

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fintepla 2,2 mg/ml oral lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje ml innehåller 2,2 mg fenfluramin (som fenfluraminhydroklorid)

### Hjälpämne(n) med känd effekt

Glukos (majs): 0,627 mg/ml

Natriumetyl-para-hydroxibensoat (E215): 0,23 mg/ml

Natriummetyl-para-hydroxibensoat (E219): 2,3 mg/ml

Svaveldioxid (E220): 0,000009 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Oral lösning.

Klar, färglös, något trögflytande vätska, med pH-värde 5.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Fintepla är avsett för behandling av krampanfall vid Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom, som tillägsbehandling till andra antiepileptika för patienter från 2 års ålder.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Fintepla ska sättas in och ges under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Fintepla förskrivs och lämnas ut i enlighet med programmet för kontrollerad tillgång till Fintepla (se avsnitt 4.4).

## Dosering

### *Pediatrik population (barn från 2 års ålder) och vuxna*

**Tabell 1. Doseringsrekommendationer vid Dravets syndrom**

	<b>utan</b> stiripentol	<b>med</b> stiripentol
Startdos – första veckan	0,1 mg/kg två gånger dagligen (0,2 mg/kg/dag)	
Dag 7 – andra veckan*	0,2 mg/kg två gånger dagligen (0,4 mg/kg/dag)	Underhållsdos 0,2 mg/kg två gånger dagligen (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – fortsatt titrering i tillämpliga fall*	0,35 mg/kg två gånger dagligen (0,7 mg/kg/dag)	Ej tillämpligt
Maximal rekommenderad dos	26 mg (13 mg två gånger dagligen dvs. 6,0 ml två gånger dagligen)	17 mg (8,6 mg två gånger dagligen dvs. 4,0 ml två gånger dagligen)

\* För patienter som tolererar fenfluramin och vars krampanfall måste minskas ytterligare. För patienter som behöver snabbare titrering kan dosen ökas var 4:e dag.

Om den beräknade dosen är 3,0 ml eller mindre ska den gröna sprutan märkt med 3 ml användas.  
Om den beräknade dosen är mer än 3,0 ml ska den lila sprutan märkt med 6 ml användas.  
Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste graderade steg.

**Tabell 2. Doseringsrekommendationer vid Lennox-Gastauts syndrom**

Startdos – första veckan	0,1 mg/kg två gånger dagligen (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 – andra veckan**	0,2 mg/kg två gånger dagligen (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 – underhållsdos**	0,35 mg/kg två gånger dagligen (0,7 mg/kg/dag)
Maximal rekommenderad dos	26 mg (13 mg två gånger dagligen dvs. 6,0 ml två gånger dagligen)

\*\*Doseringen bör i enlighet med tolerabilitet ökas till den rekommenderade underhållsdoseringen (dvs. dag 14).

Om den beräknade dosen är 3,0 ml eller mindre ska den gröna sprutan märkt med 3 ml användas.  
Om den beräknade dosen är mer än 3,0 ml ska den lila sprutan märkt med 6 ml användas.  
Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste graderade steg.

### *Utsättning av behandling*

När behandlingen sätts ut måste dosen minskas gradvis. Liksom med alla antiepileptika ska abrupt utsättning undvikas när så är möjligt för att minimera risken för tätare krampanfall och status

epilepticus. Ett avslutande ekokardiogram ska utföras 3-6 månader efter den sista dosen av fenfluraminbehandlingen.

### Särskilda populationer

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

I allmänhet rekommenderas ingen dosjustering när Fintepla administreras till patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion, men en långsammare titrering kan dock övervägas. Om biverkningar rapporteras kan en dosminskning behövas (se avsnitt 5.2).

Fintepla har inte studerats hos patienter med terminal njursvikt. Det är inte känt om fenfluramin eller dess aktiva metabolit, norfenfluramin, är dialyserbar.

Det finns inga specifika kliniska data om användningen av Fintepla med stiripentol hos patienter med nedsatt njurfunktion. Fintepla rekommenderas därför inte till patienter med nedsatt njurfunktion som behandlas med stiripentol.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

I allmänhet rekommenderas ingen dosjustering när Fintepla administreras utan stiripentol hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B).

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) som inte behandlas med stiripentol är den högsta dosen 0,2 mg/kg två gånger dagligen. Den högsta totala dagliga dosen är 17 mg.

Det finns begränsad mängd kliniska data från användningen av Fintepla med stiripentol hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

En långsammare titrering kan övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om biverkningar rapporteras kan en dosminskning behövas (se avsnitt 5.2).

Det finns inga kliniska data om användningen av Fintepla med stiripentol hos patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion. Fintepla rekommenderas därför inte till patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion som behandlas med stiripentol.

#### *Äldre*

Det finns inga data om användning av Fintepla till äldre patienter.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Fintepla för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Fintepla ska administreras peroralt.

Fintepla kan tas med eller utan mat.

Fintepla är förenligt med kommersiellt tillgängliga gastriska och nasogastriska näringssonder (se avsnitt 6.6).

Fintepla innehåller en mycket begränsad mängd smältbara kolhydrater och är förenligt med en ketogen kost.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aorta- eller mitralklaffsjukdom.

Pulmonell arteriell hypertension.

Inom 14 dagar efter administrering av monoaminoxidashämmare på grund av ökad risk för serotonin syndrom.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Aorta- eller mitralklaffsjukdom och pulmonell arteriell hypertension

På grund av rapporterade fall av hjärtklaffsjukdom som kan ha orsakats av fenfluramin i högre doser för behandling av fetma hos vuxna, måste ekokardiografi utföras för övervakning av hjärtat. Patienter med hjärtklaffsjukdom eller pulmonell arteriell hypertension exkluderades från kontrollerade kliniska studier av fenfluramin för behandling av Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. Inga fall av hjärtklaffsjukdom observerades under dessa studier.

Innan behandling inleds måste ekokardiografi utföras för att fastställa ett baslinjevärde innan behandling sätts in (se avsnitt 4.3) och utesluta eventuell befintlig hjärtklaffsjukdom eller pulmonell hypertension.

Ekokardiografi ska utföras var 6:e månad under de första 2 åren och därefter årligen. Om ett ekokardiogram visar patologiska klaffförändringar ska ett uppföljande ekokardiogram övervägas vid en tidigare tidpunkt för att kontrollera om förändringen kvarstår. Om patologiska förändringar ses på ekokardiogrammet rekommenderas gemensam utvärdering av nytta-riskförhållandet för fortsatt fenfluraminbehandling mellan förskrivande läkare, vårdare och kardiolog.

När behandlingen avbryts, oavsett anledning, ska ett avslutande ekokardiogram utföras 3-6 månader efter den sista dosen av fenfluraminbehandlingen.

Om behandlingen avbryts på grund av aorta- eller mitralklaffsjukdom ska lämplig övervakning och uppföljning sättas in enligt lokala riktlinjer för behandling av aorta- eller mitralklaffsjukdom.

Vid tidigare användning av högre doser för behandling av fetma hos vuxna rapporterades det att fenfluramin stod i samband med pulmonell arteriell hypertension. Pulmonell arteriell hypertension sågs inte i det kliniska programmet men data efter marknadsföring visar att det också kan förekomma med doser som används för att behandla epilepsi (se avsnitt 4.8).

Om ekokardiogram tyder på pulmonell arteriell hypertension ska ett förnyat ekokardiogram utföras så snart som möjligt och inom 3 månader för att bekräfta resultatet. Om resultatet av ekokardiogrammet tyder på en ökad sannolikhet för pulmonell arteriell hypertension definierat som ”medelhög sannolikhet” enligt riktlinjerna från år 2015 från European Society of Cardiology (ESC) och European Respiratory Society (ERS), ska en gemensam nytta-riskbedömning göras avseende fortsatt behandling med Fintepla mellan förskrivande läkare, vårdare och kardiolog. Om resultatet av ekokardiogrammet, efter bekräftelse, tyder på en hög sannolikhet för pulmonell arteriell hypertension, såsom definierat enligt riktlinjerna från år 2015 från ESC och ERS, rekommenderas att fenfluraminbehandlingen sätts ut.

### Minskad aptit och viktnedgång

Fenfluramin kan orsaka minskad aptit och viktnedgång (se avsnitt 4.8). En additiv aptitminskande effekt kan förekomma om fenfluramin kombineras med andra läkemedel mot epilepsi, t.ex. stiripentol. Viktminskningen verkar vara dosberoende. De flesta försökspersoner återfick sin vikt med tiden vid fortsatt behandling. Patientens vikt ska övervakas. En nytta-riskbedömning ska göras innan behandling med fenfluramin påbörjas hos patienter med anorexia nervosa eller bulimia nervosa i anamnesen.

### Program för kontrollerad tillgång till Fintepla

Ett program för kontrollerad tillgång har utformats för att 1) förhindra ej avsedd användning för viktminskning hos patienter med fetma och 2) bekräfta att förskrivande läkare har fått information om kravet på regelbunden hjärtövervakning hos patienter som tar Fintepla.

### Somnolens

Fenfluramin kan orsaka somnolens.

Andra medel med dämpande effekt på centrala nervsystemet, däribland alkohol, kan förstärka den somnolens som orsakas av fenfluramin (se avsnitt 4.5 och 4.7).

#### Självmondsbeteende och självmondstankar

Självmondsbeteende och självmondstankar har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptiska läkemedel vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade prövningar med antiepileptika där inte fenfluramin ingick har visat på en liten ökad risk för självmondsbeteende och självmondstankar. Mekanismen bakom denna effekt är inte känd och tillgängliga data utesluter inte att det finns en ökad risk med fenfluramin. Patienter och deras vårdare ska rekommenderas att omedelbart kontakta läkare vid tecken på självmondstankar eller självmondsbeteende.

#### Serotoninsyndrom

Liksom med andra serotonerga medel kan serotoninsyndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, uppkomma vid behandling med fenfluramin, särskilt om andra serotonerga substanser används samtidigt (inklusive SSRI, SNRI, tricykliska antidepressiva eller triptaner); vid användning av medel som minskar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare, eller vid användning av antipsykotika som kan påverka de serotonerga signalsubstanssystemen (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Symtom på serotoninsyndrom kan vara förändrad psykiskt tillstånd (t.ex. agitation, hallucinationer och koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, svängande blodtryck och hypertermi), neuromuskulära förändringar (t.ex. hyperreflexi och dålig koordination) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar och diarré).

Om samtidig behandling med fenfluramin och andra serotonerga medel som kan påverka de serotonerga systemen är kliniskt motiverad rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsinsättning och dosökningar.

#### Tätare krampanfall

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan en kliniskt relevant ökning av anfallsfrekvensen inträffa under behandling med fenfluramin, vilket kan kräva justering av dosen fenfluramin och/eller samtidiga antiepileptiska läkemedel, eller utsättning av fenfluramin om nytta-riskförhållandet skulle vara negativt.

