

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (2,5 mg fenfluramiinvesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Glükoos (mais): 0,627 mg/ml

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge värvitu veidi viskoosne vedelik, pH 5.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Finteplaga peab alustama ja jälgima epilepsia ravis kogenud arst.

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

Annustamine

2-aastased või vanemad lapsed ja täiskasvanud

Tabel 1: Annustamissoovitused Dravet' sündroomi (DS) ja Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS) korral

	<u>Ilma samaaegse</u> stiripentoolita*		<u>Koos samaaegse</u> stiripentooliga (ainult DS-iga patsiendid)	
	Kehakaalupõhine annus ⁺⁺	Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus	Kehakaalupõhine annus ⁺⁺	Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus
0. päev (algannus) ⁺	0,1 mg/kg võtta kaks korda ööpäevas	26 mg (13 mg kaks korda ööpäevas, s.t 6,0 ml kaks korda ööpäevas)	0,1 mg/kg võtta kaks korda ööpäevas	17 mg (8,6 mg kaks korda ööpäevas, s.t 4,0 ml kaks korda ööpäevas)
7. päev	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas		Säilitusannus 0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas	
14. päev**	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas		Ei kohaldata	

* Kiiremat tiitrimist vajavatel patsientidel, kes ei võta samaaegselt stiripentooli, võib annust suurendada iga 4 päeva järel.

⁺ Dravet' sündroomiga patsientidel võib annust suurendada vastavalt vajadusele kliinilise ravivastuse alusel kuni maksimaalse soovitatava annuseni.

** Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel suurendada annust vastavalt taluvusele kuni soovitatava säilitusannuseni (s.t 14. päev).

⁺⁺ Annusemahu arvutamiseks kuni maksimaalse soovitatava annuseni tuleb kasutada valemit:

Kehakaal (kg) x kehakaalupõhine annus (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = annus ml-tes, manustada **kaks korda ööpäevas**.

Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni.

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

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

Järgmist tabelit tuleb kasutada ainult arvutatud annusemahu kontrollimiseks. Tabel 2 **ei asenda** nõuet arvutada vajaliku annuse maht.

Tabel 2: Arvutuste kontrollimiseks kasutatavate annusemahtude vahemik ml-tes

	Annustamine ilma samaaegse STP-ta*			Annustamine samaaegse STP-ga**	
	Algannus	7...13. päev	14. päev ja edasi	Algannus	7. päev ja edasi
Kehakaal	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas
3...5 kg	0,2...0,3 ml	0,3...0,5 ml	0,5...0,8 ml	0,2...0,3 ml	0,3...0,5 ml
5...7 kg	0,3...0,4 ml	0,5...0,7 ml	0,8...1,2 ml	0,3...0,4 ml	0,5...0,7 ml
7...10 kg	0,4...0,5 ml	0,7...1 ml	1,2...1,6 ml	0,4...0,5 ml	0,7...1 ml
10...15 kg	0,5...0,7 ml	1...1,4 ml	1,6...2,4 ml	0,5...0,7 ml	1...1,4 ml
15...20 kg	0,7...1 ml	1,4...1,9 ml	2,4...3,2 ml	0,7...1 ml	1,4...1,9 ml
20...30 kg	1...1,4 ml	1,9...2,8 ml	3,2...4,8 ml	1...1,4 ml	1,9...2,8 ml
30...38 kg	1,4...1,8 ml	2,8...3,5 ml	4,8...6 ml (maksimaalne annus)	1,4...1,8 ml	2,8...3,5 ml
38...43 kg	1,8...2 ml	3,5...4 ml	6 ml (maksimaalne annus)	1,8...2 ml	3,5...4 ml (maksimaalne annus)
43...55 kg	2...2,5 ml	4...5 ml	6 ml (maksimaalne annus)	2...2,5 ml	4 ml (maksimaalne annus)

	Annustamine ilma samaaegse STP-ta*			Annustamine samaaegse STP-ga**	
Kehakaal	Algannus	7...13. päev	14. päev ja edasi	Algannus	7. päev ja edasi
	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas
55...65 kg	2,5...3 ml	5...6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	2,5...3 ml	4 ml (maksimaalne annus)
65...86 kg	3...4 ml	6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	3...4 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)
86...130 kg	4...6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)

* Ilma samaaegse STP-ta: maksimaalne annus 13 mg kaks korda ööpäevas vastab 6 ml-le kaks korda ööpäevas.

** Samaaegse STP-ga: maksimaalne annus 8,6 mg kaks korda ööpäevas vastab 4 ml-le kaks korda ööpäevas.

Ravi katkestamine

Ravi katkestamisel tuleb annust vähendada järk-järgult. Võimaluse korral tuleb vältida ravi järsku katkestamist, et minimeerida epileptiliste hoogude sagenemise ja epileptilise seisundi halvenemise riski. Viimane ehk hokardiogramm tuleb teha 3...6 kuud pärast fenfluramiiniga ravi viimast annust.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

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

Fintepla kasutamise kohta koos stiripentooliga neerukahjustusega patsientidel spetsiifilised kliinilised andmed puuduvad. Seetõttu ei ole Finteplat soovitatav kasutada neerukahjustusega patsientidel, keda ravitakse stiripentooliga.

Maksakahjustus

Fintepla manustamisel kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele ilma stiripentooli samaaegse manustamiseta annuse kohandamist üldjuhul ei soovitata.

Maksimaalne annus raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele, kes ei kasuta samaaegselt stiripentooli, on 0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas ja maksimaalne koguannus on 17 mg ööpäevas.

Fintepla kasutamise kohta koos stiripentooliga kerge maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed piiratud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsientide puhul võib kaaluda aeglasemat tiitrimist. Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vajalik annust vähendada (vt lõik 5.2).

Fintepla kasutamise kohta koos stiripentooliga mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Seetõttu ei ole Finteplat soovitatav kasutada mõõduka ega raske maksakahjustusega patsientidel, keda ravitakse stiripentooliga.

Eakad

Puuduvad andmed Fintepla kasutamise kohta eakatel patsientidel.

Lapsed

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

Manustamisviis

Finteplat manustatakse suu kaudu.

Finteplat võib võtta koos toiduga või ilma.

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Aordi- või mitraalklapi haigus.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aordi- või mitraalklapi haigus ja pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

On teatatud südameklapi haiguste ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni juhtumitest, mida võis põhjustada suures annuses fenfluramiin kasutatuna täiskasvanute rasvumise ravis, ja seepärast tuleb südametegevust jälgida ehokardiograafiaga. Südameklapi haiguse või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid jäeti Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi raviks fenfluramiini kasutamise kontrollitud kliinilistest uuringutest välja. Neis uuringutes pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ega südameklapi haigusi ei täheldatud. Kuid turuletulekujärgsete andmete kohaselt võib neid tekkida ka Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi raviks kasutatavate annustega (vt lõik 4.8).

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

Ehokardiogramm tuleb teha esimesel 2 aastal iga 6 kuu järel ja edaspidi üks kord aastas. Kui ravi mingil põhjusel lõpetatakse, tuleb viimane ehokardiogramm teha 3...6 kuud pärast fenfluramiiniga ravi viimast annust.

