

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru conține 2,2 mg de fenfluramină (sub formă de 2,5 mg clorhidrat de fenfluramină).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Glucoză (porumb dulce): 0,627 mg/ml
Parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215): 0,23 mg/ml
Parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219): 2,3 mg/ml
Dioxid de sulf (E 220): 0,000009 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid ușor vâscos, limpede, incolor, cu un nivel al pH-ului de 5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Fintepla este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet și sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Fintepla trebuie inițiat și monitorizat de medici cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Fintepla se prescrie și se eliberează în conformitate cu programul de acces controlat pentru Fintepla (vezi pct. 4.4).

Doze

Copii (copii cu vârsta de 2 ani și peste) și pacienți adulți

Tabelul 1. Recomandări de dozaj pentru sindromul Dravet

	<u>fără</u> stiripentol	<u>cu</u> stiripentol
Doza inițială – prima săptămână	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)	
Ziua 7 – a doua săptămână	0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)	Doza de întreținere 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)
Ziua 14 – titrare suplimentară, după caz*	0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)	Nu este cazul
Doza maximă recomandată	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)	17 mg (8,6 mg de două ori pe zi, adică 4,0 ml de două ori pe zi)

* La pacienții care tolerează fenfluramina și necesită o reducere suplimentară a crizelor convulsive. La pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

În cazul în care doza calculată este mai mică de sau egală cu 3,0 ml, se va utiliza seringă gradată de 3 ml, de culoare verde.

În cazul în care doza calculată este mai mare de 3,0 ml, se va utiliza seringă gradată de 6 ml, de culoare mov.

Doza calculată trebuie rotunjită până la cea mai apropiată doză mai mare de pe seringă gradată.

Tabelul 2. Recomandări de dozaj pentru sindromul Lennox-Gastaut

Doza inițială – prima săptămână	0,1 mg/kg de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)
Ziua 7 – a doua săptămână**	0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)
Ziua 14 – doza de întreținere**	0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)
Doza maximă recomandată	26 mg (13 mg de două ori pe zi,adică 6,0 ml de două ori pe zi)

**Dozajul trebuie crescut, în funcție de tolerabilitate, la doza de întreținere recomandată (adică, Ziua 14). Pentru pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

În cazul în care doza calculată este mai mică de sau egală cu 3,0 ml, se va utiliza seringă gradată de 3 ml, de culoare verde.

În cazul în care doza calculată este mai mare de 3,0 ml, se va utiliza seringă gradată de 6 ml, de culoare mov.

Doza calculată trebuie rotunjită până la cea mai apropiată doză mai mare de pe seringă gradată.

Întreruperea tratamentului

Când se întrerupe tratamentul, doza trebuie redusă treptat. Ca în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, se va evita întreruperea bruscă în cazurile în care acest lucru este posibil, pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic. La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluramină trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În general, nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fintepla pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; totuși, poate fi luată în considerare o titrare mai lentă. Dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 5.2).

Nu s-a studiat Fintepla în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște dacă fenfluramina sau metabolitul său activ, norfenfluramina, este dializabilă.

Nu există date clinice specifice cu privire la utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Fintepla la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În general, nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fintepla fără stiripentol concomitent pacienților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa A și B conform clasificării Child-Pugh).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg.

Există date clinice limitate privind utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu afectare ușoară a funcției hepatice (vezi pct. 5.2).

Poate fi luată în considerare o titrare mai lentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei (vezi pct. 5.2).

Nu există date clinice cu privire la utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției hepatice. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Fintepla la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Vârstnici

Nu există date privind utilizarea Fintepla la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Fintepla la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Fintepla se administrează pe cale orală.

Fintepla se poate administra cu sau fără alimente.

Fintepla este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrice disponibile în comerț (vezi pct. 6.6).

Fintepla conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.

Hipertensiune arterială pulmonară.

În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală și hipertensiune arterială pulmonară

Din cauza cazurilor raportate de cardiopatie valvulară posibil provocată de fenfluramina utilizată în doze mai mari în tratamentul obezității la adulți, se va efectua monitorizare cardiacă prin ecocardiografie. Pacienții cu cardiopatie valvulară sau hipertensiune arterială pulmonară au fost excluși din studiile clinice controlate cu fenfluramină pentru tratamentul sindromului Dravet și a sindromului Lennox-Gastaut. Nu s-au observat cazuri de cardiopatie valvulară în timpul acestor studii.

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze o ecocardiogramă pentru determinarea stării inițiale anterioare tratamentului (vezi pct. 4.3) și pentru a se exclude cardiopatia valvulară sau hipertensiunea pulmonară subiacentă.

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual. În cazul în care ecocardiograma indică modificări patologice ale cardiopatiei valvulare, se va avea în vedere o ecocardiogramă de control efectuată mai devreme pentru a vedea dacă anomalia are un caracter persistent. În cazul în care se observă anomalii patologice pe ecocardiogramă, se recomandă evaluarea profilului beneficiu/risc al continuării tratamentului cu fenfluramină împreună cu medicul prescriptor, îngrijitorul și cardiologul.

Odată ce tratamentul este întrerupt, indiferent de motiv, trebuie efectuată o ecocardiografie la 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluramină.

În cazul în care tratamentul este oprit din cauza cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale, se vor efectua monitorizarea și controlul adecvate în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale.

Din experiența anterioară cu utilizarea unor doze mai mari pentru tratamentul obezității la adulți, s-au raportat cazuri de hipertensiune arterială pulmonară asociată fenfluraminei. Hipertensiunea arterială pulmonară nu a fost observată în cadrul programului clinic, însă datele de după punerea pe piață arată că aceasta poate apărea și la doze utilizate pentru tratamentul epilepsiei (vezi pct. 4.8).

În cazul în care ecocardiograma indică semne de hipertensiune arterială pulmonară, o ecocardiogramă de control se va efectua cât mai repede sau în interval de 3 luni pentru a confirma acest rezultat. În cazul în care se confirmă că rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate crescută de hipertensiune arterială pulmonară definită drept „probabilitate intermediară” de către ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) și Societății Europene pentru Boli Respiratorii (ERS), profilul beneficiu/risc al continuării tratamentului cu Fintepla va fi evaluat de către medicul prescriptor, îngrijitor și cardiolog. În cazul în care rezultatul ecocardiogramei, după confirmare, indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, se recomandă oprirea tratamentului cu fenfluramină.

Scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate

Fenfluramina poate provoca scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate (vezi pct. 4.8). Un efect aditiv asupra scăderii apetitului alimentar poate surveni în cazul în care fenfluramina este administrată în asociere cu alte medicamente anti-epileptice, cum ar fi stiripentol. Scăderea în greutate pare corelată cu doza. Creșterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp în condițiile continuării tratamentului. Se va supraveghea greutatea pacientului. O evaluare a profilului

beneficiu/risc se va efectua înainte de inițierea tratamentului cu fenfluramină la pacienții cu antecedente de anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă.

Programul de acces controlat pentru Fintepla

Un program de acces controlat a fost creat pentru 1) a preveni utilizarea în afara indicațiilor din prospect pentru controlul greutății la pacienții obezi și 2) a confirma că medicii prescriptori au fost informați cu privire la necesitatea efectuării monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fintepla.

Somnolență

Fenfluramina poate provoca somnolență.

Alți depresori ai sistemului nervos central, inclusiv alcoolul, ar putea potența somnolența indusă de fenfluramină (vezi pct. 4.5 și 4.7).

Comportament și ideatie suicidare

Au fost raportate comportament și ideatie suicidare la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice în mai multe indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice printre care nu se număra fenfluramina a demonstrat un risc ușor crescut de comportament și ideatie suicidare. Nu se cunoaște mecanismul care stă la baza acestui risc, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea creșterii riscului pentru fenfluramină. Pacienții și îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar semne de ideatie suicidară sau comportament suicidar.

