfenfluramin. Når stiripentol ble gitt samtidig var steady state  $AUC_{0-24}$  1030 ng\*t/ml for fenfluramin og 139 ng\*t/ml for norfenfluramin etter en dose på 0,2 mg/kg/døgn, gitt to ganger daglig; steady state  $AUC_{0-24}$  var 3240 ng\*t/ml for fenfluramin og 364 ng\*t/ml for norfenfluramin etter en dose på 0,35 mg/kg/døgn, gitt to ganger daglig.

Hos pediatrike og voksne pasienter med Lennox-Gastauts syndrom som fikk fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn, gitt to ganger daglig med en total daglig dose fenfluramin på opptil 26 mg, var systemisk eksponering for fenfluramin ved steady state ( $C_{max}$  og  $AUC_{0-24}$ ) noe lavere enn gjennomsnittet, men ikke betydelig lavere enn hos pasienter med Dravets syndrom.

Plasmahalveringstiden til fenfluramin og norfenfluramin indikerer at ca. 94 % av steady state vil nås etter ca. 4 dager for fenfluramin og 5 dager for norfenfluramin (4 halveringstider). Hos friske forsøkspersoner er akkumuleringsforholdet for  $C_{max}$  3,7 ganger for fenfluramin og 6,4 ganger for norfenfluramin, og akkumuleringsforholdet for  $AUC_{0-24}$  er 2,6 ganger for fenfluramin og 3,7 ganger for norfenfluramin.

### Distribusjon

Fenfluramin er 50 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*, og bindingen er uavhengig av fenfluraminkonsentrasjonen. Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) distribusjonsvolum ( $V_z/F$ ) for fenfluramin er 11,9 (16,5 %) liter/kg etter oral administrasjon av fenfluramin hos friske forsøkspersoner.

### Biotransformasjon

Over 75 % av fenfluramin metaboliseres til norfenfluramin før eliminasjon, primært av CYP1A2, CYP2B6 og CYP2D6. Deretter blir norfenfluramin deaminert og oksidert med dannelsen av inaktive metabolitter. Det er ikke kjent i hvilken grad disse inaktive metabolittene foreligger i plasma og urin. Det er ikke kjent at andre enzymer enn CYP'er (f.eks. UGT'er) bidrar til norfenfluramins metabolisme, men litteraturdata indikerer at norfenfluramin kan glukuronideres i signifikant grad.

### Transportproteiner

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

### Eliminasjon

Mesteparten av en oral dose av fenfluramin (> 90 %) utskilles i urin, hovedsakelig som metabolitter, og mindre enn 5 % gjenfinnes i feces. Geometrisk gjennomsnittlig (CV %) clearance (CL/F) av

fenfluramin er 6,9 liter/time (29 %), og halveringstiden er 20 timer etter oral administrasjon av fenfluramin hos friske forsøkspersoner. Eliminasjonshalveringstiden til norfenfluramin er ~30 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Genetisk polymorfisme*

Ingen effekt av genotype av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 på fenfluramins eller norfenfluramins farmakokinetikk ble observert.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal eliminasjon er den viktigste eliminasjonsveien til fenfluramin, og mer enn 90 % av en administrert dose elimineres i urin som modersubstans eller metabolitter. I en studie som sammenlignet farmakokinetikken av en enkeltdose med fenfluramin på 0,35 mg/kg hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet  $< 30$  ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>, beregnet ved bruk av MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-formelen) og matchede friske frivillige, økte  $C_{max}$  og  $AUC_{0-t}$  for fenfluramin med henholdsvis 20 % og 87 % ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Disse økningene i eksponering for fenfluramin er ikke klinisk signifikante. Små og ubetydelige endringer i  $AUC_{0-t}$  og  $C_{max}$  for norfenfluramin ble sett hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering anbefales når Fintepla gis til pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, men en langsommere titrering kan vurderes. Hvis det rapporteres bivirkninger, kan det være behov for en dosereduksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen studier av effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til fenfluramin hos voksne eller barn ble funnet. Ved levermetabolisme av fenfluramin kan legemiddelkonsentrasjonen i plasma påvirkes hos pasienter med signifikant nedsatt leverfunksjon. Forsøkspersoner med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ekskludert fra de kliniske fase 3-studiene.