Kui ehokardiogrammil leitakse südameklappide patoloogilisi muutusi, tuleb mõelda järgmise ehokardiogrammi varem tegemisele, et hinnata, kas kõrvalekalle on püsiv. Kui ehokardiogrammil leitakse patoloogilisi kõrvalekaldeid, on soovitatav hinnata koos raviarsti, hooldaja ja kardioloogiga fenfluramiiniga ravi jätkamise kasulikkuse ja riski suhet.

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

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

Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine

Fenfluramiin võib põhjustada söögiisu vähenemist ja kehamassi vähenemist (vt lõik 4.8). Aditiivne toime söögiisu vähenemisele võib esineda fenfluramiini kasutamisel koos muude epilepsiaravimitega,

näiteks stiripentooliga. Kehamassi vähenemine näib olevat seotud annusega. Aja jooksul hakkas enamiku uuringuosaliste kehamass ravi jätkamisel uuesti tõusma. Patsiendi kehamassi tuleb jälgida. Patsientidel, kellel on anamneesis *anorexia nervosa* või buliimiat, tuleb enne fenfluramiiniga ravi alustamist hinnata kasulikkuse ja riski suhet.

Fintepla kontrollitud juurdepääsu programm

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

Unisus

Fenfluramiin võib põhjustada unisust.

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

Suitsidiaalne käitumine ja suitsiidimõtted

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

Serotoniinisündroom

Nagu ka muude serotonergiliste ravimite korral, võib fenfluramiiniga ravi ajal tekkida potentsiaalselt eluohtlik seisund serotoniinisündroom, eriti kui samal ajal kasutatakse serotonergilisi ravimeid (nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavaid ravimeid (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid) või antipsühhootikume, mis võivad häirida serotonergilisi neurotransmitterite süsteeme (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

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

Kui samaaegne ravi fenfluramiini ja teiste serotonergilisi süsteeme häirida võivate serotonergiliste ravimitega on kliiniliselt põhjendatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi alguses ja annuse suurendamisel. Serotoniinisündroomi kahtluse korral tuleb kaaluda Fintepla ja/või teiste serotonergiliste ravimite annuse vähendamist või nendega ravimise lõpetamist.

Epileptiliste hoogude sagenemine

Fenfluramiiniga ravimise ajal võib tekkida kliiniliselt oluline epileptiliste hoogude sageduse suurenemine, mis võib vajada fenfluramiini ja/või samaaegsete epilepsiavastaste ravimite annuse korrigeerimist või fenfluramiini kasutamise peatamist, kui kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Tsüproheptadiin

Tsüproheptadiin on tugev serotoniini retseptori antagonist ja võib seepärast vähendada fenfluramiini efektiivsust. Kui fenfluramiiniga ravimisele lisatakse tsüproheptadiin, tuleb patsiente jälgida

epileptiliste hoogude süvenemise suhtes. Kui tsüproheptadiini võtval patsiendil alustatakse fenfluramiinravi, võib fenfluramiini efektiivsus väheneda.

Glaukoom

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

CYP1A2 ja CYP2B6 indutseerijate toime

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

CYP1A2 või CYP2D6 inhibiitorite toime

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

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

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

Abiained

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

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

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

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

See ravim sisaldab glükoosi, mis võib kahjustada hambaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega suurendavad kesknärvisüsteemi süveneva depressiooni riski. Sellised depressandid on näiteks muud

serotonergilised ravimid (sealhulgas selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid või triptaanid), serotoniini metabolismi kahjustavad ravimid (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid), või antipsühhootikumid, mis võivad häirida serotonergilisi neurotransmitterite süsteeme (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Farmakokineetilised koostoimed

Kliinilised uuringud

Tasakaalukontsentratsiooni juures stiripentooli pluss klobasaami ja/või valproaadi toime fenfluramiinile

III faasi uuringutes andis tasakaalukontsentratsiooni juures fenfluramiini kasutamine annuses 0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,4 mg/kg/ööpäev), maksimum 17 mg ööpäevas, koos standardse epilepsiavastase ravirežiimiga stiripentool pluss klobasaam ja/või valproaat tulemuseks fenfluramiini AUC₀₋₂₄ 130% suurenemise ja norfenfluramiini AUC₀₋₂₄ 60% vähenemise võrreldes fenfluramiini annusega 0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas (0,7 mg/kg/ööpäev), maksimum 26 mg ööpäevas, ilma stiripentoolita (vt lõik 4.2).

Tasakaalukontsentratsiooni juures kannabidiooli toime fenfluramiinile

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

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

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

CYP1A2 või CYP2D6 inhibiitorite toime

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

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

In vitro uuringud

Fenfluramiini toime muudele ravimitele

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

Fenfluramiini toime CYP2D6 substraatidele

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

Fenfluramiini toime CYP2B6 ja CYP3A4 substraatidele

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

Fenfluramiini toime MATE1 substraatidele

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Ettevaatusena on parem vältida Fintepla kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fenfluramiin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomade kohta on tõendanud fenfluramiini/metaboliitide eritumist piima (vt lõik 5.3).

Riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on söögiisu vähenemine (31,9%), väsimus (17,6%), kõhulahtisus (16,7%) ja unisus (15%).

Kõrvaltoimete tabel

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus fenfluramiini kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on loetletud järgmistes tabelites organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3: Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Bronhiit	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired		Ebanormaalne käitumine Agressiivne käitumine Agiteeritus Unetus Meeleolu kõikumine	Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Unisus	Ataksia Hüpotoonia Letargia Epileptilised hood <i>Status epilepticus</i> Treemor	Serotoniinisündroom
Südame häired			Südameklapi haigus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Kõhukinnisus Suurenend süljeeritus Oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus		
Uuringud		Kehakaalu langus Vere glükoosisalduse vähenemine Vere prolaktiinisalduse suurenemine	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine

Fenfluramiin võib põhjustada söögiisu vähenemist ja kehamassi vähenemist. Kontrolliga uuringutes, milles osalesid Dravet' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud, oli kõrvaltoimena vähenenud söögiisuga patsiente fenfluramiiniga ravitute seas 34,7% ja platseeborühmas 7,6% ning patsiente, kellel kehamass vähenes, oli fenfluramiiniga ravitute seas ligikaudu 7,4% ja platseeborühmas 0,8%. Lennox-Gastaut' sündroomiga laste ja täiskasvanute kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli 28,8%-l fenfluramiiniga ravitud patsientidest kõrvaltoimena vähenenud söögiisu ja platseeborühmas 15,3%-l ning patsiente, kellel kehakaal vähenes, oli fenfluramiiniga ravitute seas ligikaudu 8,1% ja platseeborühmas 3,1%. Söögiisu vähenemine ja kehamassi vähenemine näisid olevat seotud annusega. Enamikul uuringuosalistel hakkas kehamass fenfluramiinravi jätkamise ajal uuesti suurenema.

Status epilepticus ja hoods (epilepsia, seeriakrambid, hoogude muutus)

Dravet' sündroomi III faasi kliinilistes uuringutes oli täheldatud epileptilise seisundi esinemissagedus platseeborühmas 1,5% ja fenfluramiini koondrühmas 5,1%. Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi kliinilises uuringus oli täheldatud epileptilise seisundi esinemissagedus platseeborühmas 1,0% ja

fenfluramiinirühmas 1,5%. Epileptilise seisundi tõttu Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi kliinilistes uuringutes katkestusi ei tehtud.