Sindrom serotoninergic

Ca în cazul altor agenți serotoninergici, în asociere cu tratamentul cu fenfluramină poate surveni sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, mai ales în condițiile utilizării concomitente a altor agenți serotoninergici (inclusiv ISRS, ISRN, antidepresive triciclice sau triptani), a unor agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau a unor antipsihotice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mentale (cum ar fi agitație, halucinații, comă), tulburări ale sistemului nervos autonom (cum ar fi, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), aberații neuromusculare (cum ar fi, hiperreflexie, lipsa de coordonare) și/sau simptome gastrointestinale (cum ar fi greață, vărsături, diaree).

Dacă tratamentul concomitent cu fenfluramină și alți agenți serotoninergici care pot afecta sistemele serotoninergice se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special la momentul inițierii tratamentului și al creșterii dozei. Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fintepla și/sau alți agenți serotoninergici.

Creșterea frecvenței crizelor convulsive

Ca și în cazul altor medicamente antiepileptice, în timpul tratamentului cu fenfluramină poate surveni o creștere semnificativă din punct de vedere clinic a frecvenței crizelor convulsive, care poate necesita ajustarea dozei de fenfluramină și/sau a medicamentelor antiepileptice utilizate concomitent sau întreruperea utilizării fenfluraminei, în cazul în care profilul beneficiu/risc este negativ.

Ciproheptadina

Ciproheptadina este un antagonist puternic al receptorilor de serotonină și, astfel, poate reduce eficacitatea fenfluraminei. În cazul în care se asociază ciproheptadina la tratamentul cu fenfluramină, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea crizelor convulsive. Dacă se inițiază tratamentul cu fenfluramină la un pacient tratat cu ciproheptadină, eficacitatea fenfluraminei poate fi redusă.

Glaucom

Fenfluramina poate provoca midriază și poate accelera instalarea glaucomului cu unghi închis. Se întrerupe tratamentul la pacienții cu o reducere acută a acuității vizuale. Se are în vedere întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii oculare care nu poate fi atribuită altei etiologii.

Efectul inductorilor puternici ai CYP1A2 și ai CYP2B6

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP1A2 sau ai CYP2B6 va determina scăderea concentrațiilor plasmatice de fenfluramină, ceea ce poate scădea eficacitatea fenfluraminei (vezi pct. 4.5). Dacă este considerată necesară administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6 împreună cu fenfluramina, pacientul trebuie monitorizat cu privire la scăderea eficacității și poate fi luată în considerare creșterea dozei de fenfluramină cu condiția să nu depășească doza zilnică maximă dublă (52 mg/zi) (vezi pct. 4.2). Dacă se întrerupe administrarea unui inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6 în timpul tratamentului de menținere cu fenfluramină, luați în considerare reducerea progresivă a dozei de fenfluramină până la doza administrată anterior inițierii inductorului (vezi pct. 4.2).

Efectul inhibitorilor CYP1A2 sau ai CYP2D6

Inițierea tratamentului concomitent cu un inhibitor puternic al CYP1A2 sau CYP2D6 poate duce la o expunere mai crescută și, prin urmare, trebuie monitorizate evenimentele adverse și poate fi necesară o reducere a dozei la unii pacienți.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu fluvoxamină (un inhibitor puternic al CYP1A2) la o stare de echilibru (50 mg o dată pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea ASC_{0-t} pentru fenfluramină de 2,1 ori și a C_{max} de 1,2 ori, și reducerea ASC_{0-t} pentru norfenfluramină de 1,3 ori și a C_{max} de 1,4 ori, în comparație cu fenfluramina administrată în monoterapie.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu paroxetină (un inhibitor puternic al CYP2D6) la o stare de echilibru (30 mg o dată pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea ASC_{0-t} pentru fenfluramină de 1,8 ori și a C_{max} de 1,1 ori, și reducerea ASC_{0-t} pentru norfenfluramină de 1,2 ori și a C_{max} de 1,3 ori, în comparație cu fenfluramina administrată în monoterapie.

Excipienți

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

De asemenea, conține dioxid de sulf (E 220) care poate provoca în cazuri rare reacții de hipersensibilitate și bronhospasm.

Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză zilnică maximă de 12 ml, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

Acest medicament conține glucoză, care poate fi dăunătoare pentru dinți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Interacțiunile farmacodinamice cu alți depresori ai sistemului nervos central determină creșterea riscului de potențare a deprimării sistemului nervos central. Printre acești depresori se numără alți agenți serotoninergici (inclusiv ISRS, ISRN, antidepressive triciclice sau triptani), agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau antipsihotice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Studii clinice

Efectul administrării de stiripentol plus clobazam și/sau valproat la starea de echilibru asupra fenfluraminei

În studiile de fază 3, la starea de echilibru, administrarea concomitentă de fenfluramină în doză de 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi), până la doza maximă de 17 mg/zi, asociată la schema terapeutică antiepileptică standard cu stiripentol plus clobazam și/sau valproat, a dus la creșterea cu 130 % a ASC_{0-24} pentru fenfluramină și la o reducere cu 60 % a ASC_{0-24} pentru norfenfluramină, comparativ cu doza de 0,35 mg/kg de două ori pe zi fenfluramină (0,7 mg/kg/zi), până la doza maximă 26 mg/zi, în absența stiripentol (vezi pct. 4.2).

Efectul administrării de canabidiol la starea de echilibru asupra fenfluraminei

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu doze repetate de canabidiol a dus la creșterea ASC_{0-INF} pentru fenfluramină cu 59 % și a valorii C_{max} cu 10 % și a determinat reducerea ASC_{0-INF} pentru norfenfluramină cu 22 % și a C_{max} cu 33 %, comparativ cu fenfluramina utilizată în monoterapie. Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină, cu doze repetate de canabidiol, nu a influențat profilul farmacocinetic al canabidiol, comparativ cu canabidiolul utilizat în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei în condițiile administrării concomitente de fenfluramină și canabidiol.

Efectul rifampicinei (un inductor puternic al CYP3A și al 2C19 și un inductor moderat al CYP1A2, 2B6, 2C8 și 2C9) sau al inductorilor puternici ai CYP1A2 sau ai CYP2B6:

Rifampicina induce multiple enzime ale CYP care metabolizează fenfluramina și norfenfluramina. Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu rifampicină la o stare de echilibru (600 mg o dată pe zi) la voluntari sănătoși a determinat reducerea ASC_{0-t} pentru fenfluramină cu 58% și a C_{max} cu 40%, și reducerea ASC_{0-t} pentru norfenfluramină cu 50% și creșterea C_{max} pentru norfenfluramină cu 13%, în comparație cu fenfluramina administrată în monoterapie. Creșterea dozei de fenfluramină poate fi necesară atunci când este administrată concomitent cu rifampicină sau un inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6 (vezi pct. 4.4).

Efectul inhibitorilor CYP1A2 sau ai CYP2D6:

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu fluvoxamină (un inhibitor puternic al CYP1A2) la o stare de echilibru (50 mg o dată pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea ASC_{0-t} pentru fenfluramină de 2,1 ori și a C_{max} de 1,2 ori, și reducerea ASC_{0-t} pentru norfenfluramină de 1,3 ori și a C_{max} de 1,4 ori, în comparație cu fenfluramina administrată în monoterapie.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină cu paroxetină (un inhibitor puternic al CYP2D6) la o stare de echilibru (30 mg o dată pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea ASC_{0-t} pentru fenfluramină de 1,8 ori și a C_{max} de 1,1 ori, și reducerea ASC_{0-t} pentru norfenfluramină de 1,2 ori și a C_{max} de 1,3 ori, în comparație cu fenfluramina administrată în monoterapie.

Studii in vitro

Efectul fenfluraminei asupra altor medicamente

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 0,7 mg/kg de fenfluramină, cu o doză unică din combinația de stiripentol, clobazam și acid valproic nu a influențat profilul farmacocinetic al stiripentol, nici cel al clobazamului sau al metabolitului său N-desmetil-norclobazam, și nici cel al acidului valproic, comparativ cu combinația de stiripentol, clobazam și acid valproic utilizată în monoterapie.

Efectul fenfluraminei asupra substraturilor CYP2D6

Studiile *in vitro* indică faptul că fenfluramina poate avea efect inhibitor asupra CYP2D6. S-a raportat creșterea de aproximativ 2 ori a concentrațiilor de desipramină la starea de echilibru în condițiile administrării concomitente de fenfluramină. Administrarea concomitentă de fenfluramină și de substraturi ale CYP2D6 poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.