#### *Kroppsvekt*

Legemiddelclearance og farmakokinetisk eksponering av fenfluramin og norfenfluramin er lik i et stort BMI-område (12,3 til 35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Kjønn*

Farmakokinetikken til fenfluramin og norfenfluramin var lik hos menn og kvinner.

#### *Etnisitet*

Evalueringen ble begrenset av den lille utvalgsstørrelse av ikke-hvite forsøkspersoner, slik at det ikke kan konkluderes med hensyn til effekt av etnisitet på farmakokinetikken. Genetisk polymorfisme hos enzymene som metaboliserer fenfluramin er lik på tvers av etnisitet, kun frekvensen varierer. Så selv om gjennomsnittlig eksponering kan variere litt avhengig av etnisitet, forventes eksponeringsområdet å være likt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

I en laktasjonsstudie ble rotter dosert oralt med radiomerket deksfenfluramin 1,2 mg/kg, og plasma- og melkeprøver ble tatt i løpet av 24 timer etter dosering. Både deksfenfluramin og nordeksfenfluramin ble funnet i melk 2 timer etter dosering, og nivået falt i løpet av 24 timer. Det ble ikke funnet deksfenfluramin i melk etter 24 timer. Nordeksfenfluramin forelå i små mengder etter 24 timer. Melk:plasmaforholdet for radioaktivitet var  $9 \pm 2$  etter 2 timer og  $5 \pm 1$  etter 24 timer. Basert på en kroppsvektssammenligning er human ekvivalent dose (0,2 mg/kg deksfenfluramin) mindre enn maksimal anbefalt human dose av Fintepla.

## Reproduksjon og utvikling

Fenfluramin og norfenfluramin passerte placenta hos drektige rotter og kaniner. Plasmaeksponeeringen var høyere hos rottefostre enn hos mødrene, mens plasmaeksponeeringen hos kaniner var sammenlignbar hos mødre og fostre. Effekter hos humane fostre er imidlertid ikke kjent.

I en studie av embryoføtal utvikling hos rotter ble det observert redusert fostervekt og økt insidens av ytre og skjelettmisdannelser ved det høye dosenivået i forbindelse med maternal toksisitet. Ingen fosteravvik ble registrert ved en plasmaeksponeering som var minst fem ganger AUC som den hos mennesker som fikk maksimal anbefalt terapeutisk dose av Fintepla.

Ingen fenfluraminrelaterte ytre, viscerale eller skjelettmisdannelser eller forandringer ble registrert i en studie av embryoføtal utvikling hos kaniner, , men økt postimplantasjonstap forekom ved alle doser sekundært til maternal toksisitet av fenfluramin (vekttap og redusert fødeinntak). Andre kliniske tegn som utvidede pupiller og økt respirasjonshastighet og tremor ble også observert. Plasmaeksponeeringen (AUC) hos kaniner var mindre enn den hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose av Fintepla.

I en pre- og postnatal studie hos rotter var maternal toksisitet forbundet med en økning av dødfødsler ved den høye dosen. Ingen negative effekter på F<sub>0</sub>- og F<sub>1</sub>-generasjonene ble bekreftet ved fem ganger høyere plasmaeksponeering (AUC) enn den hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose av Fintepla. Hos førstegenerasjonsavkom var det ingen effekter på total reproduksjonsfunksjon.