Kontrollrühmaga uuringutes Dravet' sündroomiga patsientidel esines epileptilisi hooge harvemini fenfluramiiniga ravitud patsientidel (6,9%) võrreldes platseeboga (10,6%). Kuid uuringuravimiga hinnatavalt seotud epileptilistest hoogudest teatati sagedamini fenfluramiiniga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega ehk 3,7%-l fenfluramiiniga ravitud patsientidest võrreldes 1,5%-ga platseebot saanud patsientidest. Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientide uuringus esines epileptilisi hooge sama sagedusega fenfluramiiniga ravitud patsientidel (9,1%) ja platseebot saanud patsientidel (9,2%). Kuid hinnanguliselt esines uuringuravimiga seotud epileptilisi hooge sagedamini fenfluramiiniga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel: fenfluramiiniga ravitud patsientidel 6,1% võrreldes 1,0%-ga platseebot saanud patsientidest.

Lennox-Gastaut' sündroomi III faasi uuringus oli pärast ravi alustamist keskmine päevade arv epileptiliste hoogude tekkimiseni fenfluramiini koondrühmas 44,4 päeva ja platseeborühmas 36,6 päeva.

Ehhokardiograafilised ohutushinnangud

Südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni võimalikku esinemist hinnati ehhokardiograafia abil Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi kliinilistes uuringutes. Mitte ühelgi patsiendil ei tekkinud lõpetatud kliinilistes uuringutes kummagi näidustuse puhul südameklapihaigust ega pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni. Allpool on esitatud Dravet' sündroomi ja Lennox-Gastaut' sündroomi topeletpimedate kliiniliste uuringute koondtulemused mitraalklapi vähese ja kerge tagasivoolu ning aordiklapi vähese tagasivoolu esinemissageduse kohta. Neid loetakse ESC/EACTS-i suuniste järgi mittepatooloogilisteks leidudeks. Teatatud mitraal- või aordiklapi tagasivoolu juhtumid olid sageli mööduvad.

- Mitraalklapi vähene tagasivool:
 - Fenfluramiini koondrühm: 18,6% (77/414)
 - Platseebo: 13,9% (32/230)
- Mitraalklapi kerge tagasivool:
 - Fenfluramiini koondrühm: 0,7% (3/414)
 - Platseebo: 0% (0/230)
- Aordiklapi vähene tagasivool:
 - Fenfluramiini koondrühm: 2,4% (10/414)
 - Platseebo: 0,9% (2/230)

Turuletulekujärgselt on ühel lapsel seoses fenfluramiini kasutamisega Dravet' sündroomi raviks teatatud pulmonaalsest arteriaalsest hüpertensioonist. Patsient lõpetas fenfluramiini kasutamise ja pärast seda reaktsioon möödus. Turuletulekujärgselt on ühel lapsel seoses fenfluramiini kasutamisega Dravet' sündroomi raviks teatatud südameklapi haigusest (vt lõik 4.4).

Letargia, unisus ja väsimus (väsimuse / asteenia / halva enesetunde / vähenenud aktiivsuse rühm)

Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes teatati Dravet' sündroomiga uuringus osalejatel fenfluramiini liitrühmas sageli letargiast 9,7%-l patsientidest, unisusest ja väsimusest väga sageli, vastavalt 13,9%-l ja 19%-l. Kontrollrühmaga uuringus teatati Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejatel sageli letargiast 4,5%-l fenfluramiini ravirühmas uuringus osalejatest. Väsimusest ja unisusest teatati uuringus osalejatel väga sageli vastavalt 16,2%-l ja 16,2%-l uuringus osalejatest. Enamik kõrvaltoimetena esinenud letargia, unisuse ja väsimuse/asteenia juhtudest tekkis fenfluramiiniga ravimise esimese kahe nädala jooksul ning olid kerge või keskmise raskusega. Ravi katkestamist letargia, unisuse ja väsimuse/asteenia tõttu esines harva ning enamikul juhtudel kadusid või paranesid need kõrvaltoimed ravi jätkudes. Kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes katkestas fenfluramiini liitrühmas letargia ja unisuse tõttu ravi vastavalt 0,5% ja 1,4% Dravet' sündroomiga uuringus osalejatest. Lennox-Gastaut' sündroomi 4. uuringu katkestas fenfluramiini ravirühmas unisuse tõttu ravi 1,5% uuringus osalejatest.

Seedetrakti häired

Lennox-Gastaut' sündroomi kontrollrühmaga III faasi uuringus lastel ja noortel täiskasvanutel täheldati 14-nädalasel tiitrimisperioodil ning säilitusravi perioodil fenfluramiini liitrühmas

kõhulahtisust (13,1%) ja oksendamist (10,6%) sagedamini kui platseeborühmas (vastavalt 4,1% ja 6,1%). 4. uuringu fenfluramiini koondrühmas oli keskmine aeg kõhulahtisuse tekkimiseni 25,4 päeva võrreldes 46,0 päevaga platseeborühmas ning keskmine aeg oksendamise tekkimiseni fenfluramiini koondrühmas oli 36,7 päeva võrreldes 38,2 päevaga platseeborühmas.

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Kliiniline efektiivsus

Dravet' sündroom

Dravet' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud

Fenfluramiini efektiivsust Dravet' sündroomiga lastel ja noortel täiskasvanutel hinnati kolmes randomiseeritud, mitme keskusega, platseebokontrolliga uuringus (1501, 1502, 1504).

Uuring 1 (n = 119) ja uuring 3 (n = 143) on prospektiivsed koondanalüüsid esimese 119 kaasatud patsiendi (uuring 1) ja 143 hiljem kaasatud ülejäänud patsiendi (uuring 3) põhjal kahes identses topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ZX008-1501 ja ZX008-1502. Uuring 1501 ja uuring 1502 viidi läbi paralleelselt ja need olid ülesehituselt identsed: 3 haruga, mitme keskusega,

randomiseeritud, topeltpimedad, paralleelrühmadega, platseebokontrolliga uuringud, mis koosnesid 6-nädalasest lähtetaseme perioodist, millele järgnes 2-nädalane tiitrimisperiood ja 12-nädalane säilitusravi periood, kokku 14 nädalat ravi. Patsiente, kes võtsid samal ajal stiripentooli, neisse uuringutesse ei kaasatud. Tingimustele vastavad patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 saama ühte kahest fenfluramiini annusest (0,7 mg/kg ööpäevas või 0,2 mg/kg ööpäevas, maksimaalselt 26 mg ööpäevas) või platseebot. Uuringus 1 osalenud patsientide keskmine vanus (standardhälve) oli 9,0 (4,7) aastat ning uuringus 3 oli keskmine vanus 9,3 (4,7) aastat (vahemik 2...18 a). Enamiku patsientide vanus oli ≥ 6 aastat (73,9% uuringus 1 ja 74,6% uuringus 3). Kõigi kaasatud patsientide ravivastus vähemalt ühele epilepsiaravimile oli ebapiisav koos uitnärv stimuleerimisega ja/või ketogeense dieediga või ilma. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (kokku $\geq 25\%$) olid valproaat, klobasaam, topiramaat ja levetiratsetaam.