Efectul fenfluraminei asupra substraturilor CYP2B6 și CYP3A4

Studiile *in vitro* indică faptul că fenfluramina poate avea efect inductor asupra CYP2B6 și efect inductor asupra CYP3A4 la nivel intestinal. Administrarea concomitentă de fenfluramină și de substraturi ale CYP2B6 sau ale CYP3A4 poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestora.

Efectul fenfluraminei asupra substraturilor MATE1

Studiile *in vitro* indică faptul că norfenfluramina (metabolit major și activ farmacologic) poate avea efect inhibitor asupra MATE1 la concentrații semnificative din punct de vedere clinic. Administrarea concomitentă de fenfluramină și de substraturi ale MATE1 poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea fenfluraminei la femeile gravide sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice directe sau indirecte asupra funcției de reproducere în absența toxicității materne sau paterne (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Fintepla în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fenfluramina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice disponibile la animale au evidențiat excreția fenfluraminei/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Fintepla având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte ale fenfluraminei asupra fertilității la om pentru doze clinice de până la 104 mg/zi. Cu toate acestea, studiile la animale sugerează că Fintepla poate reduce fertilitatea la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fintepla are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece poate provoca somnolență și oboseală. Se recomandă pacienților să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje decât după ce au acumulat suficientă experiență cu Fintepla pentru a estima dacă le influențează negativ capacitățile (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță pentru sindromul Dravet

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt scăderea apetitului alimentar (34,7 %), diareea (19,9 %), anomaliiile ecocardiografiei* (18,1 %), fatigabilitatea (17,6 %), febră (17,6 %), hipoglicemie (14,4 %) și somnolență (13,0 %).

**Constând din regurgitare mitrală minimă sau ușoară și regurgitare aortică minimă, acestea fiind considerate de obicei non-patologice/fiziologice.*

Rezumatul profilului de siguranță pentru sindromul Lennox-Gastaut

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt scăderea apetitului alimentar (28,8 %), fatigabilitatea (16,2 %), somnolența (16,2 %), diareea (13,1 %) și vărsăturile (10,8 %).

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în asociere cu fenfluramina în studiile clinice controlate cu placebo și din supravegherea de după punerea pe piață sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență în tabelele următoare. Categoriile de frecvență sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse pentru sindromul Dravet

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Bronșită	
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut		
Tulburări psihice		Comportament anormal Agresivitate Agitație Insomnie Tulburări ale dispoziției	Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Ataxie Hipotonie Letargie Crize convulsive Stare de rău epileptic Tremor	Sindrom serotoninergic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Hipertensiune arterială pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Constipație Sialoree	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Fatigabilitate		
Investigații diagnostice	Hipoglicemie Anomalii ale ecocardiografiei *		

*Constând din regurgitare mitrală minimă sau ușoară și regurgitare aortică minimă, acestea fiind considerate de obicei non-patologice/fiziologice.

Tabelul 4: Reacții adverse pentru sindromul Lennox-Gastaut

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Bronșită Gripă Pneumonie	
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut		
Tulburări psihice		Agresivitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Crize convulsive Status epileptic Letargie Tremor	Sindrom serotoninergic
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Vărsături	Constipație Hipersecreție salivară	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate		
Investigații diagnostice		Nivel crescut de prolactină în sânge Scădere în greutate	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate

Fenfluramina poate provoca scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate. În studiile controlate efectuate la copii și adulți tineri cu sindrom Dravet, 34,7% din pacienții tratați cu fenfluramină au prezentat o reacție adversă de scădere a apetitului alimentar, comparativ cu 7,6% din pacienții care au primit placebo, în timp ce aproximativ 7,4% din pacienții care au primit fenfluramină au prezentat o scădere a greutății $\geq 7\%$ comparativ cu greutatea inițială, față de 0,8% din pacienții care au primit placebo. În studiile clinice controlate la copii și adulți cu sindrom Lennox-Gastaut, 28,8% dintre pacienții tratați cu fenfluramină au prezentat o reacție adversă de apetit alimentar scăzut, comparativ cu 15,3% dintre pacienții care au primit placebo și aproximativ 8,1% dintre pacienții tratați cu fenfluramină au prezentat o pierdere în greutate $\geq 7\%$ față de greutatea lor de la intrarea în studiu,

comparativ cu 3,1% dintre pacienții cu placebo. Se pare că scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate au fost corelate cu doza. Creșterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp, în condițiile continuării tratamentului cu fenfluramină.

Status epilepticus și crizele convulsive

În studiile clinice de fază 3 ale sindromului Dravet, frecvența observată a statusului epileptic a fost de 1,5% în grupul cu placebo și 5,1% în grupul cu fenfluramină. În studiile clinice de fază 3 pentru SLG, frecvența statusului epileptic observată a fost de 1,0% în grupul cu placebo și 1,5% în grupul cu fenfluramină. Nu au existat întreruperi din cauza statusului epileptic în studiile clinice de fază 3 pentru sindromul Dravet și SLG.

În studiile clinice controlate la pacienții cu sindrom Dravet, crizele convulsive au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu fenfluramină (5,1%) față de pacienții cu placebo (9,8%). Cu toate acestea, crizele convulsive evaluate ca fiind asociate cu medicamentul de studiu au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu fenfluramină în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo, 2,8% la pacienții tratați cu fenfluramină în comparație cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiul SLG, crizele convulsive au fost raportate cu o frecvență similară la pacienții tratați cu fenfluramină (8,1%) și pacienții care au primit placebo (6,1%). Cu toate acestea, crizele convulsive evaluate ca fiind aferente medicamentului au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu fenfluramină față de cei care au primit placebo, 5,6% dintre pacienții tratați cu fenfluramină comparativ cu 1,0% din pacienții care au primit placebo.

Numărul mediu de zile până la debutul evenimentelor convulsive în cohorta A din studiul clinic de fază 3 LSG după începerea tratamentului a fost de 26,3 zile în grupul cu fenfluramină 0,2 mg/kg/zi, 31,3 zile în grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi și 31,3 zile în grupul cu placebo.

Evaluarea siguranței prin ecocardiografie

Cardopatia valvulară și hipertensiunea arterială pulmonară au fost evaluate în cadrul studiilor de extensie în regim deschis și în cadrul studiilor controlate cu placebo prin ecocardiografie pentru 341 de pacienți cu sindrom Dravet și 263 de pacienți cu sindrom Lennox-Gastaut. Niciun pacient nu a dezvoltat cardiopatie valvulară sau hipertensiune arterială pulmonară în studiile controlate cu placebo sau în timpul studiilor în regim deschis cu expunere de până la 3 ani. În cadrul studiilor în regim dublu-orb pentru sindromul Dravet, s-a raportat regurgitarea minimă a valvei mitrale la 17,9% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,2 mg/kg/zi (n=7/39), 23,3% în grupul cu fenfluramină 0,4 mg/kg/zi (n=10/43), 22,5% în grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (n=9/40) și la 9,5% în grupul cu placebo (n=8/84). Regurgitarea ușoară a valvei mitrale a fost raportată la 2,3% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,4 mg/kg/zi (n=1/43). Regurgitare minimă a valvei mitrale a fost raportată la 7,9% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (n=3/40). În studiul în regim dublu-orb pentru sindromul Lennox-Gastaut, regurgitarea minimă a valvei mitrale a fost raportată la 14,8% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,2 mg/kg/zi (n=13/89), 17,6% în grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (n=15/87) (și 22,1% în grupul cu placebo (n=19/87). Regurgitarea ușoară a valvei mitrale a fost raportată la 1,1% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (n=1/87). Regurgitarea minimă a valvei aortice a fost raportată la 5,6% dintre pacienții din grupul cu fenfluramină 0,2 mg/kg/zi (n=5/89) și 2,3% în grupul cu placebo (n=2/87). Un pacient în vârstă de 11 ani din grupul cu fenfluramină 0,2 mg/kg/zi a prezentat o ușoară regurgitare a valvei aortice. Nu s-au observat anomalii în morfologia valvei și la evaluarea de diagnosticare prin ecocardiografie transesofagiană, rezultatul a fost scăzut până la absent. Regurgitarea mitrală minimă și ușoară și regurgitarea aortică minimă sunt considerate de regulă ca fiind manifestări non-patologice, conform ghidurilor clinice. În cazurile în care au fost observate regurgitarea minimă mitrală sau aortică, rezultatele au fost deseori tranzitorii. Hipertensiunea arterială pulmonară asociată cu fenfluramina (10,12 mg/zi) pentru sindromul Dravet a fost raportată la un copil, după punerea pe piață. Pacientul a întrerupt fenfluramina, iar reacția s-a remis după întrerupere (vezi pct. 4.4).