#### Cyproheptadin

Cyproheptadin är en potent serotoninreceptorantagonist och kan därför minska effekten av fenfluramin. Om cyproheptadin läggs till en behandling med fenfluramin ska patienterna övervakas avseende förvärrade krampanfall. Om fenfluramin sätts in till en patient som tar cyproheptadin kan effekten av fenfluramin försvagas.

#### Glaukom.

Fenfluramin kan orsaka mydriasis och kan framkalla trångvinkelglaukom. Behandlingen ska sättas ut om patientens synskärpa försämras drastiskt. Överväg utsättning vid ögonsmärta om ingen annan orsak kan fastställas.

#### Effekt av CYP1A2- och CYP2B6-inducerare

Vid administrering samtidigt med starka CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare kommer plasmakoncentrationen av fenfluramin att reduceras, vilket kan minska effekten av fenfluramin (se avsnitt 4.5). Om samtidig administrering av en stark CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare anses nödvändig, ska patienten övervakas för minskad effekt och en dosökning av fenfluramin kan övervägas förutsatt att den inte överstiger dubbel högsta daglig dos (52 mg/dag) (se avsnitt 4.2). Om en stark CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare sätts ut under underhållsbehandling med fenfluramin, överväg gradvis minskning av fenfluramin doseringen till den dos som administrerades innan induceraren sattes in (se avsnitt 4.2).

#### Effekt av CYP1A2- eller CYP2D6-hämmare

Initiering av samtidig behandling med en stark CYP1A2- eller CYP2D6-hämmare kan leda till högre exponering. Biverkningar ska därför övervakas och en dosminskning kan behövas hos vissa patienter.

Vid samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare) i steady state (50 mg en gång dagligen) hos friska frivilliga försökspersoner var  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin 2,1 gånger högre och  $C_{max}$  1,2 gånger högre, och  $AUC_{0-t}$  för norfenfluramin var 1,3 gånger lägre och  $C_{max}$  1,4 gånger lägre, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades.

Vid samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) i steady state (30 mg en gång dagligen) hos friska frivilliga försökspersoner var  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin 1,8 gånger högre och  $C_{max}$  1,1 gånger högre, och  $AUC_{0-t}$  för norfenfluramin var 1,2 gånger lägre och  $C_{max}$  1,3 gånger lägre, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natriumetyl-para-hydroxibensoat (E215) och natriummetyl-para-hydroxibensoat (E219), som kan ge allergiska reaktioner (ibland fördröjda).

Det innehåller också svaveldioxid (E220) som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Patienter med det sällsynta tillståndet glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximal daglig dos om 12 ml, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller glukos, som kan vara skadligt för tänderna.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Farmakodynamiska interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner med andra medel med dämpande verkan på centrala nervsystemet ökar risken för förvärrad dämpning av centrala nervsystemet. Exempel på sådana dämpande medel är andra serotonerga medel (inklusive SSRI, SNRI, tricykliska antidepressiva eller triptaner); medel som försämrar metabolismen av serotonin såsom MAO-hämmare, eller antipsykotiska medel som kan påverka de serotonerga signalsubstanssystemen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## Farmakokinetiska interaktioner

### *Kliniska studier*

#### Effekt av stiripentol plus klobazam och/eller valproat på fenfluramin vid steady state

Vid steady state i fas 3-studierna ledde samtidig administrering av 0,2 mg/kg två gånger dagligen (0,4 mg/kg/dag), högst 17 mg/dag, fenfluramin och en standardregim av antiepileptika bestående av stiripentol plus klobazam och/eller valproat till en ökning av  $AUC_{0-24}$  för fenfluramin på 130 % och en minskning av  $AUC_{0-24}$  för norfenfluramin på 60 %, jämfört med 0,35 mg/kg två gånger dagligen (0,7 mg/kg/dag), högst 26 mg/dag, fenfluramin gavs utan stiripentol (se avsnitt 4.2).

#### Effekt av cannabidiol på fenfluramin i steady state

Samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och upprepade doser cannabidiol ökade  $AUC_{0-INF}$  för fenfluramin med 59 % och  $C_{max}$  med 10 %, och minskade  $AUC_{0-INF}$  för norfenfluramin med 22 % och  $C_{max}$  med 33 %, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades. Samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och upprepade doser cannabidiol påverkade inte cannabidiols farmakokinetik jämfört med när enbart cannabidiol administrerades. Ingen dosjustering krävs när fenfluramin administreras samtidigt med cannabidiol.

#### Effekt av rifampicin (en stark inducerare av CYP3A och 2C19 samt en måttlig inducerare av CYP1A2, 2B6, 2C8 och 2C9) eller starka CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare

Rifampicin inducerar flera CYP-enzymers som metaboliserar fenfluramin och norfenfluramin. Samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och rifampicin i steady state (600 mg en gång dagligen) hos friska frivilliga försökspersoner minskade  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin med 58 % och  $C_{max}$  med 40 %, och minskade  $AUC_{0-t}$  för norfenfluramin med 50 %, samt ökade  $C_{max}$  för norfenfluramin med 13 %, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades. En ökning av fenfluramindosen kan bli nödvändig när det administreras samtidigt med rifampicin eller en stark CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare (se avsnitt 4.4).

#### Effekt av CYP1A2- eller CYP2D6-hämmare

Vid samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare) i steady state (50 mg en gång dagligen) hos friska frivilliga försökspersoner var  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin 2,1 gånger högre och  $C_{max}$  1,2 gånger högre, och  $AUC_{0-t}$  för norfenfluramin var 1,3 gånger lägre och  $C_{max}$  1,4 gånger lägre, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades.

Vid samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg och paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) i steady state (30 mg en gång dagligen) hos friska frivilliga försökspersoner var  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin 1,8 gånger högre och  $C_{max}$  1,1 gånger högre, och  $AUC_{0-t}$  för norfenfluramin var 1,2 gånger lägre och  $C_{max}$  1,3 gånger lägre, jämfört med när enbart fenfluramin administrerades.

### *In vitro-studier*

Vid samtidig administrering av fenfluramin och CYP1A2- eller CYP2B6-inducerare kan plasmakoncentrationen av fenfluramin reduceras.

#### Effekter av fenfluramin på andra läkemedel

Samtidig administrering av en engångsdos fenfluramin om 0,7 mg/kg och en engångsdos av kombinationen stiripentol, klobazam och valproinsyra, påverkade inte farmakokinetiken för stiripentol, inte heller för klobazam eller dess N-desmetylm metabolit norklobazam, eller farmakokinetiken för valproinsyra, jämfört med när enbart kombinationen av stiripentol, klobazam och valproinsyra administrerades.

#### Effekt av fenfluramin på CYP2D6-substrat

*In vitro*-studier visar att fenfluramin kan hämma CYP2D6. Rapporter har förekommit om en fördubbling av desipraminkoncentrationen i steady state vid samtidig administrering av fenfluramin.



Samtidig administrering av fenfluramin och CYP2D6-substrat kan öka plasmakoncentrationen av de senare.

#### Effekt av fenfluramin på CYP2B6- och CYP3A4-substrat

*In vitro*-studier visar att fenfluramin kan inducera CYP2B6 och intestinallyt CYP3A4. Samtidig administrering av fenfluramin och CYP2B6-substrat eller CYP3A4-substrat kan minska plasmakoncentrationen av de senare.

#### Effekt av fenfluramin på MATE1-substrat

*In vitro*-studier visar att norfenfluramin (en viktig och farmakologiskt aktiv metabolit) kan hämma MATE1 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Samtidig administrering av fenfluramin och MATE1-substrat kan öka plasmakoncentrationen av de senare.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns endast begränsade data (mindre än 300 graviditeter) om användning av fenfluramin hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter om inga toxiska effekter ses hos något av föräldradjuret (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Fintepla under graviditet.

#### Amning

Det är okänt om fenfluramin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att fenfluramin/metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om huruvida man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Fintepla efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Inga effekter av fenfluramin på människans fertilitet har observerats i kliniska doser på upp till 104 mg/dag. Djurstudier tyder dock på att Fintepla eventuellt kan påverka fertiliteten hos kvinnor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Fintepla har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan leda till somnolens och trötthet. Patienterna ska uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän de har fått tillräcklig erfarenhet för att bedöma om läkemedlet påverkar deras förmåga negativt (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen vid Dravets syndrom

De oftast rapporterade biverkningarna är minskad aptit (34,7 %), diarré (19,9 %), övre luftvägsinfektion (18,1 %), avvikande ekokardiogram\* (18,1 %), trötthet (18,1 %), feber (17,6 %), sänkt blodsockerhalt (14,4 %) och somnolens (13,0 %).

\* Bestående av obetydlig och lindrig mitralklaffinsufficiens samt obetydlig aortaklaffinsufficiens som betraktas som fysiologisk.

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen vid Lennox-Gastauts syndrom

De oftast rapporterade biverkningarna är minskad aptit (27,8 %), trötthet (18,8 %), övre luftvägsinfektion (15,9 %), somnolens (13,6 %), diarré (11,9 %) och kräkningar (10,8 %).

### Biverkningstabell

Biverkningar av fenfluramin som rapporterats i placebokontrollerade kliniska studier och från övervakning efter marknadsföring redovisas i tabellerna nedan, indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) eller vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3. Biverkningar vid Dravets syndrom**

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Bronkit	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd		Avvikande beteende Aggressivitet Agitation Sömlöshet Humörsvängningar	
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Ataxi Muskelhypotoni Letargi Krampanfall Status epilepticus Tremor	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Pulmonell arteriell hypertension
Magtarmkanalen	Diarré	Förstoppning Överproduktion av saliv	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Trötthet		
Undersökningar	Sänkt blodsockerhalt Avvikande ekokardiogram*	Viktminskning Förhöjt prolaktinvärde i blodet	

\* Bestående av obetydlig och lindrig mitralklaffinsufficiens samt obetydlig aortaklaffinsufficiens som betraktas som fysiologisk.

**Tabell 4. Biverkningar vid Lennox-Gastauts syndrom**

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Bronkit Influensa Pneumoni
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	
Psykiatriska tillstånd		Aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Krampanfall Status epilepticus Letargi Tremor
Magtarmkanalen	Diarré Kräkningar	Förstoppning Överproduktion av saliv
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	
Undersökningar		Förhöjt prolaktinvärde i blodet Viktminskning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Fallskador

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Minskad aptit och viktnedgång*

Fenfluramin kan orsaka minskad aptit och viktnedgång. I kontrollerade prövningar på barn och unga vuxna med Dravets syndrom fick 34,7 % av de patienter som behandlades med fenfluramin en biverkan i form av minskad aptit, jämfört med 7,6 % av patienterna som fick placebo. Cirka 18,9 % av patienterna som behandlades med fenfluramin fick en viktnedgång på  $\geq 7$  % från vikten vid baslinjen, jämfört med 2,4 % av patienterna som fick placebo. I de kontrollerade kliniska prövningarna hos barn och vuxna med Lennox-Gastauts syndrom fick 27,8 % av de patienter som behandlades med fenfluramin en biverkan i form av minskad aptit, jämfört med 11,5 % av patienterna som fick placebo. Cirka 4 % av patienterna som behandlades med fenfluramin fick en viktnedgång på  $\geq 7$  % från vikten vid baslinjen, jämfört med 0 % av patienterna som fick placebo. Den minskade aptiten och viktnedgången verkade vara dosrelaterade. De flesta försökspersonerna återfick sin vikt med tiden vid fortsatt behandling med fenfluramin.