Fenfluramin påvirket ikke reproduksjonsevnen hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det observert en reduksjon i fertilitetsindeks (definert som andel av paringer som resulterte i drektighet) ved maternaltoksiske doser som korrelerte med færre corpora lutea, signifikant færre implantasjonssteder og en høyere prosentandel av pre- og postimplantasjonstap. Ingen effekter på fertilitetsindeksen ble registrert ved en plasmaeksponeering (AUC) som var omtrent ekvivalent med den hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose av Fintepla.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumetylparahydroksibenzoat (E 215)  
Natriummetylparahydroksibenzoat (E 219)  
Sukralose (E 955)  
Hydroksyetylcellulose (E 1525)  
Mononatriumfosfat (E 339)  
Dinatriumfosfat (E 339)  
Pulver med kirsebærsmak:  
    Akasie (E 414)  
    Glukose (mais)  
    Etylbenzoat  
    Naturlige smakstilsetninger  
    Naturlige smaksstoffer  
    Smaksstoffer  
    Maltodekstrin (mais)  
    Svoveldioksid (E 220)  
Kaliumsitrat (E 332)  
Sitronsyremonohydrat (E 330)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

#### Holdbarhet etter åpning

Dette legemidlet skal brukes innen 3 måneder etter åpning av flasken.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Fintepla leveres i en hvit høytetthetspolyetylen (HDPE)-flaske med barnesikret, forseglet kork pakket i en eske, et lavtetthetspolyetylen (LDPE)-adapter til innsetting i flasken og polypropylen (PP)/HDPE-sprøyter til oral bruk. Sprøytene som er vedlagt i pakningen skal brukes til administrasjon av foreskrevet dose.

#### Pakningsstørrelser:

Flaske med 60 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.

Flaske med 120 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.

Flaske med 250 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.

Flaske med 360 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Innsetting av flaskeadapter:

Første gang flasken åpnes skal flaskeadapteret presses inn i flasken.

Vask og tørk hendene.

Fjern flaskeadapterets innpakning.

Sett flasken på en rett, hard overflate.

Åpne flasken.

Hold godt i flasken.

Hold flaskeadapteret over flasketoppen.

Press flaskeadapteret inn i flasken ved hjelp av håndflaten.

Flaskeadapteret skal stå likt med flasketoppen.

Flaskeadapteret skal ikke tas ut etter hver gangs bruk.

Flaskekorken kan skrues på flasken med flaskeadapteret i.

#### Rengjøring av sprøyten:

Ta stemplet ut av sprøyten for å skylle hver del.

Skyll sprøyten med rent vann og la den lufttørke etter hver gangs bruk.

Skyll innsiden av sprøyten og stemplet.

Sprøyten og stemplet kan vaskes i oppvaskmaskin.  
Rent vann kan trekkes inn i sprøyten med stemplet og presses ut flere ganger for å rengjøre sprøyten.  
Sprøyten og stemplet må være helt tørre før neste gangs bruk.

### Ernæringssonder

Fintepla mikstur, oppløsning er forlikelig med de fleste enterale ernæringssonder.  
For å skylle ernæringssonden, fyll sprøyten brukt til dosering med vann og skyll sonden. Gjør dette 3 ganger.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. desember 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Fintepla i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsmateriell og programmet for begrenset tilgang, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.



Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Fintepla markedsføres sørge for at et **program for begrenset tilgang** implementeres for å hindre ikke-godkjent bruk til vektreduksjon hos overvektige pasienter, da det er kjent at nytte/risikoforholdet hos denne populasjonen er negativt.

Programmet for begrenset tilgang skal i tillegg implementeres for å bekrefte at forskrivende leger har blitt informert om behovet for regelmessig hjerterovervåking hos pasienter som tar Fintepla, på grunn av den mulige risikoen for hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Fintepla markedsføres sørge for at alt helsepersonell som forventes å foreskrive legemidlet er oppmerksomme på programmet for begrenset tilgang og får utlevert opplæringspakken bestående av:

- Preparatomtale (SmPC)
- Veiledning for helsepersonell

Opplæringsmateriell for helsepersonell (**Veiledning for helsepersonell**) skal informere om følgende risikoer:

- Hjerteklaffsykdom
- Pulmonal arteriell hypertensjon
- Ikke-godkjent bruk til vektreduksjon

Veiledning for helsepersonell skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Kort informasjon om den historiske bakgrunnen til fenfluramin og tilbaketrekkingen fra markedet som følge av risiko for hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon.
- Understreke at gjeldende godkjente indikasjon skal følges nøye, og at tilgang derfor kontrolleres for å sikre god informasjon til leger før forskrivning.
- Informere leger om vilkårene for Finteplaprogrammet for begrenset tilgang (som er avtalt på nasjonalt nivå).
- Instruksjon om påvisning, overvåking og/eller riktig behandling av hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon i forbindelse med fenfluramin.
- Råd om å oppfordre pasienter/pårørende til å inkludere pasienter i fenfluraminregisteret for innsamling av langtidssikkerhetsdata.