Tabel 4: Dravet' sündroom: uuringu 1 ja uuringu 3 efektiivsuse esmased ja valitud teised tulemusnäitajad säilitusravi perioodil

	Uuring 1			Uuring 3		
	Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas	Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas
Konvulsioonidega epileptiliste hoogude sagedus säilitusravi perioodil						
Konvulsioonidega epileptiliste hoogude sagedus lähtetasemel, N, mediaan (28 päeva kohta) (min, max)	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1464,0)	48* 13,0 (2,7; 2700,7)
Konvulsioonidega epileptiliste hoogude sagedus säilitusravi lõpus, N, mediaan (min, max)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)
Keskmine lähtetaseme suhtes korrigeeritud konvulsiivsete epileptiliste hoogude sageduse vähenemine kuus võrreldes platseeboga	-	36,7% p = 0,016	67,3% p < 0,001	-	49,3% p < 0,0001	65,7% p < 0,0001
Konvulsioonidega epileptiliste hoogude vähenemise % säilitusravi perioodil						
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 50\%$ võrreldes lähtetasemega	4 (10,3%)	17 (43,6%) ES ¹ = 33,3% RR ² : 4,25	29 (72,5%) ES = 62,2% RR: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) ES = 37,3% RR: 5,48	33 (68,8%) ES = 60,4% RR: 8,25
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 75\%$ võrreldes lähtetasemega	2 (5,1%)	10 (25,6%) ES = 20,5% RR: 5,00	21 (52,5%) ES = 47,4% RR: 10,24	2 (4,2%)	9 (19,6%) ES = 15,4% RR: 4,70	23 (47,9%) ES = 43,7% RR: 11,50
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 100\%$ võrreldes lähtetasemega	0 (0%)	6 (15,4%) ES = 15,4%	6 (15,0%) ES = 15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)

	Uuring 1			Uuring 3		
	Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas	Platseebo	Fenfluramiin 0,2 mg/kg ööpäevas	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas
Pikim epileptiliste hoogudeta intervall tiitrimise + säilitusravi perioodil						
Pikim epileptiliste hoogudeta intervall (mediaan)	9,5 päeva	15,0 päeva p = 0,035	25,0 päeva p < 0,001	10,0 päeva	18,5 päeva p = 0,0002	30 päeva p < 0,0001

¹ Toime suurus (*effect size*, ES) (riski vahe): arvutatud toimeaine–platseebo proportsioonina; ²RR (*relative risk*): suhteline risk

* Kaasati 49 patsienti, kellest ravi manustati ainult 48-le

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

Tabel 5: Dravet' sündroom: uuringu 2 (varasema nimetusega uuring ZX008-1504) efektiivsuse esmased ja valitud teised tulemusnäitajad säilitusravi perioodil

	Uuring 2	
	Platseebo + stiripentool	Fenfluramiin 0,4 mg/kg ööpäevas + stiripentool
Konvulsivsete epileptiliste hoogude sagedus säilitusravi perioodil		
N	44	43
Lähtetase.	10,7	14,3
Mediaan (min, max)	(2,7; 162,7)	(2,7; 213,3)
N	44	42
Säilitusravi perioodi lõpus.	11,4	3,9
Mediaan (min, max)	(0,7; 169,3)	(0,0; 518,0)
Lähtetaseme suhtes korrigeeritud konvulsivsete epileptiliste hoogude sageduse vähenemine kuus võrreldes platseeboga	-	54,9% p < 0,001
Konvulsivsete epileptiliste hoogude vähenemise % säilitusravi perioodil		
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 50\%$ võrreldes lähtetasemega	4 (9,1%)	23 (54,8%) ES ¹ = 45,7 RR ² : 6,02
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 75\%$ võrreldes lähtetasemega	2 (4,5%)	17 (40,5%) ES = 36,0% RR: 8,90
Patsientide arv (%), kellel vähenes konvulsioonidega epileptiliste hoogude arv kuus $\geq 100\%$ võrreldes lähtetasemega	0 (0%)	2 (4,8%) ES = 4,8%
Pikim epileptiliste hoogudeta intervall (mediaan) tiitrimise + säilitusravi perioodil		
Pikim epileptiliste hoogudeta intervall (mediaan)	13,0 päeva	22,0 päeva p = 0,004

¹ Toime suurus (*effect size*, ES) (riski vahe): arvutatud toimeaine–platseebo proportsioonina; ²RR (*relative risk*): suhteline risk

Täiskasvanud

Dravet' sündroomi rühm uuringutes 1, 2 ja 3 koosnes valdavalt lastest: täiskasvanud patsiente (18...19 a) oli ainult 11 (3,2%), mistõttu on Dravet' sündroomiga täiskasvanute rühmas saadud efektiivsus- ja ohutuseandmed piiratud.

Avatud uuringu andmed

Uuringutes 1, 2 ja 3 osalenud Dravet' sündroomiga patsiendid võisid osaleda avatud jätku-uuringus (uuring 5). Avatud jätku-uuringu esmane eesmärk oli fenfluramiini pikaajaline ohutus annustes 0,2...0,7 mg/kg ööpäevas, kusjuures fenfluramiini annust sai ravi optimeerimiseks tiitrida. Andmed esitati 374 patsiendi kohta, kes osalesid avatud uuringus ja said fenfluramiini kuni 3 aastat (raviperioodi mediaan: 824 päeva; vahemik: 7...1280). Konvulsiivsete epileptiliste hoogude sageduse mediaanne muutus protsentides lähtetasemega võrreldes kogu avatud jätku-uuringu raviperioodil oli -66,81% ($p < 0,001$). Kokku katkestas avatud jätku-uuringu ajal uuringus osalemise 375 uuringus osalejast 12,8% efektiivsuse puudumise tõttu, 2,9% kõrvaltoimete tõttu ja 5,3% arsti või pere soovil.

Lennox-Gastaut' sündroom

Lennox-Gastaut' sündroomiga lapsed ja noored täiskasvanud

Fenfluramiini efektiivsust epileptiliste hoogude raviks Lennox-Gastaut' sündroomiga 2...35-aastastel patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 4, 1. osa). 1. osas analüüsiti 2 eraldi kohorti, kohorti A ja kohorti B. Kohort A on esmase analüüsi kohort ja hõlmab uuringus osalejaid Põhja-Ameerikast, Euroopast ja Austraaliast, ning kohort B hõlmab uuringus osalejaid Jaapanist.

4. uuringu 1. osa kohort A

Uuringu 4 võrreldi 1. osas kohordil A fenfluramiini annuseid 0,7 mg/kg ööpäevas ($N = 87$) ja 0,2 mg/kg ööpäevas ($N = 89$) (kuni maksimaalse annuseni 26 mg ööpäevas) platseeboga ($N = 87$). Patsientidel oli diagnoositud Lennox-Gastaut' sündroom ja nende haigus allus ebapiisavalt ravile vähemalt ühe epilepsiaravimiga koos uinärvi stimuleerimisega või ilma ja/või ketogeense dieediga. Uuringul oli 4-nädalane ravieelne periood, mille jooksul patsientidel pidi olema stabiilse ravi ajal epilepsiaravimitega vähemalt kaheksa kukkumisega epileptilist hoogu. Kukkumisega epileptilised hood hõlmasid generaliseerunud toonilis-kloonilisi, sekundaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilisi, toonilisi, atoonilisi või toonilis-atoonilisi epileptilisi hooge, mille tulemusena patsient kinnitatult kukkus. Ravieelsele perioodile järgnes randomiseerimine 2-nädalaseks tiitrimisperioodiks ja sellele järgnenud 12-nädalaseks säilitusravi perioodiks, mille jooksul fenfluramiini annus jäi stabiilseks.