Letargie, somnolență și fatigabilitate

În studiile clinice controlate la subiecții cu sindrom Dravet, letargia a fost raportată în mod frecvent la 9,7 %, iar somnolența și fatigabilitatea/astenia au fost raportate foarte frecvent la 13,0% și 17,6% în

grupurile de tratament combinat cu fenfluramină. În cadrul studiului controlat cu sindromul Lennox-Gastaut, letargia a fost raportată frecvent la 4,5% dintre subiecții din grupul tratat cu fenfluramină. Fatigabilitatea/astenia și somnolența au fost raportate foarte frecvent la 16,2% și, respectiv, 16,2% dintre subiecți. Majoritatea reacțiilor adverse de letargie, somnolență și fatigabilitate/astenie au fost raportate în primele 2 săptămâni de tratament cu fenfluramină și au fost ușoare sau moderate ca severitate. Întreruperea din cauza letargiei, somnolenței și fatigabilității/asteniei a fost rară și, în majoritatea cazurilor, aceste evenimente adverse s-au remis sau s-au ameliorat cu tratamentul continuu. În cadrul studiilor clinice controlate cu sindromul Dravet, 0,8% și 1,6% dintre subiecții din grupul tratat cu fenfluramină combinată au întrerupt din cauza letargiei și, respectiv, a somnolenței. În cohorta A din studiul SLG 4, 1,7% dintre subiecții din grupul tratat cu fenfluramină au întrerupt din cauza somnolenței.

Tulburări gastro-intestinale

În studiul clinic de fază 3 SLG la copii și tineri adulți, diareea (13,1%) și vărsăturile (10,6%) au fost observate mai frecvent în grupurile cu fenfluramină combinată față de grupul cu placebo (4,1% și 6,1%) în timpul perioadei de titrare de 14 săptămâni și perioadele de întreținere. În cohorta A din studiul 4, durata medie până la debutul diareei în grupurile tratate cu fenfluramină a fost de 25,0 și 26,1 zile în grupurile cu 0,2 mg/kg/zi și 0,8 mg/kg/zi față de 46,0 zile în grupul cu placebo în timp ce durata medie până la debutul vărsăturilor în grupurile cu fenfluramină a fost de 29,8 și 29,1 zile în grupurile cu 0,2 mg/kg/zi și 0,8 mg/kg/zi față de 42,8 zile în grupul cu placebo.

În cadrul studiului controlat SLG până la studiul în regim deschis în cohorta A, au fost observate mai frecvent diareea și constipația în grupurile cu doză mai mare. Durata medie până la debutul diareei a fost de 215,7 zile, 95,2 zile și 79,6 zile în grupurile cu doză zilnică medie $>0 - <0,4$ mg/kg/zi, $0,4 - <0,6$ mg/kg/zi și $\geq 0,6$ mg/kg/zi, în timp ce durata medie până la debutul constipației a fost de 113,0 zile, 173,7 zile și 140,1 zile în grupurile cu doză medie zilnică $>0 - <0,4$ mg/kg/zi, $0,4 - <0,6$ mg/kg/zi și $\geq 0,6$ mg/kg/zi.

Toate evenimentele raportate pentru diaree și constipație au fost ușoare sau moderate ca severitate.

Infecții și infestări

Bronșita (2,0%), gripa (2,5%) și pneumonia (2,5%) au fost raportate frecvent. Majoritatea acestor infecții au fost raportate pentru 2 sau mai mulți subiecți din grupul de tratament cu fenfluramină și nu au fost raportate în grupul cu placebo. În cadrul studiului clinic SLG controlat până la studiul în regim deschis, gastroenterita virală și pneumonia au fost ușoare sau moderate ca severitate.

Toate evenimentele raportate pentru gastroenterita virală au fost ușoare sau moderate ca severitate. Au fost raportate două cazuri de pneumonie severă în grupul cu doză medie zilnică $0,4 - <0,6$ mg/kg/zi în timpul părții în regim deschis a studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Datele raportate privind efectele clinice și gestionarea supradozajului cu fenfluramină sunt limitate. Agitația, somnolența, confuzia, hiperemia, tremorul (sau frisoanele), febra, transpirațiile, durerea abdominală, hiperventilația și pupilele dilatate fixe au fost raportate pentru doze mult mai mari de fenfluramină decât cele incluse în programul de studii clinice.

Funcțiile vitale trebuie monitorizate atent, iar în cazul apariției crizelor convulsive, aritmiilor sau dificultăților respiratorii se va administra tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice; Codul ATC: N03AX26

Mecanism de acțiune

Fenfluramina este un agent de eliberare a serotoninei și astfel stimulează mai multe subtipuri de receptori 5-HT prin eliberarea de serotonină. Fenfluramina poate reduce crizele convulsive prin acțiunea sa de agonist al unor receptori specifici de serotonină din creier, inclusiv receptorii 5-HT1D, 5-HT2A și 5-HT2C, dar și prin acțiunea sa asupra receptorului sigma-1. Modul exact de acțiune al fenfluraminei în sindromul Dravet și sindrom Lennox-Dravet nu este cunoscut.

Eficacitate clinică

Sindrom Dravet

Copii și adulți tineri cu sindrom Dravet

Eficacitatea fenfluraminei la copii și adulți tineri cu sindrom Dravet a fost evaluată în trei studii randomizate, multicentrice, controlate cu placebo (1501, 1502, 1504).

Studiul 1 (n = 119) și Studiul 3 (n=143) reprezintă analize prospective, cumulate ale primilor 119 pacienți înrolați (Studiul 1) și ulterior restul, în total 143 de pacienți înrolați (Studiul 3) din 2 studii identice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, identice, ZX008-1501 și ZX008-1502. Studiul 1501 și Studiul 1502 au fost efectuate în paralel și designul a fost identic: studii cu 3 brațe, multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, cu grupuri paralele, controlate cu placebo, constând dintr-o perioadă inițială de 6 săptămâni, urmată de o perioadă de titrare de 2 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni, pentru un total de 14 săptămâni de tratament. Pacienții tratați cu stiripenol concomitent nu au fost înrolați în aceste studii. Pacienții eligibili au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru una din două doze de fenfluramină (0,7 mg/kg și zi sau 0,2 mg/kg și zi, maximum 26 mg/zi) sau placebo. Vârsta medie (abaterea standard) a pacienților înrolați a fost de 9,0 (4,7) ani în Studiul 1 și a fost de 9,3 (4,7) ani în Studiul 3, cu un interval de 2 până la 18 ani. Majoritatea pacienților aveau vârsta ≥ 6 ani (73,9% în Studiul 1 și 74,6% în Studiul 3). La toți pacienții înrolați nu se obținuse controlul adecvat cu cel puțin un medicament antiepileptic, cu sau fără stimulare a nervului vag și/sau dieta ceto-genă, medicamentele antiepileptice concomitente utilizate cel mai frecvent ($\geq 25\%$ în general) fiind valproat, clobazam, topiramat și levetiracetam.