Opplæringsmateriell for pasienter og/eller pårørende skal informere om følgende risikoer:

- Hjerteklaffsykdom
- Pulmonal arteriell hypertensjon

**Veiledningen for pasienter/pårørende** skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Informasjon om viktigheten av regelmessig hjerterovervåking (ECHO)
- Opplæring om påvisning og riktig behandling av hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell

hypertensjon i forbindelse med fenfluramin.

➤ Oppfordring om å delta i fenfluraminregisteret for innsamling av langtidssikkerhetsdata.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
<b>Finteplaregister for langtidssikkerhet</b> Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre et registerstudie for å innhente data om langtidssikkerhet av fenfluramin i klinisk praksis, med fokus på å beskrive og kvantifisere de viktige mulige risikoene hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon (primært mål) og veksthemming (sekundært mål). I tillegg vil data om frekvensen av ekkokardiogramovervåkning bidra å vurdere effekten av risikominimeringaktiviteter.	Sluttrapport: Q1 2034

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

**Yttereske**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fintepla 2,2 mg/ml mikstur, oppløsning  
fenfluramin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 2,2 mg fenfluramin (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:  
E 215, E 219  
Kirsebærsmak (glukose, E 220)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, oppløsning

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 3 måneder etter åpning av flasken.

\_\_\_\_\_   
 Dato for åpning av flasken: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/001 60 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/002 120 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/003 250 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/004 360 ml mikstur, oppløsning

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fintepla

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE**

Flaske

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Fintepla 2,2 mg/ml mikstur, oppløsning  
fenfluramin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 2,2 mg fenfluramin (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:  
E 215, E 219  
Kirsebærsmak (glukose, E 220)

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, oppløsning

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 3 måneder etter åpning av flasken.



Dato for åpning av flasken: \_\_ / \_\_ / \_\_

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/001 60 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/002 120 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/003 250 ml mikstur, oppløsning  
EU/0/00/000/004 360 ml mikstur, oppløsning

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fintepla

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Fintepla 2,2 mg/ml mikstur, oppløsning fenfluramin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning du eller barnet ditt opplever. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller barnets.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Fintepla er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Fintepla
3. Hvordan du eller barnet ditt bruker Fintepla
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fintepla
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Fintepla er og hva det brukes mot**

Fintepla inneholder virkestoffet fenfluramin.

Fintepla brukes til behandling av krampeanfallet hos pasienter som er 2 år og eldre som enten har en epilepsitype som kalles Dravets syndrom eller en som kalles Lennox-Gastauts syndrom. Det kan bidra til å redusere antall og alvorlighetsgraden av krampeanfallet.

Det er ikke helt kjent hvordan Fintepla virker, men det antas å virke ved å øke aktiviteten i hjernen til et naturlig stoff som kalles serotonin og sigma-1-reseptoren, og dette kan redusere krampeanfallet.

#### **2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Fintepla**

##### **Bruk ikke Fintepla dersom:**

- du eller barnet ditt er allergisk overfor fenfluramin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du eller barnet ditt har et hjerteproblem, som "klaffesykdom" eller "pulmonal arteriell hypertensjon" (høyt trykk i lungearteriene)
- du eller barnet ditt har tatt legemidler kalt monoaminoksidasehemmere de siste 2 ukene.

Bruk ikke Fintepla dersom noe av dette gjelder deg eller barnet ditt. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Fintepla dersom du er usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Fintepla dersom:

- du eller barnet ditt har glaukom (grønn stær)
- du eller barnet ditt har hatt tanker om selvsykdom eller selvmord

- du eller barnet ditt tar et legemiddel som heter cyproheptadin, som brukes til behandling av allergier eller for å bedre matlysten.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Fintepla dersom noe av dette gjelder deg eller barnet ditt (eller om du er usikker).