##### *Status epilepticus och krampanfall*

I kliniska fas 3-prövningar hos patienter med Dravets syndrom var den observerade frekvensen av status epilepticus 1,5 % i placebogruppen och 5,1 % i den kombinerade fenfluramingruppen. I den kliniska fas 3-prövningen hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom var den observerade frekvensen av status epilepticus 1,1 % i placebogruppen och 1,1 % i fenfluramingruppen. Ingen försöksperson avbröt sitt deltagande på grund av status epilepticus i de kliniska fas 3-prövningarna hos patienter med Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom.

I de kontrollerade prövningarna hos patienter med Dravets syndrom rapporterades krampanfall mindre ofta hos patienter som fick behandling med fenfluramin (5,1 %) än hos patienter som stod på placebo (9,8 %). Krampanfall som bedömdes vara förknippade med studieläkemedlet rapporterades dock oftare hos patienter som fick behandling med fenfluramin än hos dem som fick placebo, 2,8 % av patienterna som fick behandling med fenfluramin jämfört med 1,5 % av patienterna som fick placebo.

I studien med patienter med Lennox-Gastauts syndrom rapporterades krampanfall med ungefär samma frekvens hos de fenfluraminbehandlade patienterna (6,8 %) och patienter som stod på placebo (6,9 %). Krampanfall som bedömdes vara relaterade till studieläkemedlet rapporterades dock som mer vanligt förekommande hos de patienter som behandlades med fenfluramin än hos placebobehandlade patienter, med 6,3 % av de fenfluraminbehandlade patienterna jämfört med 1,1 % av patienterna som stod på placebo.

I fas 3-prövningen hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom var det genomsnittliga antalet dagar till debut av anfallshändelser efter behandlingsstart 26,3 dagar i gruppen som fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag, 31,3 dagar i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag och 31,3 dagar i placebogruppen.

### *Ekokardiografisk säkerhetsbedömning*

Hjärtklaffsjukdom och pulmonell arteriell hypertension utvärderades i de placebokontrollerade och öppna förlängningsstudierna med hjälp av ekokardiografi hos 341 patienter med Dravets syndrom och 263 patienter med Lennox-Gastauts syndrom. Ingen patient utvecklade hjärtklaffsjukdom eller pulmonell arteriell hypertension i de placebokontrollerade studierna eller under de öppna förlängningsstudierna med en exponering på upp till 3 år. I de dubbelblinda studierna hos patienter med Dravets syndrom rapporterades obetydlig mitralklaffinsufficiens hos 17,9 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (n=7/39), 23,3 % i gruppen som fick fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (n=10/43), 22,5 % i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n=9/40) och hos 9,5 % i placebogruppen (n=8/84). Lindrig mitralklaffinsufficiens rapporterades hos 2,3 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (n=1/43). Obetydlig aortaklaffinsufficiens rapporterades hos 7,9 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n=3/40). I den dubbelblinda studien hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom rapporterades obetydlig mitralklaffinsufficiens hos 14,8 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (n=13/89), 17,6 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n=15/87) (och hos 22,1 % i placebogruppen (n=19/87). Lindrig mitralklaffinsufficiens rapporterades hos 1,1 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (n=1/87). Obetydlig aortaklaffinsufficiens rapporterades hos 5,6 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag (n=5/89) och 2,3 % i placebogruppen (n=2/87). En 11-årig patient i gruppen som fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag uppvisade lindrig aortaklaffinsufficiens. Inga avvikelser i klaffmorfologi observerades och vid en diagnostisk utvärdering med hjälp av transesofageal ekokardiografi nedgraderades fyndet till obefintligt. Obetydlig och lindrig mitralklaffinsufficiens samt obetydlig aortaklaffinsufficiens är inte patologiska fynd enligt definitionen i riktlinjerna från ESC 2015 och ERS. När obetydlig mitral- eller aortaklaffinsufficiens observerades var resultaten ofta övergående. Pulmonell arteriell hypertension hos ett barn i samband med fenfluramin (10,12 mg/dag) för Dravets syndrom har rapporterats efter marknadsföring. Patienten avbröt behandlingen med fenfluramin och reaktionen försvann efter avbrytandet (se avsnitt 4.4).

### *Letargi, somnolens och trötthet*

I de kontrollerade prövningarna hos patienter med Dravets syndrom var letargi en vanligt förekommande biverkan och rapporterades hos 9,7 % av patienterna. Somnolens och trötthet/kraftlöshet var mycket vanliga biverkningar och rapporterades hos 13,0 % respektive 18,1 % av patienterna i de kombinerade fenfluramingrupperna. I den kontrollerade prövningen hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom var letargi vanligt förekommande och rapporterades hos 4 % av patienterna. Trötthet/kraftlöshet och somnolens var mycket vanligt förekommande biverkningar och rapporterades hos 18,8 % respektive 13,6 % av patienterna. Merparten av biverkningarna letargi, somnolens och trötthet/kraftlöshet rapporterades under de första 2 veckornas behandling med

fenfluramin och var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Avbrott på grund av letargi, somnolens och trötthet/kraftlöshet var sällsynt och i de flesta fall upphörde eller förbättrades dessa biverkningar under pågående behandling. I de kontrollerade studierna hos patienter med Dravets syndrom avbröt 0,8 % och 1,6 % av patienterna i de kombinerade grupperna som fick fenfluramin behandlingen på grund av letargi respektive somnolens. I studien hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom avbröt 1,7 % av patienterna i gruppen som fick fenfluramin behandlingen på grund av somnolens.

#### *Magtarmkanalen*

I den kontrollerade fas 3-prövningen hos barn och unga vuxna med Lennox-Gastauts syndrom observerades diarré (11,9 %) och kräkningar (10,8 %) oftare i de kombinerade fenfluramingrupperna än i placebogruppen (4,6 % respektive 5,7 %) under de 14 veckor långa titrerings- och underhållsperioderna. Den genomsnittliga tiden till debut av diarré i fenfluramingrupperna var 25,0 dagar och 26,1 dagar i grupperna som fick 0,2 mg/kg/dag respektive 0,8 mg/kg/dag jämfört med 46,0 dagar i placebogruppen, medan den genomsnittliga tiden till debut av kräkningar i fenfluramingrupperna var 29,8 dagar och 29,1 dagar i grupperna som fick 0,2 mg/kg/dag respektive 0,8 mg/kg/dag jämfört med 42,8 dagar i placebogruppen.

Under både den kontrollerade och öppna delen av prövningen hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom observerades diarré och förstoppning oftare i grupperna som fick högre dos. Den genomsnittliga tiden till debut av diarré var 215,7 dagar, 95,2 dagar och 79,6 dagar i dosgrupperna som fick i genomsnitt  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dag,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dag respektive  $\geq 0,6$  mg/kg/dag medan den genomsnittliga tiden till debut av förstoppning var 113,0 dagar, 173,7 dagar och 140,1 dagar i dosgrupperna som fick i genomsnitt  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dag,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dag respektive  $\geq 0,6$  mg/kg/dag.

Alla rapporterade händelser avseende diarré och förstoppning var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

#### *Infektioner och infestationer*

I den kontrollerade fas 3-prövningen hos barn och unga vuxna med Lennox-Gastauts syndrom observerades övre luftvägsinfektion (7,4 %) oftare i de kombinerade fenfluramingrupperna än i placebogruppen (3,4 %) under de 14 veckor långa titrerings- och underhållsperioderna. Den genomsnittliga tiden till debut av övre luftvägsinfektion i fenfluramingrupperna var 42,9 dagar och 40,8 dagar i grupperna som fick 0,2 mg/kg/dag respektive 0,8 mg/kg/dag jämfört med 46,7 dagar i placebogruppen.

En högre frekvens av infektioner rapporterades i den aktiva armen bland patienter i åldern 2-6 år i den kontrollerade studien hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom. De kombinerade incidenserna av övre luftvägsinfektioner (inklusive streptokockinfektion i svalget, faryngotonsillit, snuva, bihåleinflammation och viral övre luftvägsinfektion) var vanligast förekommande och rapporterades hos 14,2 % av patienterna i gruppen som behandlades med fenfluramin. Bronkit (2,3 %), influensa (2,3 %), mediaotit (1,1 %) och lunginflammation (2,3 %) rapporterades som vanliga. De flesta av dessa infektioner rapporterades hos 2 eller flera patienter i gruppen som behandlades med fenfluramin och rapporterades inte i placebogruppen. Under både den kontrollerade och öppna delen av prövningen hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom observerades nasofaryngit, övre luftvägsinfektion, viral gastroenterit och lunginflammation oftare i grupperna som fick högre dos. Den genomsnittliga tiden till debut av dessa händelser var 6,0-155,1 dagar, 107,1-212,5 dagar och 155,7 - 320,7 dagar i dosgrupperna som fick i genomsnitt  $> 0 - < 0,4$  mg/kg/dag,  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dag respektive  $\geq 0,6$  mg/kg/dag.

Alla rapporterade händelser avseende nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och viral gastroenterit var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Två fall av svår lunginflammation rapporterades i dosgruppen som fick i genomsnitt  $0,4 - < 0,6$  mg/kg/dag under den öppna delen av studien.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Det finns endast begränsade data om de kliniska effekterna och hantering av överdosering av fenfluramin. Agitation, dåsighet, förvirring, rodnad, tremor (eller frossa), feber, svettningar, buksmärta, hyperventilering och dilaterade icke-reaktiva pupiller rapporterades vid fenfluramin doser som var betydligt högre än de som användes i det kliniska prövningsprogrammet.

Enligt rapporter ska behandling av fenfluraminförgiftning omfatta magsköljning. Vitala funktioner ska övervakas noggrant och stödjande behandling ges i händelse av kramper, arytmier eller andningsproblem.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, andra antiepileptika; ATC-kod: N03AX26.

#### Verkningsmekanism

Fenfluramin leder till frisättning av serotonin och stimulerar därmed flera undertyper av 5-HT-receptorer genom frisättningen av serotonin. Fenfluramin kan minska krampanfall genom att verka som agonist vid vissa serotoninreceptorer i hjärnan, såsom 5-HT<sub>1D</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- och 5-HT<sub>2C</sub>-receptorer, och även genom att verka på sigma-1-receptorn. Fenfluramins exakta verknings sätt vid Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom är inte känt.

#### Klinisk effekt

##### **Dravets syndrom**

###### *Barn och unga vuxna med Dravets syndrom*

Effekten av fenfluramin hos barn och unga vuxna med Dravets syndrom utvärderades i tre randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier (1501, 1502 och 1504).