Uuringu 4 1. osas kasutas 99% patsientidest samal ajal 1...4 epilepsiaravimit. Kõige sagedamini kasutatud samaaegsed epilepsiaravimid (vähemalt 25%-l patsientidest) olid klobasaam (45,2%), lamotrigiin (33,5%) ja valproaat (55,9%).

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

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

Uuringus osalejatel, kellel esines enne ravi ≥ 124 kukkumisega epileptilist hoogu 28 päeva jooksul, vähenes kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissagedus fenfluramiini annusega 0,7 mg/kg ööpäevas ja 0,2 mg/kg ööpäevas ravitud uuringus osalejate rühmades ning platseeborühmas vastavalt -19,98%, -7,37% ja -11,21%.

Tabel 6: Lennox-Gastaut’ sündroom: kohordi A esmaste ja valitud tulemusnäitajate tulemused uuringu 4 1. osas säilitusravi perioodil

	4. uuringu 1. osa kohort A	
	Platseebo (N = 87)	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 87)
Kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissageduse muutus protsentides võrreldes ravieelsega säilitusravi ajal		
Kokkuvõtlikud andmed kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissageduse kohta ^a		
Mediaan enne ravi	53,00	82,00
Mediaan säilitusravi ajal	47,33	55,73
Mediaanne muutus ravieelsega võrreldes protsentides säilitusravi ajal	-7,28	-27,16
Mitteparameetiline mudel ^b		
p-väärtus platseeboga võrdlemiseks	—	0,0018
HL-i järgi hinnatud mediaanne vahe (A–P)		
Hinnanguline (standardviga)	—	20 (5,795)
95% usaldusvahemik	—	-31,61, -8,89
Patsientide protsent, kellel kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissagedus protsentides võrreldes ravieelsega vähenes $\geq 50\%$ (50% ravivastusega patsientide osakaal) säilitusravi ajal		
Patsiendid, kellel kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissagedus $\geq 50\%$ vähenes, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-väärtus platseeboga võrdlemiseks ^c		0,0044
Patsientide protsent, kellel uurija hinnatud CGI-I paranese^d säilitusravi lõpuks		
Uuringus osalejad skooriga 1, 2 või 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-väärtus platseeboga võrreldes ^e		0,0567

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

a BL, T+M ja epileptiliste hoogude esinemissageduse muutus protsentides võrreldes BL-i väärtustega säilitusravi perioodil on esitatud algsel skaalal.

b Tulemused põhinevad mitteparameetrilisel kovariatsioonanalüüsi mudelil, kus ravirühm (3 taset) ja kehakaalu kihid (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) on tegurid, ravieelne epileptiliste hoogude esinemissagedus on kaasmuutuja ja epileptiliste hoogude esinemissageduse muutus protsentides ravi ajal ravieelsega võrreldes on ravivastus

c Logistilise regressioonmudeli põhjal, mis sisaldas kategoorilist ravivastuse muutujat (saavutatud vähenemine protsendipunktides, jah või ei), kehakaalu kihte (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) ja ravieelset kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissagedust kaasmuutujana.

d Minimaalselt, palju või väga palju paranenud

e Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal, millega võrreldakse aktiivravi platseeboga pärast kohandamist kehakaalu kihtide suhtes

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

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

4. uuringu 1. osa kohort B

Selles uuringus võrreldi fenfluramiini annuseid 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 11) ja 0,2 mg/kg ööpäevas (N = 11) (kuni maksimaalse annuseni 26 mg ööpäevas) platseeboga (N = 11).

Uuringu esmast tulemusnäitajat hinnati kohordi B väiksuse tõttu ainult 1. osa kohordi A andmete põhjal.

Kohordi B tulemused toetavad kohordis A täheldatud fenfluramiini kliinilist kasulikkust Lennox-Gastaut’ sündroomiga seotud kukkumisega epileptiliste hoogude lisaravina jaapanlastest uuringus osalejatel.

Tabel 7: Lennox-Gastaut' sündroom: 4. uuringu 1. osa kohordi B esmased ja valitud teised tulemusnäitajad säilitusravi perioodil

	4. uuringu 1. osa kohort B	
	Platseebo (N = 11)	Fenfluramiin 0,7 mg/kg ööpäevas (N = 11)
Esmane tulemusnäitaja: kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissageduse muutus protsentides võrreldes ravieelsega säilitusravi ajal		
Kokkuvõtlikud andmed kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissageduse kohta ^a		
Mediaan enne ravi	53,00	58,00
Mediaan säilitusravi ajal	51,90	31,86
Mediaanne muutus ravieelsega võrreldes protsentides säilitusravi ajal	-18,18	-45,07
HL-i järgi hinnatud mediaanne vahe (A–P)		
Hinnanguline (standardviga)		-25,54 (17,000)
95% usaldusvahemik		(-57,57; 9,07)
Põhiline teisene tulemusnäitaja: patsientide protsent, kellel kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissagedus võrreldes ravieelsega vähenes $\geq 50\%$ (50% ravivastusega patsientide osakaal)		
Kukkumisega epileptiliste hoogude esinemissageduse vähenemine $\geq 50\%$, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = kovariatsioonianalüüs; A–P = aktiivravi rühm –platseeborühm; CI = usaldusvahemik; HL = Hodges-Lehmann

a Ravieelsed ja säilitusravi perioodi sagedused ja epileptiliste hoogude esinemissageduse muutus 28 päeva kohta võrreldes ravieelse väärtustega säilitusravi perioodil on esitatud algsel skaalal.

Avatud uuringu andmed

Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel oli võimalik pärast uuringu 4 1. osa (ZX008-1601) lõpetamist osaleda 2. osas, mis oli avatud 52-nädalane paindliku annusega jätku-uuring. Uuringu 4 2. osa põhieesmärk oli hinnata fenfluramiini annuste 0,2...0,7 mg/kg ööpäevas ohutust ja talutavust. 279 patsienti, kes kaasati avatud jätku-uuringusse, said fenfluramiini ühe kuu jooksul 0,2 mg/kg ööpäevas ja seejärel tiitriti annust ravi optimeerimiseks. Uuringu 4 avatud faasi ohutusandmed on kooskõlas fenfluramiini teadaoleva ohutusprofiiliga.

177-st Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejast, keda raviti fenfluramiiniga ≥ 12 kuud, said 24,3% fenfluramiini keskmise ööpäevase annuse > 0 kuni $< 0,4$ mg/kg ööpäevas, 45,2% said fenfluramiini keskmise ööpäevase annuse 0,4 kuni $< 0,6$ mg/kg ööpäevas ja 30,5% said fenfluramiini keskmise ööpäevase annuse $\geq 0,6$ mg/kg ööpäevas.

Avatud jätku-uuringus osalemise katkestamise kõige sagedamad põhjused olid efektiivsuse puudumine (58 [20,8%]), kõrvaltoime (15 [5,4%]) ja uuringus osaleja katkestamine (17 [6,1%]).