### **Undersøkelser og kontroller**

Før du eller barnet ditt begynner med Fintepla, må legen sjekke hjertet med et ekkokardiogram (ECHO). Legen vil sjekke om klaffene i hjertet virker som de skal og at trykket i arterien mellom hjertet og lungene ikke er for høyt. Når du eller barnet ditt har begynt å ta Fintepla, vil det bli foretatt en ekkokardiogramkontroll hver 6. måned de første 2 årene, og deretter én gang i året. Hvis behandlingen med Fintepla avbrytes, må du eller barnet ditt få tatt et ekkokardiogram 6 måneder etter siste dose.

Legen skal også sjekke kroppsvekten før og under behandlingen siden Fintepla kan medføre vekttap.

### **"Serotonergt syndrom"**

Snakk med legen eller apoteket før bruk av Fintepla dersom du eller barnet ditt tar legemidler som kan øke serotoninnivået i hjernen. Dette fordi bruk av disse legemidlene og Fintepla kan forårsake serotonergt syndrom, som er en livstruende tilstand. Legemidler som kan øke serotoninnivået omfatter:

- "triptaner" (som sumatriptan) – brukes mot migrene
- MAO-hemmere – brukes mot depresjon
- SSRI- eller SNRI-legemidler – brukes mot depresjon og angst.

Vær oppmerksom på tegn på serotonergt syndrom, som omfatter:

- Rastløshet (agitasjon), se ting som ikke er der (hallusinasjoner) og besvimelse
- hjerte- og karproblemer, som raske hjerterytme, blodtrykk som stiger og synker, høy kroppstemperatur, svetting
- muskelrykning og koordinasjonsvansker
- kvalme, oppkast og diaré.

Snakk med legen umiddelbart dersom du merker noen av disse alvorlige bivirkningene.

### **Andre legemidler og Fintepla**

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Fintepla kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke hvordan Fintepla virker.

Fintepla kan gjøre deg eller barnet ditt søvnig. Du eller barnet ditt kan bli enda mer søvnige ved bruk av andre legemidler, som antidepressiva, eller alkohol samtidig med Fintepla.

Snakk særlig med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- stiripentol, et legemiddel mot epilepsi, da det er mulig at dosen av Fintepla må reduseres
- "triptaner", MAO-hemmere, SNRI- eller SSRI-legemidler – se "Serotonergt syndrom" ovenfor
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital og andre barbiturater, fenytoin og efavirenz, da det er mulig at dosen av Fintepla må økes.

Snakk også med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt røyker, da det er mulig at dosen av Fintepla må økes.

### **Graviditet og amming**

Snakk med legen før du tar dette legemidlet dersom du eller barnet ditt er gravid eller ammer, dersom du tror at du eller barnet ditt kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Snakk med legen om kjøring og bruk av maskiner, eller dersom du eller barnet ditt utøver aktiviteter som sykling eller annen idrett, da du eller barnet ditt kan bli søvnnig etter bruk av dette legemidlet.

### **Fintepla inneholder natriumetylparahydroksybenzoat (E 215) og natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)**

Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

### **Fintepla inneholder svoveldioksid (E 220)**

Dette kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

### **Fintepla inneholder glukose**

Dette kan være skadelig for tennene.

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **Fintepla inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 12 ml, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du eller barnet ditt bruker Fintepla**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt dem hvis du er usikker.