Studie 1 (n = 119) och studie 3 (n = 143) är prospektiva sammanslagna analyser av de första 119 rekryterade patienterna (studie 1) och återstående därefter rekryterade patienter (studie 3) från två identiska dubbelblinda, placebokontrollerade studier, ZX008-1501 och ZX008-1502. Studie 1501 och studie 1502 genomfördes parallellt och hade identisk design – trearmade, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier med parallella grupper som utgjordes av en 6 veckor lång baslinjeperiod, följt av en 2 veckor lång titreringsperiod och en 12 veckor lång underhållsperiod – totalt 14 veckors behandling. Patienter som stod på samtidig behandling med stiripentol inkluderades inte i dessa studier. De patienter som lämpade sig för studierna randomiserades i förhållandet 1:1:1 till en av två doser av fenfluramin (0,7 mg/kg/dag eller 0,2 mg/kg/dag – högst 26 mg/dag) eller placebo. Genomsnittsåldern (standardavvikelse) på patienterna som rekryterades var 9,0 (4,7) år i studie 1 och 9,3 (4,7) år i studie 3, med ett åldersintervall på 2–18 år. Majoriteten av patienterna var ≥ 6 år gamla (73,9 % i studie 1 och 74,6 % i studie 3). Alla rekryterade patienter var inadekvat kontrollerade på minst ett antiepileptikum, med eller utan vagusnervstimulering och/eller ketogen kost, varvid de antiepileptika som oftast användes samtidigt (≥ 25 % totalt) var valproat, klobazam, topiramet och levetiracetam.

I studie 1 var medianfrekvensen av konvulsiva anfall per 28 dagar vid baslinjen 34,0; 17,5 resp. 21,2 i placebogruppen, gruppen med fenfluramin 0,2 mg/kg/dag resp. gruppen med fenfluramin 0,7 mg/kg/dag. I studie 3 var medianfrekvensen av konvulsiva anfall per 28 dagar vid baslinjen 12,7;

18,0 resp. 13,0 i placebogruppen, gruppen med fenfluramin 0,2 mg/kg/dag resp. gruppen med fenfluramin 0,7 mg/kg/dag.

**Tabell 5. Dravets syndrom: Resultat för primära effektmått och utvalda sekundära effektmått i studie 1 och studie 3**

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/dag	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag
<b>Frekvens av konvulsiva anfall</b>	n	40	39	40	48	46	48
	Medianvärde vid baslinjen (min, max)	34,0 (3,3; 147,3)	17,5 (4,8; 623,5)	21,2 (4,9; 127,0)	12,7 (4,0; 229,3)	18,0 (4,0; 1464,0)	13,0 (2,7; 2700,7)
	<b>Underhållsperiod</b>						
	n	39	39	40	48	46	48
	I slutet av underhållsperioden. Medianvärde (min, max)	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	10,6 (1,0; 139,0)	7,6 (0,0; 2006,8)	3,2 (0,0; 3651,7)
	Minskning av den genomsnittliga månatliga baslinjejusterade frekvensen konvulsiva anfall jämfört med placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
<b>Minskning av antalet konvulsiva anfall (uttryckt i %)</b>	Antal patienter (%) med ≥ 50 % minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effekstorlek <sup>1</sup>	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 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
	<b>Underhållsperiod</b>						
	Antal patienter (%) med ≥ 75 %	2 (5,1 %)	10 (25,6 %)	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

		Studie 1			Studie 3		
		Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/ /dag	Fenfluramin 0,7 mg/kg/ dag	Placebo	Fenfluramin 0,2 mg/kg/ dag	Fenfluramin 0,7 mg/kg/ dag
	minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effektstorlek <sup>1</sup> Relativ risk		ES = 20,5 % RR: 5,00				
	Antal patienter (%) med ≥ 100 % minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effektstorlek <sup>1</sup>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
	<b>Längsta anfallsfria period (median)</b>  <b>Titrerings- + underhållsperiod</b>	9,5 dagar	15,0 dagar p = 0,035	25,0 dagar p < 0,001	10,0 dagar	18,5 dagar p = 0,0002	30 dagar p < 0,0001

<sup>1</sup> Effektstorlek (ES) (skillnad i risk), beräknat som förhållandet av aktiv substans-placebo; RR: relativ risk.

Studie 2 (tidigare kallad 1504) (N=87) var en tvåarmad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper, bestående av en 6 veckor lång baslinjeperiod följt av en 3 veckors titreringsperiod och en 12 veckors underhållsperiod, totalt 15 veckors behandling. Lämpliga patienter för deltagande i studien randomiserades i förhållandet 1:1 till fenfluramin 0,4 mg/kg/dag (högst 17 mg/dag) eller placebo, som tillägg till deras stabila behandlingsregim bestående av stiripentol (plus klobazam och/eller valproat) och eventuella andra antiepileptika. Genomsnittsåldern (standardavvikelse) hos patienterna som rekryterades till studie 2 var 9,1 (4,80) år, i intervallet 2 till 19 år. Majoriteten av patienterna var ≥ 6 år gamla (72,4 %) och en minoritet var < 6 år (27,6 %), män (57,5 %) och kaukasier (59,8 %). Samtliga patienter i studien hade otillräcklig sjukdomskontroll med minst ett antiepileptikum, vilket inkluderade stiripentol, med eller utan vagusnervstimulering och/eller ketogen diet. Medianantalet krampanfall under 28 dagar vid baslinjen var 10,7 i placebogruppen och 14,3 i gruppen som fick fenfluramin 0,4 mg/kg/dag.

**Tabell 6. Dravets syndrom: Resultat för primära effektmått och valda sekundära effektmått i studie 2 (tidigare känd som studie ZX008-1504)**



		Studie 2	
		Placebo + stiripentol	Fenfluramin 0,4 mg/kg/dag + stiripentol
<b>Frekvens av konvulsiva anfall</b>	n	44	43
	Median vid baslinjen (min, max)	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
	<b>Underhållsperiod</b>		
	n	44	42
	Median i slutet av underhållsperioden. (min, max)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
	Minskning av den genomsnittliga månatliga baslinjejusterade frekvensen konvulsiva anfall jämfört med placebo	-	54,9 % p < 0,001
<b>Minskning (%) av antalet konvulsiva anfall</b>	Antal patienter (%) med ≥ 50 % minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effektstorlek <sup>1</sup> Relativ risk	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
	Antal patienter (%) med ≥ 75 % minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effektstorlek <sup>1</sup> Relativ risk	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Antal patienter (%) med ≥ 100 % minskning av antalet konvulsiva anfall per månad – förändring från baslinjen. Effektstorlek <sup>1</sup>	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
<b>Längsta anfallsfria period (median)</b>		13,0 dagar	22,0 dagar p = 0,004
<b>Titrerings- + underhållsperiod</b>			

<sup>1</sup> Effektstorlek (ES) (skillnad i risk), beräknat som förhållandet av aktiv substans-placebo; RR: relativ risk.

### Vuxna

Populationen med Dravets syndrom i studie 1 och studie 2 utgjordes främst av pediatrika patienter. Endast 7 vuxna patienter i åldern 18–19 år (3,4 %) ingick, varför begränsade effekt- och säkerhetsdata erhöles för den vuxna populationen med Dravets syndrom.

### Data från den öppna delen

Patienter med Dravets syndrom som deltog i studie 1 och Studie 2 kunde delta i en öppen förlängningsstudie (studie 5). Det främsta målet med den öppna studien var att undersöka långtidseffekt och säkerhet för fenfluramin vid doser på 0,2-0,7 mg/kg/dag, varvid dosen fenfluramin

kunde titreras för att optimera behandlingen. Data har rapporterats för 330 patienter som deltog i den öppna studien och fick fenfluramin i upp till 3 år (medianbehandlingsperiod: 631 dagar; intervall: 7-1 086). Totalt avbröt 23 % av deltagarna studien under den öppna förlängningsbehandlingen, varav 15 % avbröt på grund av bristande effekt och 1 % på grund av biverkningar.

## Lennox-Gastauts syndrom

### *Barn och vuxna med Lennox-Gastauts syndrom*

Effekten av fenfluramin för behandling av krampanfall förknippade med Lennox-Gastauts syndrom hos patienter i åldern 2-35 år utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (studie 4 del 1).

Studie 4 del 1 jämförde en dos fenfluramin på 0,7 mg/kg/dag (N=87) och en dos fenfluramin på 0,2 mg/kg/dag (N=89) (upp till en maximal dos per dag på 26 mg/kg) med placebo. Patienterna hade diagnosen Lennox-Gastauts syndrom och var otillräckligt kontrollerade med minst ett antiepileptikum, med eller utan vagusnervstimulering och/eller ketogen diet. Studien hade en baslinjeperiod på 4 veckor, under vilken patienterna måste ha minst 8 droppanfall medan de stod på stabil behandling med läkemedel mot epilepsi. Droppanfall inkluderade: generaliserade tonisk-kloniska, sekundärt generaliserade tonisk-kloniska, toniska, atoniska eller tonisk-atoniska anfall som bekräftats leda till fall. Baslinjeperioden följdes av randomisering till en 2 veckor lång titreringsperiod och en efterföljande 12 veckor lång underhållsperiod, där dosen med fenfluramin förblev stabil.

I studie 4 del 1 tog 99 % av patienterna mellan 1 och 4 samtidiga läkemedel mot epilepsi. De samtidiga antiepileptika som användes oftast (hos minst 25 % av patienterna) var klobazam (45,2 %), lamotrigin (33,5 %) och valproat (55,9 %).

Det primära resultatmättet för effekt i studie 4 del 1 var procentuell förändring från baslinjen i frekvensen av droppanfall per 28 dagar under de kombinerade titrerings- och underhållsperioderna på 14 veckor (dvs. behandlingsperiod) i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag jämfört med placebogruppen. Viktiga sekundära resultatmätt inkluderade andelen patienter som uppnådde en  $\geq 50$ -procentig minskning från baslinjen i droppanfallsfrekvensen (DSF) per 28 dagar för gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag jämfört med placebogruppen och andelen patienter som uppnådde förbättring (minimalt, mycket eller väldigt mycket förbättrad) i Clinical Global Impression  Improvement (CGI-I) enligt huvudprövarens bedömning för gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag jämfört med placebogruppen.

I studie 4 del 1 var medianförändringen i procent från baslinjen (minskning) i frekvensen av droppanfall per 28 dagar signifikant större för gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag jämfört med placebogruppen (Tabell 6). En minskning i droppanfall observerades inom 2 veckor efter påbörjad behandling med fenfluramin och effekten kvarstod oförändrad under hela behandlingsperioden på 14 veckor.

Bland patienterna med  $\geq 124$  droppanfall (drop seizure) per 28 dagar under baslinjen var minskningen av droppanfall -19,98 %, -7,37 % och -11,21 % för patienter som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag, fenfluramin 0,2 mg/kg/dag respektive placebo.