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika

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

Imendumine

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

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

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

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Transporterid

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

Eritumine

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

Patsientide erirühmad

Geneetilised polümorfismid

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

Neerukahjustus

Fenfluramiin eritub peamiselt neerude kaudu, kusjuures üle 90% manustatud annusest eritub uriinis lähteaine või metaboliitidena. Uuringus, milles võrreldi fenfluramiini ühekordse annuse 0,35 mg/kg farmakokineetikat raske neerukahjustusega (mida määratleti neeruhaiguse korral muudetud dieediga ja hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiirusega < 30 ml/min/1,73 m²) isikutel ja sobitatud tervetel vabatahtlikel, suurenesid fenfluramiini C_{max} and AUC_{0-t} raske neerukahjustuse korral vastavalt 20% ja 87%. Need fenfluramiini kontsentratsioonide suurenemised ei ole kliiniliselt olulised. Raske neerukahjustusega isikutel täheldati norfenfluramiini AUC_{0-t} ja C_{max}-i väikesi ja ebaolulisi muutusi. Fintepla manustamisel kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidele annuse kohandamist ei soovitata, aga võib kaaluda aeglasemat tiitrimiskiirust. Kõrvaltoimete korral võib olla vajalik annuse vähendamine.

Maksakahjustus

Uuringus, milles võrreldi fenfluramiini ühekordse annuse 0,35 mg/kg farmakokineetikat kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh klass A, B või C) uuringus osalejatel, suurenes fenfluramiini AUC_{0-t} kerge maksakahjustusega uuringus osalejatel 95%, mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel 113% ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel 185% võrreldes samade omadustega uuringus osalejatega, kellel oli normaalne neerufunktsioon. Fenfluramiini C_{max} suurenes maksakahjustuse korral 19% kuni 29%. Norfenfluramiini süsteemsed kontsentratsioonid maksakahjustusega uuringus osalejatel kas suurenesid veidi, kuni 18% (AUC_{0-t}), või vähenesid kuni 45% (C_{max}). Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel pikenes fenfluramiini keskmine plasmast eritumise poolväärtusaeg vastavalt 34,5 tunnini, 41,1 tunnini ja 54,6 tunnini võrreldes 22,8 tunniga normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Norfenfluramiini vastav keskmine plasmast eritumise poolväärtusaeg oli vastavalt 54,0 tundi, 72,5 tundi ja 69,0 tundi võrreldes 30,2 tunniga normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel. Kontsentratsioonide erinevusi kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral ei loeta kliiniliselt olulisteks. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb fenfluramiini annust vähendada [vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“, Patsientide erirühmad].

Fenfluramiini ja norfenfluramiini tasakaalukontsentratsioonide retrospektiivne analüüs uuringu 2 2. kohordis (n = 12) ei näidanud stiripentooli stabiilsete annuste puudumise või olemasoluga seotud kliiniliselt olulisi muutusi III faasi uuringutes Dravet' sündroomiga patsientidel, kelle maksakahjustus oli liigitatud kergeks, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (ASAT/ALAT ja BILI ≤ ULN). Fenfluramiini ei soovitata kasutada mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel, keda ravitakse stiripentooliga.

Kehamass

Fenfluramiini ja norfenfluramiini kliirens ja farmakokineetiline ekspositsioon on ühtlane suures kehamassiindeksi vahemikus (12,3...35 kg/m²).

Sugu

Fenfluramiini ja norfenfluramiini farmakokineetika oli meestel ja naistel ühesugune.

Rass

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Laktatsiooniuuringus manustati rottidele suu kaudu radiomärgistatud deksfenfluramiini annuses 1,2 mg/kg ning plasma- ja piimaproove võeti 24 tunni jooksul pärast annuse manustamist. Nii deksfenfluramiini kui ka nordeksfenfluramiini leiti piimas 2 tundi pärast manustamist ja nende tase langes 24 tunni jooksul. 24 tunni pärast ei leitud piimast deksfenfluramiini. Nordeksfenfluramiini oli 24 tunni pärast väikestes kogustes. Piima ja plasma radioaktiivsuse suhe oli 2 tunni pärast 9 ± 2 ja 24 tunni pärast 5 ± 1 . Kehamassi alusel on samaväärne annus inimesele (deksfenfluramiini 0,2 mg/kg) väiksem kui maksimaalne soovitatav fenfluramiini annus.

Paljunemine ja areng

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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Pakendisuurused

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

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

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pudeliadapteri paigaldamine

Pärast pudeli esmast avamist tuleb paigaldada pudeliadapter pudelile.

Peske ja kuivatage käed.

Võtke pudeliadapter pakendist välja.

Asetage pudel tasasele kindlale pinnale.

Avage pudel.

Hoidke pudelit kindlalt.

Asetage pudeliadapter pudelisuu kohale.

Vajutage pudeliadapter peopesaga surudes pudelikaela.

Pudeliadapter peab olema pudelikaelaga samal tasemel.

Adapterit ei pea pärast iga kasutuskorda eemaldama.

Korgi saab pudelile peale keerata ka siis, kui pudeliadapter on paigaldatud.

Süstla puhastamine

Võtke kolb süstlast välja ja loputage kumbagi osa eraldi. Ärge kasutage süstla ega kolvi puhastamiseks pesuvahendit.

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

Loputage süstla sisemus ja kolb.

Ärge peske süstalt ega kolbi nõudepesumasinas.

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

Enne järgmist kasutuskorda peavad süstal ja kolb olema täiesti kuivad.

Toitesondid

Fintepla suukaudne lahus sobib enamiku enteraalse toitmise sondidega.

Sondi loputamiseks täitke annustamissüstal veega ja peske sellega süsteem läbi. Tehke nii 3 korda.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

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

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

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

või

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgia

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Finteplat turustatakse, rakendatakse **kontrollitud juurdepääsu programmi**, et ennetada näidustusevälist kasutamist rasvunud patsientide kehamassi reguleerimiseks, sest kasulikkuse ja riski suhe selles patsiendirühmas on teadaolevalt negatiivne.

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

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

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Tervishoiutöötajate juhend

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

- Südameklapihaigus
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon
- Näidustuseväline kasutamine kehamassi reguleerimiseks

Tervishoiutöötajate juhend sisaldab järgmist olulist teavet.

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

Teabematerjal patsientidele ja/või hooldajatele peab käsitlema järgmisi tuvastatud riske:

- Südameklapihaigus
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmist põhiteavet.

- Perioodilise südameseire (ehhokardiogrammi) tähtsuse teave
- Fenfluramiiniga seotud südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tuvastamise, jälgimise ja/või nõuetekohase ravi teave
- Soovitus osaleda fenfluramiini registris, et koguda pikaajalise ohutuse andmeid.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Fintepla pikaajalise ohutuse register Müügiloa hoidja koostab vaatlusregistri, et koguda andmeid fenfluramiini pikaajalise ohutuse kohta tavapärase praktikas, keskendudes südameklapihaiguse ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni oluliste tuvastatud riskide (esmane eesmärk) ning kasvupeatuse riski (teisene eesmärk) kirjeldamisele ja kvantifitseerimisele. Lisaks aitavad esinemissageduse ehk hokardiograafilise jälgimise andmed hinnata riskiminimeerimismeetmete efektiivsust.	Lõpparuanne: I kv 2034

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus
fenfluramiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (2,5 mg fenfluramiinvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne lahus

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Pudeli esmase avamise kuupäev __ / __ / ____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1491/001 (60 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/002 (120 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/003 (250 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/004 (360 ml suukaudne lahus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fintepla

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus
fenfluramiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (2,5 mg fenfluramiinvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne lahus

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.