Tabelul 5 Sindrom Dravet: Rezultatele din Studiul 1 și Studiul 3 ale criteriilor finale primare și secundare de eficacitate selectate în perioada de întreținere

	Studiul 1			Studiul 3		
	Placebo	Fenfluramină 0,2 mg/kg și zi	Fenfluramină 0,7 mg/kg și zi	Placebo	Fenfluramină 0,2 mg/kg și zi	Fenfluramină 0,7 mg/kg și zi
Frecvența crizelor convulsive în perioada de întreținere						
FCC la momentul inițial, N, Mediana (per 28 de zile) (min, max)	40 31,4 (3,3, 147,3)	40 17,5 (4,8, 623,5)	40 21,2 (4,9, 127,0)	48 12,7 (4,0, 229,3)	46 18,0 (4,0, 1464,0)	48* 13,0 (2,7, 2700,7)
FCC la sfârșitul perioadei de întreținere. N, Mediana (min, max)	39 25,7	39 17,1 (0,0, 194,3)	40 4,9 (0, 105,5)	48 10,6	46 7,6 (0,0, 2006,8)	48 3,2 (0,0, 3651,7)

	Studiul 1			Studiul 3		
	Placebo	Fenfluramină 0,2 mg/kg și zi	Fenfluramină 0,7 mg/kg și zi	Placebo	Fenfluramină 0,2 mg/kg și zi	Fenfluramină 0,7 mg/kg și zi
Frecvența crizelor convulsive în perioada de întreținere						
	(3,6, 204,7)			(1,0, 139,0)		
Reducerea frecvenței lunare medii ajustate cu valoarea inițială a FCC în comparație cu placebo	-	36,7% p=0,016	67,3% p<0,001	-	49,3% p< 0,0001	65,7% p< 0,0001
Reducerea în % a crizelor convulsive în perioada de întreținere						
Numărul (%) de pacienți cu reducere ≥50% a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	4 (10,3%)	17 (43,6%) ME ¹ =33,3% RR ² : 4,25	29 (72,5%) ME=62,2% RR: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) ME=37,3% RR: 5,48	33 (68,8%) ME=60,4% RR: 8,25
Numărul (%) de pacienți cu reducere ≥75% a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	2 (5,1%)	10 (25,6%) ME=20,5% RR: 5,00	21 (52,5%) ME=47,4% RR: 10,24	2 (4,2%)	9 (19,6%) ME=15,4% RR: 4,70	23 (47,9%) ME=43,7% RR: 11,50
Numărul (%) de pacienți cu reducere ≥100% a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	0 (0%)	6 (15,4%) ME=15,4%	6 (15,0%) ME=15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (20,8%)
Cel mai mare interval fără crize în timpul perioadei de titrare + perioada de întreținere						
Cel mai mare interval fără crize (mediana)	9,5 zile	15,0 zile p=0,035	25,0 zile p<0,001	10,0 zile	18,5 zile p=0,0002	30 zile p<0,0001

¹ Mărima efectului (ME) (Diferența de risc) calculată ca proporție din tratamentul activ-placebo; ²RR: Risc relativ

*49 de pacienți au fost înrolați, iar tratamentul a fost administrat numai la 48

Studiul 2 (cunoscut anterior ca 1504) (N = 87) a fost un studiu cu 2 brațe de tratament, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo care a cuprins o perioadă inițială cu durată de 6 săptămâni, urmată de o perioadă de titrare cu durată de 3 săptămâni și de o perioadă de întreținere cu durată de 12 săptămâni, durată totală a tratamentului fiind de 15 săptămâni. Pacienții eligibili au fost randomizați în raport 1:1 pentru tratamentul cu fenfluramină 0,4 mg/kg/zi (maximum 17 mg/zi) sau cu placebo, asociat la tratamentul standard în doză stabilă cu stiripentol (plus clobazam și/sau valproat) și posibil alte medicamente antiepileptice. Vârsta medie (deviație standard) a pacienților care au participat la Studiul 2 a fost de 9,1 (4,80) ani, cu limite ale intervalului de vârstă între 2 și 19 ani. Majoritatea pacienților au avut vârsta ≥ 6 ani (72,4 %), iar mai puțini au avut vârsta < 6 ani (27,6 %), au fost de sex masculin (57,5 %) și de rasă caucaziană, conform raportării (59,8 %). Toți subiecții participanți erau insuficient controlați sub tratamentul cu cel puțin un medicament antiepileptic, care a inclus stiripentol, cu sau fără stimulare a nervului vag și/sau dietă ketogenă. Frecvența mediană inițială a crizelor convulsive pentru 28 de zile a fost de 10,7 și 14,0 în grupurile de tratament cu placebo și, respectiv, cu fenfluramină în doză de 0,4 mg/kg/zi.

Tabelul 6. Sindrom Dravet: Rezultatele din Studiul 2 (cunoscut anterior ca Studiul ZX008-1504) ale criteriilor finale primare și secundare de eficacitate selectate în perioada de întreținere

	Studiul 2	
	Placebo + stiripentol	Fenfluramină 0,4 mg/kg și zi + stiripentol
Frecvența crizelor convulsive în perioada de întreținere		
N	44	43
Valoarea inițială. Mediana (min, max)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
N	44	42
La sfârșitul perioadei de întreținere.	11,4	3,9
Mediana (min, max)	(0,7, 169,3)	(0,0, 518,0)
Reducerea frecvenței lunare medii ajustate cu valoarea inițială a frecvenței crizelor convulsive în comparație cu placebo	-	54,9 % p<0,001
Reducerea în % a crizelor convulsive în perioada de întreținere		
Numărul (%) de pacienți cu reducere $\geq 50\%$ a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	4 (9,1%)	23 (54,8%) ME ¹ =45,7 RR ² : 6,02
Numărul (%) de pacienți cu reducere $\geq 75\%$ a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	2 (4,5%)	17 (40,5%) ME=36,0% RR: 8,90
Numărul (%) de pacienți cu reducere $\geq 100\%$ a crizelor convulsive lunare – modificarea față de momentul inițial	0 (0%)	2 (4,8%) ME=4,8%
Cel mai mare interval fără crize în timpul perioadei de titrare + perioada de întreținere		
Cel mai lung interval fără crize (mediana)	13,0 zile	22,0 zile p=0,004

¹ Mărimea efectului (ES) (Diferența de risc) calculată ca proporție din tratamentul activ-placebo; ²RR: Risc relativ

Adulți

Populația cu sindrom Dravet din Studiul 1, Studiul 2 și Studiul 3 a fost alcătuită predominant din copii și adolescenți, existând numai 11 pacienți adulți cu vârsta de 18-19 ani (3,2%), prin urmare datele de eficacitate și siguranță obținute privind populația adultă cu sindrom Dravet au fost limitate.

Datele din studiul deschis

Pacienții cu sindrom Dravet care au participat la Studiul 1, Studiul 2 și Studiul 3 au putut participa într-un studiu de extensie deschis (Studiul 5). Obiectivul principal al studiului de extensie deschis deschis (SED) a fost reprezentat de siguranța utilizării pe termen lung a fenfluraminei în doze între 0,2 și 0,7 mg/kg/zi, doza de fenfluramină putând fi titrată în vederea optimizării tratamentului. Datele sunt raportate pentru 374 de pacienți care au participat la studiul deschis și care au luat fenfluramină timp de până la 3 ani (perioadă mediană de tratament: 824 zile; interval: 7-1280). A fost observată o modificare procentuală mediană față de valoarea inițială a frecvenței crizelor convulsive (FCC) în timpul perioadei generale de tratament din SED de -66,81% (p <0,001). Din 375 de participanți la studiu, 12,8% au întrerupt participarea la studiu din cauza absenței eficacității, 2,9% din cauza evenimentelor adverse, 5,3% la solicitarea medicului sau a familiei.

Sindrom Lennox-Gastaut

Copii și adulți cu sindrom Lennox-Gastaut

Eficacitatea fenfluraminei în tratamentul crizelor epileptice asociate sindromului Lennox-Gastaut la pacienții cu vârste cuprinse între 2 până la 35 de ani a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 4 Partea 1). Partea 1 include două cohorte analizate independent, cohorta A și cohorta B. Cohorta A este cohorta de analiză primară și include subiecți din America de Nord, Europa și Australia, iar cohorta B include subiecți din Japonia.