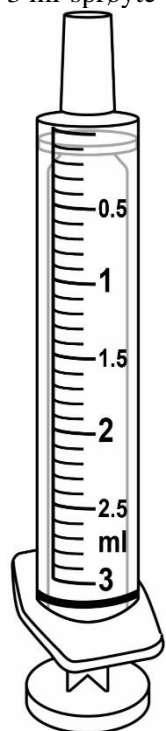
### **Hvor mye som skal tas**

- Du vil bli fortalt hvor mange ml som skal tas til hver dose.
- Ta legemidlet to ganger daglig.
- Legen vil begynne med å gi deg eller barnet ditt en lav dose. Denne kan deretter økes gradvis avhengig av hvor godt legemidlet virker og hvordan det påvirker deg eller barnet ditt.
- Maksimal dose som kan tas er 6 ml to ganger daglig.
- Ved samtidig bruk av stiripentol er maksimal mengde som kan tas 4 ml to ganger daglig.
- Ikke ta mer enn foreskrevet dose, da dette kan medføre alvorlige bivirkninger.

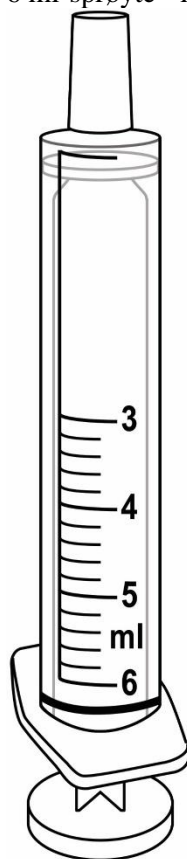
### **Bruk av dette legemidlet**

- Ta dette legemidlet via munnen.
- Ta legemidlet sammen med mat eller mellom måltider.
- Fintepla mikstur, oppløsning er forlikelig med en ketogen diett.
- Legemidlet er en væske. Bruk de vedlagte sprøytene til å måle opp dosen, som forklart nedenfor.
- Bruk den grønne 3 ml-sprøyten til doser opptil 3,0 ml.
- Bruk den lilla 6 ml-sprøyten til doser mellom 3,2 ml og 6,0 ml.
- Fintepla mikstur, oppløsning er forlikelig med de fleste enterale ernæringssonder.
- For å skylle ernæringssonden, fyll sprøyten brukt til dosering med vann og skyll sonden. Gjør dette 3 ganger.

3 ml-sprøyte - grønn



6 ml-sprøyte - lilla





Ved første gangs åpning av flasken, skriv dato på esken.

Du må sette på flaskeadapteret første gang flasken åpnes. Følgende instruksjoner beskriver hvordan adapteret skal settes på.

*Innsetting av flaskeadapteret:*

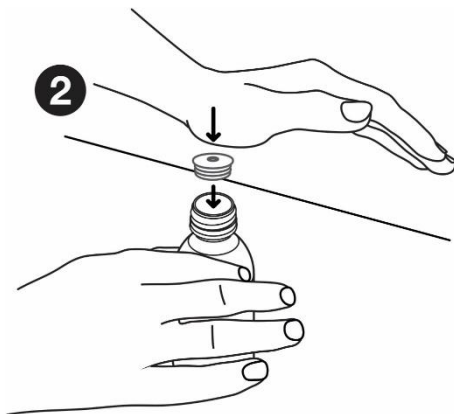
Første gang flasken åpnes skal flaskeadapteret presses inn i flasken.

Vask og tørk hendene.

Fjern flaskeadapterets innpakning.

Sett flasken på en rett, hard overflate.

Åpne flasken.



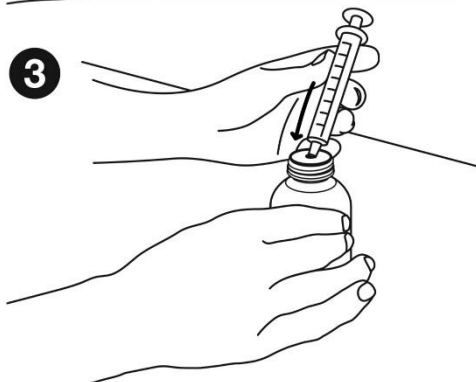
Hold godt i flasken.

Hold flaskeadapteret over flasketoppen.

Press flaskeadapteret inn i flasken ved hjelp av håndflaten til adapteret står kant i kant med flasketoppen.

La flaskeadapteret bli stående i flasken etter bruk av legemidlet.