Pudeli esmase avamise kuupäev __ / __ / __

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1491/001 (60 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/002 (120 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/003 (250 ml suukaudne lahus)
EU/1/20/1491/004 (360 ml suukaudne lahus)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Fintepla

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Ei kohaldada.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Fintepla 2,2 mg/ml suukaudne lahus fenfluramiin

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

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis on Fintepla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui võtate või teie laps võtab Finteplat
3. Kuidas Finteplat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Finteplat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Fintepla ja milleks seda kasutatakse

Fintepla sisaldab toimeainena fenfluramiini.

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

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

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

Finteplat ei tohi võtta:

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil või teie lapsel on glaukoom;

- kui teil või teie lapsel on olnud enesevigastus- või suitsiidimõtteid;
- kui võtate või teie laps võtab allergiavastast või isu suurendavat ravimit tsüproheptadiini;
- kui teil või teie lapsel on esinenud epileptiliste hoogude sagenemine;
- kui teil või teie lapsel on esinenud suurem unisus.

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

Testid ja analüüsid

Enne kui alustate või teie laps alustab Fintepla võtmist, peab arst kontrollima südant ehk ehkardiogrammiga. Arst kontrollib, kas südameklapid on korras ja kas vererõhk südamest kopsudesse viivas arteris ei ole liiga kõrge. Kui olete või on teie laps alustanud Fintepla võtmist, tehakse ehkardiogramm esimesel 2 aastal iga 6 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Kui Finteplaga ravimine peatatakse, tehakse teile või teie lapsele ehkardiogramm 3...6 kuud pärast viimast annust.

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

Serotoniinisündroom

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

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

Olge ettevaatlikud serotoniinisündroomi nähtude, näiteks järgmiste suhtes:

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

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

Muud ravimid ja Fintepla

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

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

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

- epilepsiaravimit stiripentooli, sest Fintepla annust võib olla vaja vähendada;
- triptaane, monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid, serotoniini-norepinefriini tagasihaarde inhibiitoreid või selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (vt ülal lõik „Serotoniinisündroom“);
- karbamasepiini, primidooni, rifampitsiini, fenobarbitaali ja muid barbituraate, fenütoiini ja efavirensit, sest Fintepla annust võib olla vaja suurendada;
- klobasaami, valproaati või kannabidiooli, mis on epilepsia ravis kasutatavad ravimid.

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Fintepla sisaldab naatriumetüül-p-hüdroksübensoaati (E 215) ja naatriumetüül-p-hüdroksübensoaati (E 219)

Need võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Fintepla sisaldab vääveldioksiidi (E 220)

See võib harva põhjustada ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Fintepla sisaldab glükoosi

See võib kahjustada hambaid.

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

Fintepla sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Finteplat võtta

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

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde arvutab annuse mahu kuni maksimaalse soovitud annuseni, kasutades järgmist valemit:

Kehakaal (kg) x kehakaalupõhine annus (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = annus ml-tes, **manustada kaks korda ööpäevas**

Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni.

Järgmist tabelit tuleb kasutada ainult arvutatud annusemahu kontrollimiseks. Tabel 1 ei asenda konkreetse annusemahu arvutamise nõuet.

Tabel 1: Arvutuste kontrollimiseks kasutatavate annusemahtude vahemik

Kehakaal	Annustamine ilma samaaegse STP-ta*			Annustamine samaaegse STP-ga**	
	Algannus	7...13. päev	14. päev ja edasi	Algannus	7. päev ja edasi
	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas
3...5 kg	0,2...0,3 ml	0,3...0,5 ml	0,5...0,8 ml	0,2...0,3 ml	0,3...0,5 ml
5...7 kg	0,3...0,4 ml	0,5...0,7 ml	0,8...1,2 ml	0,3...0,4 ml	0,5...0,7 ml
7...10 kg	0,4...0,5 ml	0,7...1 ml	1,2...1,6 ml	0,4...0,5 ml	0,7...1 ml
10...15 kg	0,5...0,7 ml	1...1,4 ml	1,6...2,4 ml	0,5...0,7 ml	1...1,4 ml
15...20 kg	0,7...1 ml	1,4...1,9 ml	2,4...3,2 ml	0,7...1 ml	1,4...1,9 ml
20...30 kg	1...1,4 ml	1,9...2,8 ml	3,2...4,8 ml	1...1,4 ml	1,9...2,8 ml
30...38 kg	1,4...1,8 ml	2,8...3,5 ml	4,8...6 ml (maksimaalne annus)	1,4...1,8 ml	2,8...3,5 ml

	Annustamine ilma samaaegse STP-ta*			Annustamine samaaegse STP-ga**	
Kehakaal	Algannus	7...13. päev	14. päev ja edasi	Algannus	7. päev ja edasi
	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,35 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,1 mg/kg kaks korda ööpäevas	0,2 mg/kg kaks korda ööpäevas
38...43 kg	1,8...2 ml	3,5...4 ml	6 ml (maksimaalne annus)	1,8...2 ml	3,5...4 ml (maksimaalne annus)
43...55 kg	2...2,5 ml	4...5 ml	6 ml (maksimaalne annus)	2...2,5 ml	4 ml (maksimaalne annus)
55...65 kg	2,5...3 ml	5...6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	2,5...3 ml	4 ml (maksimaalne annus)
65...86 kg	3...4 ml	6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	3...4 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)
86...130 kg	4...6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	6 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)	4 ml (maksimaalne annus)

* Ilma samaaegse STP-ta: maksimaalne annus 13 mg kaks korda ööpäevas vastab 6 ml-le kaks korda ööpäevas.

** Samaaegse STP-ga: maksimaalne annus 8,6 mg kaks korda ööpäevas vastab 4 ml-le kaks korda ööpäevas.

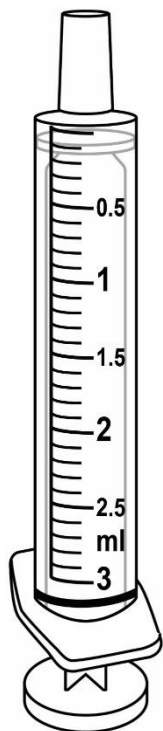
Kui palju ravimit võtta

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

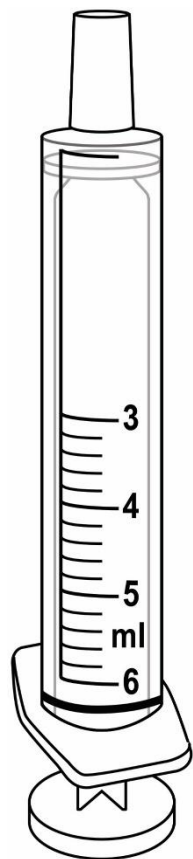
Ravimi võtmine

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

3 ml süstal – roheline



6 ml süstal – tumelilla



1

Kirjutage karbile pudeli esmase avamise kuupäev.