Studiul 4 Partea 1 Cohorta A

Cohorta A din Studiul 4 Partea 1 a comparat o doză de 0,7 mg/kg/zi (N=87) și 0,2 mg/kg/zi (N=89) (până la o doză maximă pe zi de 26 mg) de fenfluramină cu placebo. Pacienții erau diagnosticați cu sindrom Lennox-Gastaut și nu erau controlați corespunzător cu cel puțin un medicament antiepileptic, cu sau fără stimularea nervului vag și/sau dietă ketogenă. Studiul a avut o perioadă de evaluare a criteriilor de includere a pacienților de 4 săptămâni, în timpul căreia pacienții trebuiau să prezinte minimum 8 crize convulsive asociate cu pierderea posturii (căderi) sub tratament stabil cu medicamente antiepileptice. Crize convulsive cu pierderea posturii înseamnă: crize convulsive tonico-clonice generalizate, tonice-clonice secundare generalizate, tonice, atonice sau tonice-atonice având ca finalitate pierderea posturii. Perioada de evaluare a criteriilor de includere în studiu a pacienților a fost urmată de randomizare într-o perioadă de titrare de 2 săptămâni și o perioadă ulterioară de întreținere de 12 săptămâni, în care doza de fenfluramină a rămas stabilă.

În Studiul 4 Partea 1, 99% dintre pacienți luau concomitent între 1 și 4 medicamente antiepileptice. Cele mai frecvent utilizate medicamente antiepileptice concomitente (la cel puțin 25% dintre pacienți) au fost clobazam (45,2%), lamotrigină (33,5%) și valproat (55,9%).

Criteriul primar final de evaluare a eficacității din Studiul 4 Partea 1 a fost modificarea procentuală de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive asociate cu căderi/28 de zile în 14 săptămâni, reprezentând perioada de titrare combinată cu cea de întreținere (adică perioada de tratament) în grupul de tratament cu o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo. Criteriile cheie de evaluare secundare au inclus proporția pacienților care obțin o reducere $\geq 50\%$ de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive asociate cu căderi/28 de zile pentru grupul cu o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo și proporția pacienților care obțin o ameliorare (minimă, mare sau foarte mare) pe scala Impresiei clinice globale – Ameliorare (CGI-I) așa cum a fost evaluată de Investigatorul principal pentru grupul de tratament cu o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo.

În Studiul 4 Partea 1, valoarea mediană a modificării procentuale de la intrarea în studiu (reducere) a frecvenței crizelor convulsive asociate cu căderi/ 28 de zile a fost semnificativ mai mare pentru grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi comparat cu grupul cu placebo (Tabelul 7). O reducere a crizelor convulsive asociate cu căderi a fost observată într-o perioadă de 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu fenfluramină, iar efectul a rămas consecvent de-a lungul unei perioade de tratament de 14 săptămâni.

Printre subiecții cu ≥ 124 de crize convulsive asociate cu pierderea posturii/28 de zile în timpul Intrării în studiu, reducerea în FCC a fost -19,98%, -7,3%, -11,21% pentru subiecții din grupul tratat cu o doză fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi, 0,2 mg/kg/zi și, respectiv, grupul cu placebo.

Tabelul 7. Sindrom Lennox-Gastaut: Studiul 4 Partea 1 Cohorta A cu criterii primare și secundare selectate de eficacitate în timpul perioadei de întreținere

Studiul 4 Partea 1 Cohorta A		
	Placebo (N = 87)	Fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (N = 87)
Modificarea medie de la PI în FCC în timpul Î		
Date statistice rezumate FCC ^a		
Mediana la PI	53,00	82,00

Studiul 4 Partea 1 Cohorta A		
	Placebo (N = 87)	Fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (N = 87)
Mediana în timpul Î	47,33	55,73
Mediana modificării procentuale de la PI în timpul Î	-7,28	-27,16
Model non-parametric ^b		
Valoarea-p pentru comparația cu placebo	—	0,0018
Estimarea HL pentru diferența mediană (A-P)		
Estimare (ES)	—	-20 (5,795)
Î 95%	—	-31,61, -8,89
Procent de pacienți cu o reducere ≥ 50% de la PI în FCC (rată de răspuns 50%) în timpul Î		
Reducere ≥ 50% în FCC, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valoarea-p pentru comparația cu placebo ^c		0,0044
Procent de pacienți cu ameliorare^d pe CGI-I, evaluarea Investigatorului la sfârșitul Î		
Subiecți cu scor 1, 2 sau 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valoarea-p vs placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analiza covarianței; A-P = grupul activ – grupul placebo; PI = perioada de inițiere; CGI I = Impresia clinică globală - Ameliorare; Î = interval de încredere; FCC = frecvența crizelor convulsive asociate cu pierdere posturală timp de 28 de zile; HL = Hodges-Lehmann; ES = eroare standard; T+Î = Perioade de titrare și întreținere

- PI, T+Î și modificarea procentuală de la PI a valorilor Î pentru frecvența crizelor convulsive la 28 de zile sunt prezentate pe scala originală.
- Rezultatele se bazează pe un model ANCOVA non-parametric cu grupul de tratament (3 niveluri) și stratificările în funcție de greutate (<37,5 kg, ≥ 37,5 kg) drept factori, rang al frecvenței crizelor convulsive în PI drept covariată și rang al modificării procentuale de la PI a frecvenței crizelor convulsive în timpul tratamentului (Î) drept răspuns
- Pe baza unui model de regresie logistică, care a inclus o variabilă de răspuns categoric (reducere cu punct procentual obținută, da sau nu), stratificare a grupului în funcție de greutate (<37,5 kg, ≥ 37,5 kg) FCC la Intrarea în studiu drept covariată.
- Ameliorare minimă, mare sau foarte mare
- Pe baza unui test Cochran-Mantel-Haenszel care a comparat grupul de tratament cu substanță activă cu placebo, după ajustarea straturilor de greutate

Valoarea mediană procentuală a reducerii de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive asociate cu căderi/28 de zile pentru doza mai scăzută de fenfluramină (0,2 mg/kg/zi) în timpul perioadei de întreținere nu a atins o semnificație statistică în comparație cu placebo (Mediana modificării între grupul de pacienți cu 0,2 și placebo în % față de intrarea în studiu în timpul perioadei de întreținere -11,48 [Î 95% -26,61, 3,31]).

Tipul de criză convulsivă cu cea mai mare modificare procentuală mediană de la Intrarea în studiu în grupul cu o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi față de grupul cu placebo a fost criza convulsivă tonico-clonică generalizată (-45,7% fenfluramină 0,7 mg/kg/zi [n=38] versus 3,7% placebo [n=38]).

Studiul 4 Partea 1 Cohorta B

Acest studiu a comparat o doză de 0,7 mg/kg/zi (N=11) și o doză de 0,2 mg/kg/zi (N=11) (până la o doză maximă pe zi de 26 mg) de fenfluramină cu placebo (N=11).

Obiectivul principal al studiului a fost evaluat numai din datele din Partea 1 Cohorta A, din cauza dimensiunii mici a Cohortei B.

Rezultatele din cohorta B susțin beneficiul clinic al fenfluraminei raportat pentru cohorta A pentru tratamentul adjuvant al crizelor convulsive cu pierderea posturii asociate cu SLG la subiecții japonezi.

Tabelul 8. Sindrom Lennox-Gastaut: Studiul 4 Partea 1 Cohorta B cu criterii primare și secundare selectate de eficacitate în timpul perioadei de întreținere

Studiul 4 Partea 1 Cohorta B		
	Placebo (N = 11)	Fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (N = 11)
Criterii primare finale de evaluare: modificarea medie de la PI în FCC în timpul Î		
Date statistice rezumate FCC ^a		
Mediana la PI	53,00	58,00
Mediana în timpul Î	51,90	31,86
Mediana modificării procentuale de la PI în timpul Î	-18,18	-45,07
Estimarea HL pentru diferența mediană (A-P)		
Estimare (ES)		-25,54 (17,000)
Î 95%		(-57,57, 9,07)
Criteriu final de evaluare secundar cheie: procent de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ de la PI în FCC (rată de răspuns 50%) în timpul Î		
Reducere $\geq 50\%$ în FCC, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = analiza covarianței; A-P = grupul activ – grupul placebo; PI = perioada de inițiere; Î = interval de încredere; FCC = frecvența crizelor convulsive asociate cu pierdere posturală timp de 28 de zile; HL = Hodges-Lehmann; ES = eroare standard; Î = Perioadă de întreținere

a PI, Î și modificarea procentuală de la PI a valorilor Î pentru frecvența crizelor convulsive la 28 de zile sunt prezentate pe scala originală.