Skru korken på flasken med flaskeadapteret i.

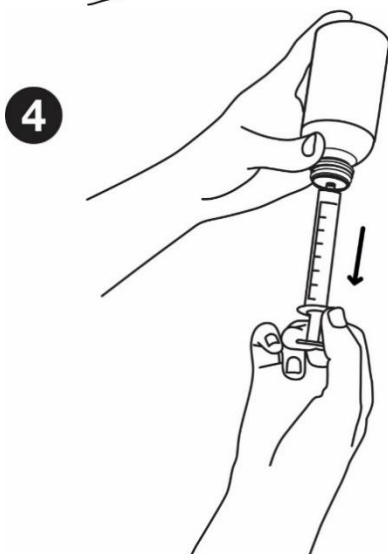


*Inntak av legemidlet:*

Sørg for at stemplet er presset helt inn i sprøyten før du måler opp dosen.

Hold legemiddelflasken godt fast på en hard, rett overflate.

Press sprøytetuppen inn i flaskeadapteret så langt den kommer.

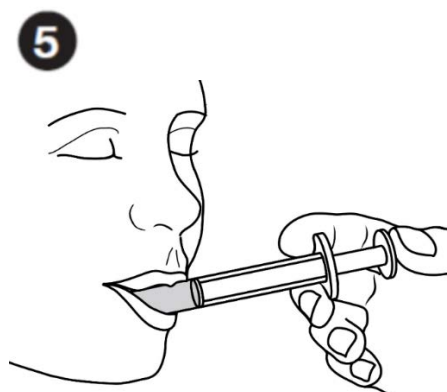


Hold sprøyten og flasken sammen og snu den opp ned.

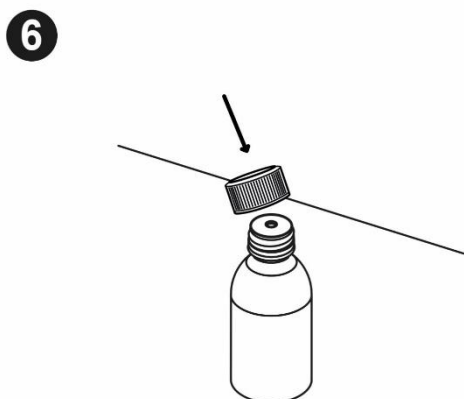
Trekk stemplet langsomt ut for å trekke opp riktig dose.

Hold sprøyten og flasken sammen og snu den tilbake.

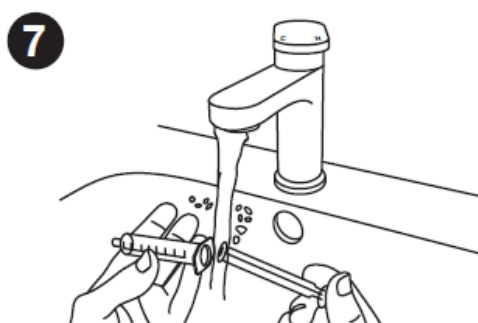
Hold godt i flasken mens sprøyten trekkes forsiktig ut av flaskeadapteret.



5  
Sett sprøytetuppen mot innsiden av pasientens kinn.  
Press forsiktig på stemplet til det er helt inne.  
Det vil være en liten mengde igjen i sprøytetuppen. Dette er normalt.  
Ikke sprøyt legemidlet inn i bakre del av svelget, da dette kan medføre kvelning.



6  
Sett korken tilbake på flasken og skru til den stopper.  
La alltid adapteret bli stående i flasken.



7  
*Rengjøring av sprøyten:*  
Skyll sprøyten med rent vann og la den lufttørke etter hver gangs bruk.  
Skyll innsiden av sprøyten og stemplet.  
Rent vann kan trekkes inn i sprøyten med stemplet og presses ut flere ganger for å rengjøre sprøyten.  
Stemplet kan tas ut av sprøyten for å skylle hver del.  
Sprøyten og stemplet kan vaskes i oppvaskmaskin.  
Sprøyten og stemplet må være helt tørre før neste gangs bruk.