Pärast pudeli esmast avamist peate paigaldama sellele pudeliadapteri. Järgmine juhend selgitab, kuidas adapterit paigaldada.

Pudeliadapteri paigaldamine

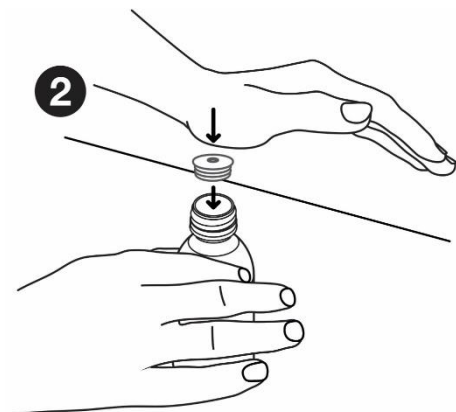
Pärast pudeli esmast avamist tuleb lükata pudeliadapter pudelikaela.

Peske ja kuivatage käed.

Võtke pudeliadapter pakendist välja.

Asetage pudel tasasele kindlale pinnale.

Avage pudel.

2

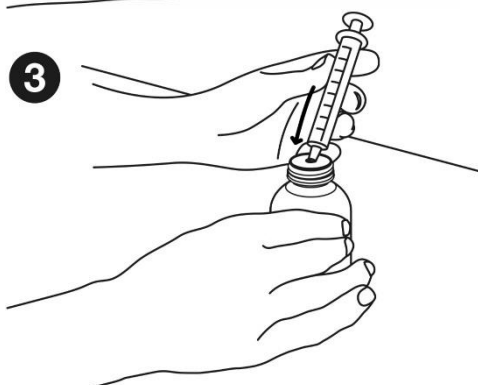
Hoidke pudelit kindlalt.

Asetage pudeliadapter pudelisuu kohale.

Vajutage adapter peopesaga surudes pudelikaela, kuni see on pudelikaelaga samal tasemel.

Jätke pudeliadapter pärast ravimi võtmist paigale.

Keerake kork peale pudelile, millel on pudeliadapter.

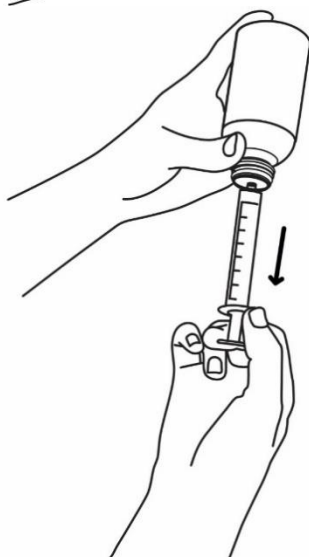
3

Ravimi võtmine

Enne annuse mõõtmist kontrollige, et suusüstla kolb on lükatud täiesti suusüstla lõpuni.

Hoidke ravimipudelit kindlalt tasasel pinnal.

Sisestage suusüstla ots lõpuni pudeliadapterisse.

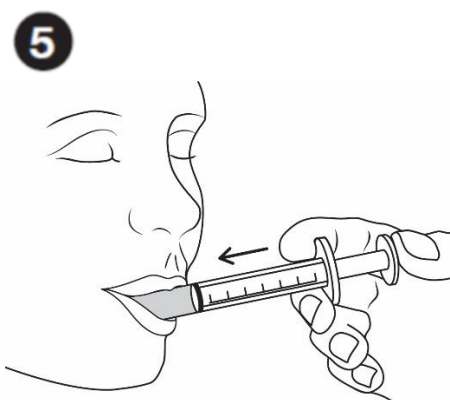
4

Hoidke suusüstlast ja pudelist kinni ning pöörake mõlemad koos tagurpidi.

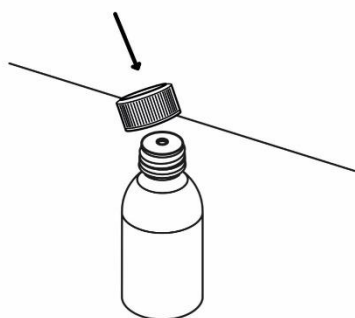
Tõmmake kolbi aeglaselt allapoole kuni õige annuseni.

Hoidke suusüstlast ja pudelist kinni ning pöörake mõlemad tagasi õigepidi.

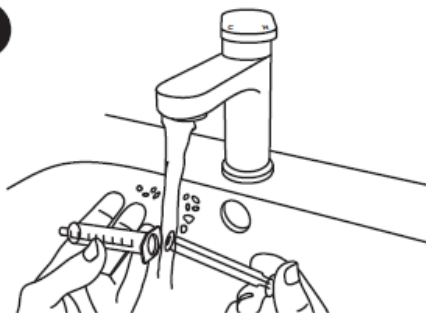
Hoidke pudelit kindlalt ja võtke suusüstal ettevaatlikult pudeliadapterist välja.



6



7



Asetage suusüstla ots vastu patsiendi põse sisekülge.

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

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

Asetage kork pudelile ja keerake kinni. Jätke adapter pudelikaela.

Süstla puhastamine

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

Loputage süstla sisemust ja kolbi.

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

Võite võtta kolvi süstlast välja ja loputada osi eraldi. Ärge kasutage süstla ega kolvi puhastamiseks pesuvahendit.

Ärge peske süstalt ega kolbi nõudepesumasinas.

Enne järgmist kasutuskorda peavad süstal ja kolb olema täiesti kuivad.

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

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

Kui unustate või teie laps unustab Finteplat võtta

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

Kui lõpetate või teie laps lõpetab Fintepla võtmise

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

Kolm kuni kuus kuud pärast viimast Fintepla annust tehakse teile või teie lapsele ehhokardiogramm.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

- söögiisu vähenemine
- unisus
- kõhulahtisus
- väsimus

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- bronhiit
- ebanormaalne käitumine
- kiired meeleolumuutused
- agressiivsus
- agiteeritus
- unetus
- käelabade, käsivarte või jalgade värisemine
- probleemid liigutuste koordineerimise ja kõndimisega ning tasakaaluhäired
- vähenenud lihastoonus
- epileptilised hood
- pikaajalised epileptilised hood (*status epilepticus*)
- letargia
- kehakaalu langus
- kõhukinnisus
- süljeerituse suurenemine
- oksendamine
- lööve
- vere suhkrusisalduse vähenemine
- vere prolaktiinisalduse suurenemine

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ärrituvus
- serotoniinisündroom
- kõrge vererõhk kopsuarterites (pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon)
- südameklapi haigus

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Finteplat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märgistust EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Mitte hoida külmikus või lasta külmuda.
- Kasutada 3 kuu jooksul pärast pudeli esmast avamist.
- Kui suusüstal kaob või puruneb või te ei näe lugeda süstlal olevat märgistust, kasutage pakendi teist suusüstalt või teatage sellest oma apteekrile.

- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fintepla sisaldab

Toimeaine on fenfluramiin. Üks ml sisaldab 2,2 mg fenfluramiini (2,5 mg fenfluramiinvesinikkloriidina).

Teised koostisosad:

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

Kuidas Fintepla välja näeb ja pakendi sisu

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

või

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest
1420 Braine-l'Alleud
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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