Date în regim deschis

Pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut care au încheiat Studiul 4 Partea 1 au putut participa la Partea 2, un studiu clinic de extensie în regim deschis, cu durată de 52 de săptămâni, cu doză flexibilă.

Obiectivul primar al Studiului 4 Partea 2 a fost de a evalua siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a dozelor de fenfluramină de 0,2 mg/kg/zi până la 0,7 mg/kg/zi. Toți pacienții au primit o doză de fenfluramină de 0,2 mg/kg/zi timp de 1 lună, apoi doza a fost titrată pentru optimizarea tratamentului.

În rândul a 172 de subiecți SLG tratați cu fenfluramină ≥ 12 luni, 46,5% au luat o doză medie zilnică de 0,4 până la $<0,6$ mg/kg/zi, 33,7% au luat o doză medie zilnică de $\geq 0,6$ mg/kg/zi, 19,58% au luat o doză medie zilnică de >0 până la $<0,4$ mg/kg/zi.

Datele sunt raportate pentru 247 de pacienți înrolați în Studiul 4 Partea 2 și au luat fenfluramină pentru o durată mediană de 364 de zile (interval: 19-542 zile). În total, 143 de subiecți au finalizat studiul, 19 subiecți au continuat, iar 85 de subiecți s-au retras. Cel mai frecvent motiv pentru întrerupere a fost lipsa eficacității (55 [22,3%], eveniment advers (13 [5,3%]) și retragerea subiectului (13 [5,3%]).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Fintepla la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu sindromul Dravet (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică

Farmacocinetica fenfluraminei și a norfenfluraminei a fost studiată la subiecți sănătoși, la copiii și adolescenții cu sindrom Dravet și la copiii și adulții cu sindrom Lennox-Gastaut.

Absorbție

Fenfluramina atinge concentrația plasmatică maximă (T_{max}) într-un interval de 3 până la 5 ore la stare stabilă. Biodisponibilitatea absolută a fenfluraminei este de aproximativ 68%-83%. Nu a existat un efect al alimentelor asupra farmacocineticii fenfluraminei sau a norfenfluraminei.

Pentru fenfluramină, valoarea C_{max} se atinge la aproximativ 3 ore după administrarea unei doze orale unice la voluntari sănătoși și este de 28,6 ng/ml după o doză de 0,35 mg/kg și de 59,3 ng/ml după o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg. Valoarea ASC_{inf} este de 673 ng × h/ml și de 1660 ng × h/ml după doze de 0,35 mg/kg și, respectiv, 0,7 mg/kg. Pentru norfenfluramină, valoarea C_{max} se atinge la aproximativ 12 ore după administrarea unei doze orale unice la voluntari sănătoși și este de 11,7 ng/ml și de 16,1 ng/ml după o doză de 0,35 mg/kg sau, respectiv, 0,7 mg/kg. Valoarea ASC_{inf} este de 798 ng × h/ml și de 800 ng × h/ml după doze de 0,35 mg/kg și, respectiv, 0,7 mg/kg. Valorile C_{max} și ASC_{inf} corespunzătoare fenfluraminei demonstrează un caracter proporțional cu doza pentru intervalul cuprins între 0,35 și 0,7 mg/kg la voluntari sănătoși. Valorile C_{max} și ASC_{inf} corespunzătoare norfenfluraminei sunt mai mici decât cele care demonstrează un caracter proporțional cu doza pentru intervalul cuprins între 0,35 și 0,7 mg/kg la voluntari sănătoși. ASC_{inf} a prezentat o creștere de 0,5 ori pentru doza de 0,7 mg/kg comparativ cu doza de 0,35 mg/kg. Valoarea C_{max} a prezentat o creștere de 0,7 ori pentru doza de 0,7 mg/kg comparativ cu doza de 0,35 mg/kg.

La copiii și adolescenții cu sindrom Dravet, după o doză de fenfluramină de 0,2 mg/kg/zi, administrată de două ori pe zi, expunerea (ASC_{0-24}) la starea de echilibru este de 371 ng*h/ml pentru fenfluramină și de 222 ng*h/ml pentru norfenfluramină. La copii și adolescenți, după o doză de fenfluramină de 0,7 mg/kg/zi, administrată de două ori pe zi, până la doza maximă de 26 mg/zi, ASC_{0-24} la starea de echilibru este de 1400 ng*h/ml pentru fenfluramină și de 869 ng*h/ml pentru norfenfluramină după o doză de 0,7 mg/kg/zi, administrată de două ori pe zi. Valoarea $C_{max,ss}$ a fost de 68,6 ng/ml pentru fenfluramină și de 37,8 ng/ml pentru norfenfluramină. Când se administrează concomitent stiripentol, ASC_{0-24} la starea de echilibru este de 1030 ng*h/ml pentru fenfluramină și de 139 ng*h/ml pentru norfenfluramină după o doză de 0,2 mg/kg/zi, administrată de două ori pe zi; ASC_{0-24} la starea de echilibru este de 3240 ng*h/ml pentru fenfluramină și de 364 ng*h/ml pentru norfenfluramină după o doză de 0,35 mg/kg/zi, administrată de două ori pe zi.

La copiii și adolescenții și pacienții adulți cu sindrom Lennox-Gastaut cărora li s-a administrat fenfluramină 0,7 mg/kg/zi, de două ori pe zi, până la o doză totală de 26 mg de fenfluramină, expunerea sistemică în stare stabilă (C_{max} și AUC_{0-24h}) la fenfluramină este ușor mai scăzută în medie, dar nu este considerată a fi semnificativ diferită față de pacienții cu sindrom Dravet.

Timpul de înjumătățire plasmatică al fenfluraminei și norfenfluraminei demonstrează că aproximativ 94 % din concentrația de la starea de echilibru ar fi atinsă la aproximativ 4 zile în cazul fenfluraminei și 5 zile pentru norfenfluramină (un interval egal cu de 4 ori durata timpului de înjumătățire plasmatică). La voluntarii sănătoși, valoarea raportului de acumulare corespunzător C_{max} este de 3,7 ori mai mare pentru fenfluramină și de 6,4 ori mai mare pentru norfenfluramină, iar valoarea raportului de acumulare pentru ASC_{0-24} este de 2,6 ori mai mare pentru fenfluramină și de 3,7 ori mai mare pentru norfenfluramină.

Distribuție

In vitro, fenfluramina se leagă în proporție de 50 % de proteinele plasmatică la om, iar legarea nu este dependentă de concentrațiile de fenfluramină. Media geometrică (CV%) corespunzătoare volumului de distribuție (V_z/F) al fenfluraminei este de 11,9 l/kg (16,5 %) după administrarea orală de fenfluramină la subiecți sănătoși.

Metabolizare

Peste 75 % din doza de fenfluramină este metabolizată în norfenfluramină înainte de eliminare, în principal prin CYP1A2, CYP2B6 și CYP2D6. Norfenfluramina este supusă apoi dezaminării și oxidării, ducând la formarea de metaboliți inactivi. Nu se cunoaște proporția de metaboliți inactivi la nivel plasmatic și urinar. Nu se cunoaște rolul enzimelor diferite de enzimele sistemului CYP (cum ar

fi UGT) în metabolizarea norfenfluraminei, însă datele din literatura de specialitate indică faptul că norfenfluramina poate fi supusă, într-o măsură semnificativă, glucuronoconjugării.

Transportori

In vitro, fenfluramina și norfenfluramina nu au fost substraturi pentru glicoproteina P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 și MATE2-K.