### **Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Fintepla**

Snakk med lege eller oppsøk et sykehus umiddelbart. Ta med deg flasken med legemiddel. Følgende bivirkninger kan oppstå: rastløshet (agitasjon), søvnighet eller forvirring, rødming eller hetetokter, skjelving og svetting.

### **Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Fintepla**

- Ta det så snart du husker det. Hvis det snart er tid for å ta neste dose, skal imidlertid den glemte dosen utelates.
- Det skal ikke tas dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

### **Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Fintepla**

Avbryt ikke behandling med Fintepla uten å snakke med legen. Dersom legen velger å avbryte behandlingen med dette legemidlet, vil legen be deg eller barnet ditt redusere den daglige dosen langsomt. Langsom dosereduksjon vil redusere risikoen for å få krampeanfoll og status epilepticus. Seks måneder etter siste dose med Fintepla må du eller barnet ditt ta et ekkokardiogram.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### Dravets syndrom

**Svært vanlige:** kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- fall
- diaré
- oppkast
- vekttap
- forstoppelse
- tap av matlyst
- feber
- lavere blodsukker
- unormalt ekkokardiogram
- tretthet, søvnighet eller svakhet
- luftveisinfeksjon og bronkitt
- skjelving i hender, armer eller ben
- langvarige krampeanfallet (status epilepticus)

**Vanlige:** kan ramme opptil 1 av 10 personer

- irritabilitet
- øreinfeksjon
- unormal atferd

##### Lennox-Gastauts syndrom

**Svært vanlige:** kan ramme flere enn 1 av 10 personer

- diaré
- oppkast
- luftveisinfeksjon
- tretthet, søvnighet eller svakhet
- redusert matlyst

**Vanlige:** kan ramme opptil 1 av 10 personer

- forstoppelse
- økt spyttutskillelse
- bronkitt
- influensa
- mellomørebetennelse
- lungebetennelse
- fall
- vekttap
- krampeanfallet
- langvarige krampeanfallet (status epilepticus)
- nedsatt bevissthetstilstand (letargi)
- skjelvinger i hender, armer eller ben
- økt prolaktin i blod

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt merker noen av bivirkningene listet opp ovenfor.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Fintepla

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
- Brukes innen 3 måneder etter åpning av flasken.
- Vask sprøyten etter hver gangs bruk.
- Dersom du mister eller ødelegger en sprøyte, eller ikke kan lese dosemarkeringene på en sprøyte, bruk en annen sprøyte fra pakningen eller snakk med apoteket.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Fintepla

Virkestoff er fenfluramin. Hver ml inneholder 2,2 mg fenfluramin (som fenfluraminhydroklorid).

Andre innholdsstoffer er:

- Natriumetylparahydroksybenzoat (E 215)
- Natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)
- Sukralose (E 955)
- Hydroksyetylcellulose (E 1525)
- Mononatriumfosfat (E 339)
- Dinatriumfosfat (E 339)
- Pulver med kirsebærsmak:
  - Akasie (E 414)
  - Glukose (mais)
  - Etylbenzoat
  - Naturlige smakstilsetninger
  - Naturlige smaksstoffer
  - Smaksstoffer
  - Maltodekstrin (mais)
  - Svoveldioksid (E 220)
- Kaliumsitrat (E 332)
- Sitronsyremonohydrat (E 330)
- Vann til injeksjonsvæsker

### Hvordan Fintepla ser ut og innholdet i pakningen

- Fintepla mikstur, oppløsning leveres som en klar, fargeløs, lett viskøs væske med kirsebærsmak.
- Oppløsningen er tilgjengelig i en hvit flaske med barnesikret, forseglet kork.
- Hver eske inneholder:
  - Flaske med 60 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.
  - Flaske med 120 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.
  - Flaske med 250 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.
  - Flaske med 360 ml mikstur, oppløsning, et flaskeadapter, to 3 ml-sprøyter med 0,1 ml-graderinger og to 6 ml-sprøyter med 0,2 ml-graderinger.
- Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: +372 730 5415

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.