**Tabell 7. Lennox-Gastauts syndrom: resultat för valda resultatmätt i studie 4 del 1 (underhållsperiod)**

	Placebo (N = 87)	Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N = 87)
<b>Primärt resultatmätt: procentuell förändring från BL i DSF under M</b>		
DSF sammanfattande statistik <sup>a</sup>		
Median vid BL	53,00	82,00
Median under M	47,33	55,73

	<b>Placebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramin 0,7 mg/kg/dag (N = 87)</b>
Medianförändring i procent från BL under M	-7,28	-27,16
Icke-parametrisk modell <sup>b</sup>		
p-värde för jämförelse med placebo	—	0,0018
HL-skattning för medianskillnad (A-P)		
Skattning (standardfel)	—	-20 (5,795)
95 % KI	—	-31,61, -8,89
<b>Viktigt sekundärt resultatmått: procentuell andel patienter med ≥ 50 % minskning från BL i DSF (50 % responsfrekvens) under M</b>		
≥ 50 % minskning i DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-värde för jämförelse med placebo <sup>c</sup>		0,0044
<b>Viktigt sekundärt resultatmått: procentuell andel patienter med förbättring<sup>d</sup> på CGI-I enligt prövarens bedömning vid slutet av M</b>		
Patienter med poäng 1, 2 eller 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-värde jämfört med placebo <sup>e</sup>		0,0567

ANCOVA = kovariansanalys; A-P = aktiv grupp-placebogrupp; BL = Baslinjeperiod; CGI I = Kliniskt helhetsintryck – Förbättring (Clinical Global Impression – Improvement); KI = konfidensintervall; DSF = frekvens av droppanfall per 28 dagar (drop seizure frequency); HL = Hodges-Lehmann; T+M = Titrerings- och underhållsperioder; M = Underhållsperiod (maintenance period)

- BL, T+M och procentuell förändring från BL i M-värden för anfallsfrekvens per 28 dagar presenteras i ursprunglig skala.
- Resultaten är baserade på en icke-parametrisk ANCOVA-modell med behandlingsgrupp (3 nivåer) och viktstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) som faktorer, grad av BL-anfallsfrekvens som kovariat och grad av procentuell förändring från BL i anfallsfrekvens under behandling (M) som respons.
- Baserat på en logistisk regressionsmodell som inkluderade en kategorisk responsvariabel (procentuell minskning, har uppnåtts, ja eller nej), viktgruppstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) och baslinje-DSF som kovariat.
- Minimalt, mycket eller väldigt mycket förbättrad.
- Baserat på ett Cochran-Mantel-Haenszel-test som jämförde aktiv behandling med placebo, efter justering för viktstrata.

Medianminskningen i procent från baslinjen i frekvens droppanfall per 28 dagar för den lägre dosen fenfluramin (0,2 mg/kg/dag) under underhållsperioden nådde inte statistisk signifikans jämfört med placebo (medianförändring mellan 0,2-gruppen av patienter och placebo i procentuell förändring från baslinjen under underhållsperioden -11,48 [95 % KI -26,61; 3,31]).

Anfallstypen med störst medianförändring i procent från baslinjen i gruppen som fick fenfluramin 0,7 mg/kg/dag i förhållande till placebogruppen var generaliserade tonisk-kloniska anfall (-45,7 % fenfluramin 0,7 mg/kg/dag [n = 38] jämfört med 3,7 % placebo [n = 38]).

Patienter med Lennox-Gastauts syndrom som slutförde studie 4 del 1 kunde delta i del 2, en öppen, 52 veckor lång förlängningsstudie med flexibel dos. Det primära målet för studie 4 del 2 var att bedöma den långvariga säkerheten och tolerabiliteten för fenfluramin vid doser från 0,2 mg/kg/dag till 0,7 mg/kg/dag. Alla patienter fick fenfluramin 0,2 mg/kg/dag i 1 månad, varefter dosen titrerades för att optimera behandlingen.

Bland de 172 patienterna med Lennox-Gastauts syndrom som behandlades med Fintepla i ≥ 12 månader fick 46,5 % en genomsnittlig daglig dos på 0,4 till < 0,6 mg/kg/dag, 33,7 % fick en genomsnittlig daglig dos på ≥ 0,6 mg/kg/dag och 19,8 % fick en genomsnittlig daglig dos på > 0 till < 0,4 mg/kg/dag.

Data rapporteras för 247 patienter som inkluderades i studie 4 del 2 och fick fenfluramin under en mediantid på 364 dagar (intervall: 19-542 dagar). Totalt 143 patienter hade slutfört studien, 19 patienter var pågående och 85 patienter hade avbrutit studien. Det vanligaste skälet för avbrytande var brist på effekt (55 [22,3 %]), biverkan (13 [5,3 %]) och avbrytande av patient (13 [5,3 %]).

## Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fintepla för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen med Dravets syndrom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Farmakokinetik

Flenfuramins och norfenfluramins farmakokinetik har studerats hos friska försökspersoner, hos pediatriiska patienter med Dravets syndrom samt hos pediatriiska och vuxna patienter med Lennox-Gastauts syndrom.

### Absorption

Fenfluramin har en tid till högsta plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) i intervallet 3 till 5 timmar vid steady state. Den absoluta biotillgängligheten för fenfluramin är cirka 68 %-83 %. Mat hade ingen effekt på farmakokinetiken för fenfluramin eller norfenfluramin.

När det gäller fenfluramin uppnås  $C_{max}$  ~3 timmar efter en oral engångsdos hos friska frivilliga försökspersoner och är 28,6 ng/ml efter en dos om 0,35 mg/kg och 59,3 ng/ml efter en dos om 0,7 mg/kg fenfluramin.  $AUC_{inf}$  är 673 ng × h/ml och 1 660 ng × h/ml efter dosen 0,35 mg/kg respektive 0,7 mg/kg. När det gäller norfenfluramin uppnås  $C_{max}$  ~12 timmar efter en oral engångsdos hos friska frivilliga försökspersoner och är 11,7 ng/ml efter en dos om 0,35 mg/kg och 16,1 ng/ml efter en dos om 0,7 mg/kg.  $AUC_{inf}$  är 798 ng × h/ml och ~800 ng × h/ml efter dosen 0,35 mg/kg respektive 0,7 mg/kg.  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  för fenfluramin verkar vara dosproportionella inom dosintervallet 0,35 till 0,7 mg/kg hos friska frivilliga försökspersoner.  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  för norfenfluramin är mindre än dosproportionella inom dosintervallet 0,35 till 0,7 mg/kg hos friska frivilliga försökspersoner.  $AUC_{inf}$  ökade 0,5-faldigt för dosen 0,7 mg/kg jämfört med dosen 0,35 mg/kg. Ökningen av  $C_{max}$  var 0,7-faldig för dosen 0,7 mg/kg jämfört med dosen 0,35 mg/kg.

Efter dosering av fenfluramin 0,2 mg/kg/dag till pediatriiska patienter med Dravets syndrom, administrerat två gånger dagligen, är exponeringen i steady state ( $AUC_{0-24}$ ) 371 ng\*h/ml för fenfluramin och 222 ng\*h/ml för norfenfluramin. Efter dosering av fenfluramin 0,7 mg/kg/dag till pediatriiska patienter, administrerat två gånger dagligen med högst 26 mg/dag, är  $AUC_{0-24}$  i steady state 1 400 ng\*h/ml för fenfluramin och 869 ng\*h/ml för norfenfluramin efter dosering av 0,7 mg/kg/dag två gånger dagligen.  $C_{max,ss}$  var 68,6 ng/ml för fenfluramin och 37,8 ng/ml för norfenfluramin. När stiripentol ges samtidigt är  $AUC_{0-24}$  i steady state 1 030 ng\*h/ml för fenfluramin och 139 ng\*h/ml för norfenfluramin efter en dos om 0,2 mg/kg/dag, administrerad två gånger dagligen;  $AUC_{0-24}$  i steady state är 3 240 ng\*h/ml för fenfluramin och 364 ng\*h/ml för norfenfluramin efter en dos om 0,35 mg/kg/dag, administrerad två gånger dagligen.

Hos pediatriiska och vuxna patienter med Lennox-Gastauts syndrom som fick Fintepla 0,7 mg/kg/dag, administrerat två gånger dagligen, upp till en total daglig dos på 26 mg fenfluramin, är systemisk exponering vid steady state ( $C_{max}$  och  $AUC_{0-24h}$ ) för fenfluramin något lägre i genomsnitt men anses inte vara signifikant annorlunda än hos patienter med Dravets syndrom.

Halveringstiden i plasma för fenfluramin och norfenfluramin visar att cirka 94 % av steady state skulle kunna uppnås på cirka 4 dagar för fenfluramin och 5 dagar för norfenfluramin (4 halveringstider). Hos friska försökspersoner är ackumuleringsförhållandet för  $C_{max}$  3,7-faldigt för fenfluramin och 6,4-faldigt för norfenfluramin och ackumuleringsförhållandet för  $AUC_{0-24}$  är 2,6-faldigt för fenfluramin och 3,7-faldigt för norfenfluramin.

## Distribution

Fenfluramin är till 50 % bundet till humana plasmaproteiner *in vitro* och bindningen är inte beroende av fenfluramin-koncentrationen. Geometriskt medelvärde (CV%) för distributionen ( $V_z/F$ ) av fenfluramin är 11,9 l/kg (16,5 %) efter oral administrering av fenfluramin hos friska försökspersoner.

## Metabolism

Över 75 % av fenfluramin metaboliseras till norfenfluramin före eliminering, främst av CYP1A2, CYP2B6 och CYP2D6. Norfenfluramin deamineras sedan och oxideras till inaktiva metaboliter. Det är okänt i vilken omfattning dessa inaktiva metaboliter finns i plasma och urin. Det är inte känt om andra enzymer än CYP (t.ex. UGT) deltar i metabolismen av norfenfluramin, men data från litteraturen tyder på att norfenfluramin kan vara glukuronidaterat i betydande omfattning.

## Transportörer

Fenfluramin och norfenfluramin var inte *in vitro*-substrat till P-glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 eller MATE2-K.

## Eliminering

Det mesta av den peroralt administrerade dosen fenfluramin (> 90 %) utsöndras via urinen främst som metabolit, och mindre än 5 % återfinns i avföring. Geometriskt medelvärde (CV%) för clearance (CL/F) av fenfluramin är 6,9 l/h (29 %) och halveringstiden är 20 timmar efter peroral administrering av fenfluramin hos friska försökspersoner. Halveringstiden för eliminering av norfenfluramin är cirka 30 timmar.

## Särskilda populationer

### *Genetiska polymorfismer*

Ingen påverkan på PK för fenfluramin eller norfenfluramin av genotypen hos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 observerades.

### *Nedsatt njurfunktion*

Renal eliminering är den dominerande elimineringsvägen för fenfluramin, där över 90 % av den administrerade dosen elimineras i urinen som moderssubstans eller metaboliter. I en studie som jämförde farmakokinetiken för en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (fastställt med formeln Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), uppskattad glomerulär filtreringshastighet < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och motsvarande friska frivilliga försökspersoner, ökade  $C_{max}$  och  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin med 20 % respektive 87 % vid svårt nedsatt njurfunktion. Dessa ökningarna i fenfluraminexponeringar är inte kliniskt signifikanta. Små och icke-signifikanta förändringar i  $AUC_{0-t}$  och  $C_{max}$  för norfenfluramin observerades hos försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas när Fintepla administreras till patienter med lätt till svårt nedsatt njurfunktion, men en långsammare titrering kan dock övervägas. Om biverkningar rapporteras kan en dosminskning behövas.

### *Nedsatt leverfunktion*

I en studie som jämförde farmakokinetiken för en engångsdos fenfluramin om 0,35 mg/kg hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A, B respektive C), ökade  $AUC_{0-t}$  för fenfluramin med 95 % hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion, 113 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 185 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion jämfört med motsvarande försökspersoner med normal leverfunktion. Ökningarna i  $C_{max}$  för fenfluramin varierade från 19 % till 29 % vid nedsatt leverfunktion. De systemiska exponeringarna för norfenfluramin antingen ökade något med upp till 18 % ( $AUC_{0-t}$ ) eller minskade med upp till 45 % ( $C_{max}$ ) hos patienter med nedsatt leverfunktion. Hos patienter med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt leverfunktion ökade den genomsnittliga halveringstiden för plasmaeliminering av fenfluramin

till 34,5 timmar, 41,1 timmar respektive 54,6 timmar, jämfört med 22,8 timmar hos försökspersoner med normal leverfunktion. Motsvarande genomsnittlig halveringstid för plasmaeliminering av norfenfluramin var 54,0 timmar, 72,5 timmar respektive 69,0 timmar, jämfört med 30,2 timmar hos försökspersoner med normal leverfunktion. Skillnaderna i exponering vid lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion anses inte vara kliniskt meningsfulla. Doseringen av fenfluramin ska minskas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. (Se avsnitt 4.2, Dosering och administreringssätt, Särskilda populationer.)

Den retrospektiva analysen av steady state-exponeringar för fenfluramin och norfenfluramin i studie 2, kohort 2 (n = 12) tydde på att det i fas 3-prövningarna inte förekom några kliniskt meningsfulla förändringar hos patienter med Dravets syndrom vars leverfunktion klassificerades som lindrigt nedsatt och som fick eller inte fick stabila doser av stiripentol, jämfört med de som hade normal leverfunktion (ASAT/ALAT och BIL  $\leq$  ULN).

Fenfluramin rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion som behandlas med stiripentol.

#### *Kroppsvikt*

Läkemedelsclearance och PK-exponering för fenfluramin och norfenfluramin är konsekventa för ett brett intervall av BMI (12,3 till 35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Kön*

Farmakokinetiken för fenfluramin och norfenfluramin var densamma hos män och kvinnor.

#### *Etniskt ursprung*

Utvärderingen begränsades av det ringa antalet icke-vita försökspersoner, varför ingen slutsats kan dras om effekten av etniskt ursprung på farmakokinetiken. Genetiska polymorfer av de enzymer som metaboliserar fenfluramin överensstämmer mellan olika etniciteter. Endast frekvensen skiljer sig åt. Även om den genomsnittliga exponeringen kan skilja sig åt något mellan olika etniciteter kan exponeringsintervallet därför förväntas vara detsamma.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I en digivningsstudie fick råttor radiomärkt dexfenfluramin peroralt i dosen 1,2 mg/kg, varefter prover på plasma och mjölk samlades in under 24 timmar efter dosen. Både dexfenfluramin och nordexfenfluramin återfanns i mjölken 2 timmar efter dosen och nivåerna sjönk under 24 timmar. Inget dexfenfluramin påträffades i mjölken efter 24 timmar. Nordexfenfluramin förekom i små mängder efter 24 timmar. Mjölk/plasma-förhållandet för radioaktivitet var  $9 \pm 2$  vid 2 timmar och  $5 \pm 1$  vid 24 timmar. Baserat på en kroppsviktjämförelse är motsvarande dos till människa (0,2 mg/kg dexfenfluramin) lägre än maximal rekommenderad dos Fintepla till människa.

#### Reproduktion och utveckling

Administrering av fenfluramin till dräktiga råttor och kaniner gav belägg för utvecklingstoxicitet i doser som associerades med maternell toxicitet.

I en embryofetal utvecklingsstudie på råttor sågs minskad kroppsvikt hos foster och ökad incidens av externa missbildningar och skelettmissbildningar vid den höga dosen och endast i samband med maternell toxicitet. Den mellanhöga dosen, som inte medförde några fosterfynd, var associerad med plasmaexponeringar (AUC) som var fem gånger högre än hos människa vid maximal rekommenderad dos Fintepla till människa.

Effekten av fenfluramin i en embryofetal utvecklingsstudie på kanin, omfattade en ökning av resorptioner som resulterade i ökade postimplantationsförluster, vilket inträffade vid alla doser sekundärt till maternell toxicitet för fenfluramin (minskad kroppsvikt och minskat födointag). Andra

kliniska tecken med dilaterade pupiller och ökad andningsfrekvens och tremor observerades också. Man såg inga fenfluraminorsakade externa, visceral missbildningar eller skelettmisbildningar eller förändringar vid någon dos. Den låga dosen, som resulterade i både maternell toxicitet och postimplantationsförluster, var associerad med plasmaexponeringar (AUC) som var lägre än hos människa vid den maximala rekommenderade dosen Fintepla.

Fenfluramin och norfenfluramin passerade moderkakan i studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin. Plasmaexponeringen hos rättfoster var högre än koncentrationen hos moderdjuren, medan plasmakoncentrationen hos kanin var jämförbar hos moderdjur och foster. Effekten på mänskliga foster är dock okänd.

I en pre- och postnatal studie på råtta var maternell toxicitet associerad med fler dödfödselar vid den höga dosen. Den medelhöga dosen, som inte hade några biverkningar på F<sub>0</sub>- och F<sub>1</sub>-generationerna, var associerad med plasmaexponeringar (AUC) som var fem gånger högre hos människa vid den högsta rekommenderade dosen av Fintepla. Hos den första generationens avkomma sågs inga effekter på reproduktionsförmågan.

I en studie av fertilitet och tidig fosterutveckling hos råtta sågs ingen effekt *in vivo* på handjurens fertilitet. Hos hondjuren sågs en minskning av fertilitetsindex (definierat som andelen parningar som ledde till dräktighet) som ansågs vara relaterad till effekter på hondjuren. Effekter som observerades var färre gulkroppar, signifikant färre implantationsställen och en högre procentandel pre- och postimplantationsförluster. Minskat fertilitetsindex inträffade vid doser som var toxiska för moderdjuret. Den låga dos vid vilken man inte såg några effekter på fertilitetsindex stod i samband med plasmaexponeringar (AUC) som ungefär motsvarade doserna till människa vid maximal rekommenderad dos Fintepla.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumetyl-para-hydroxibensoat (E215)  
Natriummetyl-para-hydroxibensoat (E219)  
Sukralos (E955)  
Hydroxietylcellulosa (E1525)  
Mononatriumfosfat (E339)  
Dinatriumfosfat (E339)  
Pulver med körsbärssmak:  
    Akaciagummi (E414)  
    Glukos (majs)  
    Etylbensoat  
    Naturliga aromberedningar  
    Naturliga aromämnen  
    Aromämnen  
    Maltodextrin (majs)  
    Svaveldioxid (E220)  
Kaliumcitrat (E332)  
Citronsyra-monohydrat (E330)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

#### Hållbarhet efter första öppnandet

Detta läkemedel måste användas inom 3 månader efter att flaskan först öppnades.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Fintepla är förpackat i en vit flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddande, manipuleringsäkert lock i en kartong, en flaskadapter av lågdensitetspolyeten (LDPE) och en oral spruta av LDPE/HDPE. Den orala spruta som ingår i förpackning ska användas för administrering av den ordinerade dosen.

#### Förpackningarna innehåller:

Flaska med 60 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.

Flaska med 120 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.

Flaska med 250 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.

Flaska med 360 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Sätta fast flaskadaptern:

När flaskan öppnats första gången måste flaskadaptern tryckas fast i flaskan.

Tvätta och torka händerna.

Ta upp flaskadaptern ur förpackningen.

Placera flaskan på en jämn och stadig yta.

Öppna flaskan.

Ta ett stadigt tag om flaskan.

Rikta in flaskadaptern mot flasköppningen.

Tryck ner flaskadaptern i flaskan med handflatan.

Flaskadaptern ska ligga kant i kant med flaskans överkant.

Flaskadaptern ska inte tas bort efter användningen.

Flaskans lock kan skruvas fast på flaskan även om flaskadaptern sitter på plats.

#### Rengöra sprutan

Dela på kolv och spruta och skölj av varje del för sig.

Skölj den orala sprutan med rent vatten efter varje användning och låt den torka.

Skölj insidan av sprutan samt kolven.

Spruta och kolv kan rengöras i diskmaskin.



För att rengöra sprutan kan rent vatten dras upp i sprutan flera gånger med hjälp av kolven och sedan pressas ut.

Spruta och kolv måste vara helt torra före nästa användning.

#### Näringssond

Fintepla oral lösning är förenlig med de flesta enterala näringssonder.

För att rengöra näringssonden, fyll sprutan som används vid doseringen med vatten och spola igenom sonden. Gör detta 3 gånger.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 december 2020

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Fintepla lanseras måste innehavaren av godkännande för försäljning i varje medlemsstat komma överens med nationella behöriga myndigheter om utbildningsprogrammets innehåll och utformning och programmet för kontrollerad tillgång (CAP), inklusive kommunikationsmedier, distributionsformer och alla andra aspekter av programmet.

I varje medlemsstat där Fintepla marknadsförs ska **innehavaren av godkännandet för försäljning** se till att programmet för kontrollerad tillgång införs, för att förhindra icke-avsedd användning för viktminskning hos patienter med fetma, eftersom det är känt att nytta-riskförhållandet är negativt i denna population.

Programmet för kontrollerad tillgång ska dessutom införas för att bekräfta att förskrivande läkare har fått information om kravet på regelbunden hjärtövervakning hos patienter som tar Fintepla, på grund av den viktiga potentiella risken för hjärtklaffsjukdom och den viktiga identifierade risken för pulmonell arteriell hypertension.

I varje medlemsstat där Fintepla marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning se till att alla läkare som förväntas förskriva läkemedlet känner till programmet för kontrollerad tillgång och har fått ett utbildningspaket som innehåller:

- Produktresumé
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal (**vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal**) ska ta upp följande risker:

- hjärtklaffsjukdom (VHD)
- pulmonell arteriell hypertension (PAH)
- icke-avsedd användning för viktminskning.

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande viktiga punkter:

- Kortfattad information om den historiska bakgrunden till fenfluramin och tillbakadragandet av godkännande för försäljning på grund av risk för VHD och PAH.
- Betona att den för närvarande godkända indikationen måste följas strikt och att tillgången därför ska ske under kontroll för att läkarna ska ha korrekta uppgifter innan läkemedlet ordinerar.
- Information till läkare om villkoren i programmet för kontrollerad tillgång till Fintepla (som godkänts på nationell nivå).
- Instruktioner om detektion, övervakning och/eller korrekt hantering av VHD och PAH vid fenfluraminbehandling.
- Rekommendation att uppmäna patienter/vårdare att skriva in patienterna i fenfluraminregistret för insamling av data om långtidssäkerhet.

Utbildningsmaterialet för patienter och/eller vårdare ska ta upp följande risker:

- Hjärtklaffsjukdom (VHD).
- pulmonell arteriell hypertension (PAH)

**Vägledningen för patienter/vårdare** ska innehålla följande viktiga punkter:

- Information om vikten av regelbundna kontroller av hjärtat (EKO)
- Utbildning om detektion och korrekt hantering av VHD och PAH vid fenfluraminbehandling.
- Uppmaning att ingå i fenfluraminregistret för insamling av data om långtidssäkerhet.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<b>Fintepla-registret om långtidssäkerhet</b> Innehavaren av godkännandet för försäljning ska upprätta ett observationsregister för att tillhandahålla data om fenfluramins långsiktiga säkerhet i rutinmässig verksamhet, med fokus på karakterisering och kvantifiering av den viktiga potentiella risken för VHD och den viktiga identifierade risken för PAH (primärt mål) samt tillväxthämning (sekundärt mål). Dessutom kommer data om frekvensen av ekokardiografisk övervakning att bidra till att bedöma effekten av riskminimeringsåtgärderna.	Slutrapport: Kvartal 1 2034

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Ytterkartong**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fintepla 2,2 mg/ml oral lösning  
fenfluramin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 2,2 mg fenfluramin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: E215, E219, körsbärssmak (glukos, E220).

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

oral lösning

Flaska med 60 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 120 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 250 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 360 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Används inom 3 månader efter öppnandet.

Datum för första öppnande av flaskan \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1491/001 60 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/002 120 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/003 250 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/004 360 ml oral lösning

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fintepla

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**Flaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Fintepla 2,2 mg/ml oral lösning  
fenfluramin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 2,2 mg fenfluramin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: E215, E219, körsbärssmak (glukos, E220).

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

oral lösning

Flaska med 60 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 120 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 250 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor  
Flaska med 360 ml, flaskadapter, två 3 ml orala sprutor och två 6 ml orala sprutor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Används inom 3 månader efter öppnandet.

Datum för första öppnande av flaskan \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1491/001 60 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/002 120 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/003 250 ml oral lösning  
EU/1/20/1491/004 360 ml oral lösning

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Fintepla

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Fintepla 2,2 mg/ml oral lösning** fenfluramin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eller ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Fintepla är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Fintepla
3. Hur du eller ditt barn tar Fintepla
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Fintepla ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Fintepla är och vad det används för**

Fintepla innehåller den aktiva substansen fenfluramin.

Fintepla används för att behandla krampanfall (epileptiska anfall) hos patienter från 2 års ålder som antingen har en typ av epilepsi som kallas Dravets syndrom eller en som kallas Lennox-Gastauts syndrom. Läkemedlet kan bidra till att minska antalet anfall och deras svårighetsgrad.

Det är inte helt klarlagt hur Fintepla fungerar. Man tror dock att läkemedlet ökar aktiviteten av den naturliga substansen serotonin och sigma-1-receptorn i hjärnan, och att detta minskar anfallen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Fintepla**

**Ta inte Fintepla:**

- om du eller ditt barn är allergisk(t) mot fenfluramin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du eller ditt barn har hjärtproblem såsom ”klaffsjukdom” eller ”pulmonell arteriell hypertension” (högt tryck i lungartärerna)
- om du eller ditt barn har tagit läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare under de senaste 2 veckorna.

Ta inte Fintepla om något av det ovanstående gäller dig eller ditt barn. Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Fintepla om du är osäker.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Fintepla om:

- du eller ditt barn har grön starr

- du eller ditt barn har haft tankar om att skada er själva eller begå självmord
- du eller ditt barn tar ett läkemedel som kallas cyproheptadin, som används för allergibehandling eller för att öka aptiten.

Om något av ovanstående stämmer in på dig eller ditt barn (eller om du är osäker), tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Fintepla.

### **Tester och kontroller**

Innan du eller ditt barn börjar ta Fintepla måste läkaren kontrollera hjärtat med ekokardiografi (ultraljudsundersökning av hjärtat). Läkaren kontrollerar att hjärtklaffarna fungerar som de ska och att trycket i artären mellan hjärtat och lungorna inte är för högt. När du eller ditt barn har börjat ta Fintepla kommer ekokardiografi att göras var 6:e månad under de första 2 åren och därefter en gång om året. Om Fintepla-behandlingen avbryts måste ett ekokardiogram tas på dig eller ditt barn 6 månader efter den sista dosen.

Läkaren ska också kontrollera din vikt före och under behandlingen eftersom Fintepla kan göra att man går ner i vikt.

### **”Serotoninsyndrom”**

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan behandlingen med Fintepla börjar om du eller ditt barn tar läkemedel som kan öka serotoninnivåerna i hjärnan. Sådana läkemedel kan nämligen leda till serotoninsyndrom, ett livshotande tillstånd, om de tas samtidigt med Fintepla. Läkemedel som kan öka serotoninnivåerna är:

- triptaner (t.ex. sumatriptan) – används mot migrän
- MAO-hämmare – används vid depression
- SSRI eller SNRI – används vid depression och oro.

Var uppmärksam på tecken på serotoninsyndrom, som är följande:

- oro/upprördhet, hallucinationer (se saker som inte finns) eller svimning
- problem med hjärta och blodcirkulation t.ex. snabba hjärtslag, blodtryck som går upp och ner, hög kroppstemperatur, svettningar
- muskelryckningar och dålig koordination
- illamående, kräkningar och diarré.

Tala omedelbart med läkare om du får någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

### **Andra läkemedel och Fintepla**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Fintepla kan nämligen påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur Fintepla verkar.

Fintepla kan göra dig eller ditt barn sömngigt. Du eller ditt barn kan bli ännu sömngigare om ni samtidigt med Fintepla tar andra läkemedel, t.ex. mot depression, eller dricker alkohol.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta:

- stiripentol, ett epilepsiläkemedel, eftersom Fintepla-dosen kan behöva minskas
- triptaner, MAO-hämmare, SNRI eller SSRI – se ovan under ”Serotoninsyndrom”
- karbamazepin, primidon, rifampicin, fenobarbital och andra barbiturater, fenytoin och efavirenz, eftersom Fintepla-dosen kan behöva ökas.

Tala även om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn röker eftersom dosen av Fintepla kan behöva ökas.

### **Graviditet och amning**

Om du eller ditt barn är gravid, tror att du eller ditt barn kan vara gravid, planerar att skaffa barn eller ammar, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tala med läkaren om bilkörning, användning av maskiner, eller om du eller ditt barn ägnar er åt aktiviteter som cykling eller annan idrott, eftersom du eller ditt barn kan bli sömnig(t) efter att ha tagit detta läkemedel.

### **Fintepla innehåller natriumetyl-p-hydroxibensoat (E215) och natriummetyl-p-hydroxibensoat (E219)**

Detta kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

### **Fintepla innehåller svaveldioxid (E220)**

Detta kan i sällsynta fall ge överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

### **Fintepla innehåller glukos**

Detta kan vara skadligt för tänderna.

Om du inte tål vissa sockerarter ska du tala med din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Fintepla innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 12 ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du tar Fintepla**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga dem om du är osäker.

### **Rekommenderad dos**

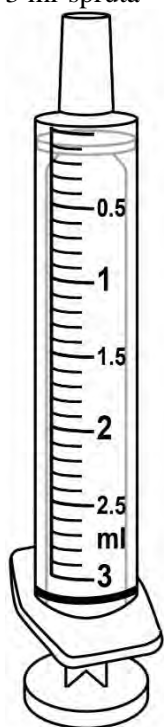
- Du blir informerad om hur många milliliter som tas i varje dos.
- Ta läkemedlet två gånger om dagen.
- Läkaren börjar med en låg dos till dig eller ditt barn. Dosen kan ökas gradvis beroende på hur väl läkemedlet verkar och hur det påverkar dig eller ditt barn.
- Den högsta dosen är 6 milliliter två gånger om dagen.
- Om du tar stiripentol är den högsta tillåtna dosen 4 milliliter två gånger om dagen.
- Ta inte mer än den ordinerade dosen eftersom det kan orsaka allvarliga biverkningar.

### **Så här tar du läkemedlet**

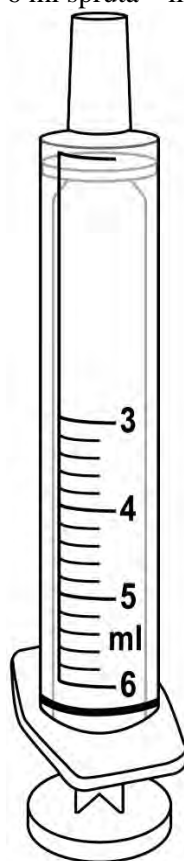
- Ta läkemedlet via munnen.
- Läkemedlet kan tas med mat eller mellan måltiderna.
- Fintepla oral lösning kan tas tillsammans med en ketogen diet.
- Läkemedlet är en vätska. Använd de medföljande orala sprutorna för att mäta upp dosen, se förklaring nedan.
- Den gröna 3 ml-sprutan används för doser upp till 3,0 ml.
- Den lilafärgade 6 ml-sprutan används för doser mellan 3,2 ml och 6,0 ml.
- Fintepla oral lösning kan användas tillsammans med de flesta näringssonder.
- För att rengöra näringssonden, fyll sprutan som används vid doseringen med vatten och spola igenom sonden. Gör detta 3 gånger.



3 ml-spruta – grön



6 ml spruta – lilafärgad





Notera på kartongen vilket datum du öppnar flaskan första gången.

Du måste sätta fast flaskadaptorn första gången du öppnar flaskan. Här följer en beskrivning av hur adaptorn fästs på flaskan.

#### *Sätta fast flaskadaptorn*

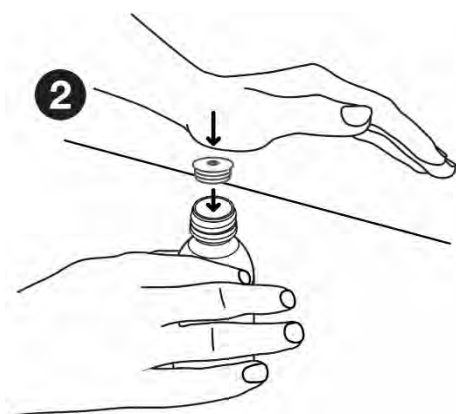
När flaskan öppnats första gången måste flaskadaptorn tryckas fast i flaskan.

Tvätta och torka händerna.

Ta upp flaskadaptorn ur förpackningen.

Placera flaskan på en jämn och stadig yta.

Öppna flaskan.



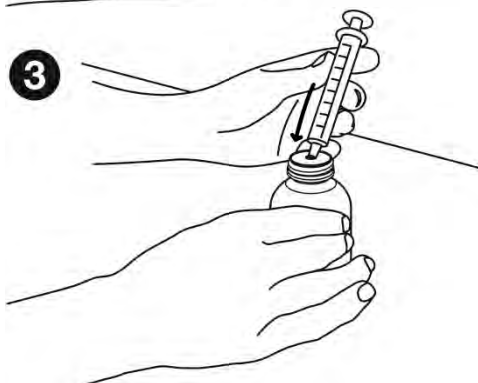
Ta ett stadigt tag om flaskan.

Rikta in flaskadaptorn mot flasköppningen.

Tryck ner flaskadaptorn i flaskan med handflatan tills adaptorn ligger kant i kant med flaskans överkant.

Låt flaskadaptorn sitta kvar när du har tagit läkemedlet.

Skruva fast locket på flaskan med adaptorn kvar.

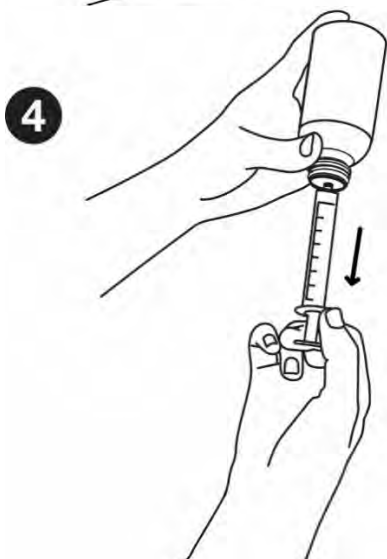


#### *Ta läkemedlet*

Kontrollera att kolven är helt intryckt i den orala sprutan innan du börjar mäta upp dosen.

Ta ett stadigt tag i flaskan och håll den mot en hård, jämn yta.

Tryck in sprutspetsen i flaskadaptorn så långt det går.

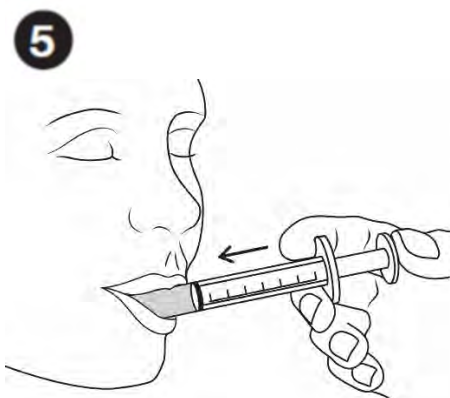


Håll ihop den orala sprutan och flaskan och vänd dem upp och ner.

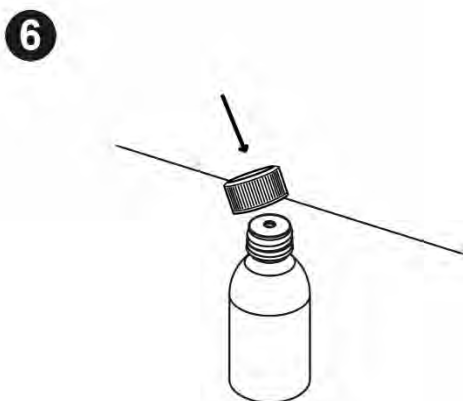
Dra långsamt ut kolven och dra upp rätt dos.

Håll ihop den orala sprutan och flaskan och vänd dem tillbaka igen.

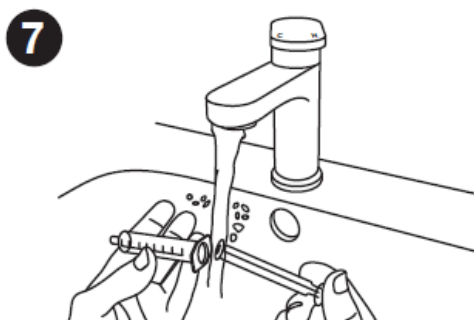
Håll ett stadigt tag i flaskan och dra försiktigt ut sprutan ur flaskadaptorn.



Placera spetsen på den orala sprutan mot insidan av patientens kind.  
Tryck försiktigt in kolven så långt det går. En liten mängd läkemedel kommer att finnas kvar i sprutspetsen. Detta är normalt.  
Spruta inte ut läkemedel i halsen på patienten eftersom det kan hamna i luftstrupen.



Sätt tillbaka locket på flaskan och vrid fast det så långt det går.  
Låt alltid adaptern sitta kvar i flaskan.



*Rengöra sprutan*  
Skölj den orala sprutan med rent vatten efter varje användning och låt den torka.  
Skölj insidan av sprutan samt kolven.  
För att rengöra sprutan kan rent vatten dras upp i sprutan flera gånger med hjälp av kolven och sedan pressas ut.  
Det går bra att dela på kolv och spruta för att skölja av varje del för sig.  
Det går även bra att rengöra sprutan och kolven i diskmaskin.  
Spruta och kolv måste vara helt torra före nästa användning.

### **Om du eller ditt barn har tagit för stor mängd av Fintepla**

Tala med läkare eller bege er direkt till sjukhuset. Ta med läkemedelsförpackningen. Följande reaktioner kan förekomma: oro/upprördhet, sömnhet eller förvirring, rodnad eller värmekänsla, diarréer och svettningar.

### **Om du eller ditt barn har glömt att ta Fintepla**

- Ta dosen så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du eller ditt barn slutar att ta Fintepla**

Sluta inte att ta Fintepla utan att först ha talat med läkaren. Om läkaren beslutar att avbryta behandlingen med detta läkemedel ber läkaren dig eller ditt barn att långsamt minska den dagliga dosen. Genom att minska dosen långsamt minskar risken för krampanfall och status epilepticus. Sex månader efter den sista dosen Fintepla måste du eller ditt barn undersökas med ekokardiografi.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Dravets syndrom

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- övre luftvägsinfektion
- minskad aptit
- dåsighet
- diarré
- feber
- trötthet, sömnhet, svaghet
- lågt blodsocker
- onormalt ekokardiogram

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- luftrörskatarr
- onormalt beteende
- snabba humörsvängningar
- aggressivitet
- upprördhet
- sömnsvärigheter
- skakningar i händer, armar eller ben
- problem med att koordinera rörelser, gång och balans
- minskad muskeltonus
- krampanfall
- långvariga krampanfall (status epilepticus)
- orkeslöshet
- viktminskning
- förstoppning
- överdriven salivproduktion
- förhöjt prolaktinvärde i blodet

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- högt blodtryck i lungornas artärer (pulmonell arteriell hypertension)

##### Lennox-Gastauts syndrom

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- diarré
- kräkningar
- övre luftvägsinfektion
- trötthet, sömnhet, svaghet
- dåsighet
- aptitlöshet

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- aggression
- förstoppning
- överdriven salivproduktion
- luftrörskatarr
- influensa
- lunginflammation
- fallskador
- viktminskning

- krampanfall
- långvariga krampanfall (status epilepticus)
- orkeslöshet
- skakningar i händer, armar eller ben
- förhöjt prolaktinvärde i blodet

Berätta för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan om du får av någon av ovanstående biverkningar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Fintepla ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
- Används inom 3 månader från första öppnandet av flaskan.
- Rengör sprutan efter varje användning.
- Om du förlorar eller skadar en spruta eller inte kan läsa markeringarna på en spruta, använd en annan spruta i förpackningen eller tala med apotekspersonal.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är fenfluramin. Varje milliliter innehåller 2,2 milligram fenfluramin (som fenfluraminhydroklorid).

Övriga innehållsämnen är:

- Natriumetyl-para-hydroxibensoat (E215)
- Natriummetyl-para-hydroxibensoat (E219)
- Sukralos (E 955)
- Hydroxietylcellulosa (E1525)
- Mononatriumfosfat (E339)
- Dinatriumfosfat (E339)
- Pulver med körsbärsmak:
  - Akaciagummi (E414)
  - Glukos (majs)
  - Etylbensoat
  - Naturliga aromberedningar
  - Naturliga aromämnen
  - Aromämnen
  - Maltodextrin (majs)
  - Svaveldioxid (E220)
- Kaliumcitrat (E332)
- Citronsyra-monohydrat (E330)
- Vatten för injektionsvätskor

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

- Fintepla oral lösning är en klar, färglös, något trögflytande vätska med körsbärssmak.
- Lösningen levereras i en vit flaska med barnsäkert och manipulerings säkert lock.
- En kartong innehåller antingen:
  - Flaska med 60 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.
  - Flaska med 120 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.
  - Flaska med 250 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.
  - Flaska med 360 ml oral lösning, en flaskadapter, två 3 ml orala sprutor med 0,1 ml-graderingar och två 6 ml sprutor med 0,2 ml-graderingar.
- Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

OÜ Medfiles

#### **Norge**

UCB Nordic A/S

Tel: +372 730 5415

Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

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

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 696 99 20

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

**Sverige**

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

**Latvija**

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel : + 353 / (0)1-46 37 395

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

**BILAGA IV**  
**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR**  
**GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**



## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för fenfluramin, är PRAC:s slutsatser följande:

Med tanke på den kända risken för hjärklaffsjukdom/pulmonell arteriell hypertension (VHD/PAH) vid högre doser av fenfluramin som använts tidigare för att behandla fetma hos vuxna, är det första troliga fallet av pulmonell arteriell hypertension hos ett barn som behandlats med lägre doser av fenfluramin (10,12 mg/dag) för Dravets syndrom (indexfall) av särskild betydelse. VHD/PAH utgör mycket viktiga potentiella risker med fenfluramin för behandling av Dravets syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. Med hänsyn till den serotonerga stimuleringen av hjärklaffsvävnad som en rimlig verkningsmekanism och det kända sambandet mellan VHD/PAH och högre doser av fenfluramin som används som aptitdämpande medel, anser PRAC att detta enda fall motiverar en uppdatering av produktinformationen för att ge klinikerna de mest aktuella bevisen på denna viktiga risk. Produktinformationen för produkter som innehåller fenfluramin bör ändras i enlighet med detta.

Med tanke på tillgängliga data, inklusive 18 rapporter efter marknadsintroduktion om aggression/ilska med positiv utsättning och 19 rapporter efter marknadsintroduktion med rimlig debutlatens, är ett orsakssamband mellan fenfluramin och aggression åtminstone möjligt. Aggression lades nyligen till i tabellen över läkemedelsbiverkningar för Dravets syndrom (variation EMEA/H/C/003933/II/018). Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslår att "aggression" läggs till i biverkningstabellen för Lennox-Gastauts syndrom med ingen känd frekvens. Eftersom aggression rapporterades hos 1,1 % av fenfluraminbehandlade deltagare i kliniska prövningar bör denna biverkning emellertid tilldelas frekvensen "vanliga".

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl för rekommendation.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för fenfluramin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller fenfluramin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.