Eliminare

În majoritate (> 90 %), doza de fenfluramină administrată oral este excretată în urină, în principal sub formă de metabolit; mai puțin de 5 % se regăsește în materiile fecale. Media geometrică (CV%) corespunzătoare clearance-ului (CL/F) fenfluraminei este de 6,9 l/h (29 %), iar timpul de înjumătățire plasmatică este de 20 de ore după administrarea orală de fenfluramină la subiecți sănătoși. Timpul de înjumătățire plasmatică corespunzător norfenfluraminei este de aproximativ 30 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Polimorfisme genetice

Nu s-a observat o influență a genotipului asociat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 asupra profilului farmacocinetic al fenfluraminei sau norfenfluraminei.

Insuficiență renală

Eliminarea renală reprezintă calea principală de eliminare a fenfluraminei, peste 90 % din doza administrată fiind eliminată în urină sub formă de substanță nemodificată sau de metaboliți. Într-un studiu în care s-a comparat farmacocinetica unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină la pacienți cu insuficiență renală severă (determinată de modificarea dietei în rata filtrării glomerulare estimate în insuficiența renală <30 ml/minut/1,73 m²) și, corespunzător, la voluntari sănătoși, C_{max} și ASC_{0-t} pentru fenfluramină a crescut cu 20% și respectiv 87% în insuficiența renală severă. Aceste creșteri ale expunerii la fenfluramină nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Au fost observate modificări mici și ne semnificative ale ASC_{0-t} și C_{max} pentru norfenfluramină în cazul pacienților cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă ajustarea dozelor atunci când se administrează Fintepla pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; totuși, poate fi luată în considerare o titrare mai lentă. Dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu care a comparat farmacocinetica unei doze unice de 0,35 mg/kg de fenfluramină la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa A, B sau, respectiv, C conform clasificării Child-Pugh), valoarea ASC_{0-t} a fenfluraminei a crescut cu 95% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, cu 113% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și cu 185% la subiecții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală corespunzătoare. Creșterile valorii C_{max} a fenfluraminei au variat între 19% și 29% în cazurile de insuficiență hepatică. Expunerile sistemice la norfenfluramină fie au crescut ușor, cu până la 18% (ASC_{0-t}), fie au scăzut cu până la 45% (C_{max}) la subiecții cu insuficiență hepatică. La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fenfluraminei a crescut la 34,5 ore, 41,1 ore și, respectiv, 54,6 ore, comparativ cu 22,8 ore la subiecții cu funcție hepatică normală. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare corespunzător al norfenfluraminei a fost de 54,0 ore, 72,5 ore și, respectiv, 69,0 ore, comparativ cu 30,2 ore la subiecții cu funcție hepatică normală. Diferențele de expunere în cazurile de insuficiență hepatică ușoară și moderată nu sunt considerate a fi semnificative din punct de vedere clinic. Doza de fenfluramină trebuie redusă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. [vezi pct. 4.2, Doze și mod de administrare pentru grupele speciale de pacienți]

Analiza retrospectivă a expunerilor în stare stabilă la fenfluramină și norfenfluramină în Studiul 2, cohorta 2 (n=12) nu a indicat modificări clinice semnificative în absența sau prezența dozelor stabile de stiripentol la pacienții cu sindrom Dravet din cadrul studiilor clinice de Fază 3 care au fost clasificați cu insuficiență hepatică ușoară, în comparație cu cei cu funcție hepatică normală (AST/ALT și BILI ≤LSN).

Fenfluramina nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Greutate corporală

Clearance-ul medicamentului și expunerea farmacocinetică a fenfluraminei și norfenfluraminei sunt coerente pentru o gamă largă de valori ale indicelui de masă corporală (între 12,3 și 35 kg/m²).

Sexul

Profilurile farmacocinetice ale fenfluraminei și norfenfluraminei au fost coerente la subiecții de ambele sexe.

Rasă

Evaluarea a fost limitată de dimensiunea redusă a eșantionului de subiecți de altă rasă decât cea caucaziană, astfel încât nu se poate formula o concluzie cu privire la efectul rasei asupra profilului farmacocinetic. Polimorfismele genetice ale enzimelor implicate în metabolizarea fenfluraminei sunt similare indiferent de rasă, singura diferență fiind asociată frecvenței. Astfel, deși pot exista mici diferențe în ceea ce privește nivelul mediu de expunere în funcție de rasă, se preconizează că intervalul în care variază valorile expunerii este similar.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen, toxicității pentru reproducere și dezvoltare.

Într-un studiu privind alăptarea, șobolanii au primit pe cale orală 1,2 mg/kg dexfenfluramină marcată radioactiv și s-au recoltat eșantioane de plasmă și lapte pe durata a 24 de ore după administrarea dozei. Atât dexfenfluramina, cât și nordexfenfluramina au fost depistate în lapte la 2 ore după administrare, iar nivelurile au scăzut în intervalul de 24 de ore. Dexfenfluramina nu a fost depistată în lapte la 24 de ore. Nordexfenfluramina a fost prezentă în cantități mici la 24 de ore. Raportul de radioactivitate lapte:plasmă a fost de 9 ± 2 la 2 ore și de 5 ± 1 la 24 de ore. Conform unei analize în funcție de greutatea corporală, doza echivalentă pentru om (0,2 mg/kg dexfenfluramină) este mai mică decât doza maximă recomandată de fenfluramină la om.

Funcția de reproducere și dezvoltare

Administrarea de fenfluramină la femele gestante de șobolan și iepure a oferit dovezi de toxicitate asupra dezvoltării la doze asociate cu nivelul de toxicitate maternă.

Într-un studiu privind dezvoltarea embrionară și fetală efectuat la șobolan s-a înregistrat reducerea greutății fetale și creșterea incidenței malformațiilor externe și a malformațiilor apărute la nivelul scheletului pentru dozele mari și numai în asociere cu toxicitatea maternă. Doza intermediară care nu a evidențiat efecte la nivel fetal a fost asociată cu niveluri de expunere plasmatică (ASC) de cinci ori mai mari decât cele observate la om în urma utilizării dozei maxime recomandate de fenfluramină la om.

Efectele fenfluraminei în cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrionară și fetală efectuat la iepuri a inclus creșterea nivelului de resorbție care a dus la creșterea pierderii post-implantare, care a survenit pentru toate dozele în asociere cu toxicitatea maternă indusă de fenfluramină (pierderea în greutate și reducerea consumului de hrană). Au fost observate semne clinice suplimentare, cum ar fi dilatarea pupilelor și creșterea frecvenței respiratorii, precum și tremor. Nu au existat malformații externe, viscerele sau la nivelul scheletului asociate fenfluraminei sau variații, indiferent de doză. Nivelul redus de dozare care a dus atât la toxicitate maternă, cât și la pierdere post-implantare a fost asociat cu niveluri de expunere plasmatică (ASC) mai mici decât cele observate la om în urma utilizării dozei maxime recomandate de fenfluramină la om.

Fenfluramina și norfenfluramina au traversat placenta în studiile privind dezvoltarea embrionară și fetală efectuate la șobolani și la iepuri. Nivelurile de expunere plasmatică fetală la șobolani au fost mai mari din punct de vedere al concentrației decât nivelul matern, în timp ce nivelurile de expunere plasmatică la iepuri au fost comparabile din punct de vedere al concentrației materne și fetale; cu toate acestea, nu se cunosc efectele fetale la om.

În cadrul unui studiu privind evoluția pre- și post-natală la șobolani, toxicitatea maternă a fost asociată cu o creștere a incidenței fătării de pui morți pentru nivelurile înalte de dozare. Doza intermediară care nu a evidențiat efecte adverse asupra generațiilor F_0 și F_1 a fost asociată cu niveluri de expunere plasmatică (ASC) de cinci ori mai mari decât cele observate la om în urma utilizării dozei maxime recomandate de fenfluramină la om. La prima generație de pui nu au existat efecte asupra funcției de reproducere per ansamblu.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară incipientă la șobolani nu au existat efecte asupra fertilității in vivo la mascul. În cazul femelelor, s-a observat o scădere a indicelui de fertilitate (definit prin proporția de împerecheri care a dus la apariția gestației) care a fost considerată corelată cu efectele observate la femele. Efectele observate au fost reducerea corpilor luteali, reducerea semnificativă a situsurilor de implantare și o proporție mai mare de pierderi pre- și post-implantare. Scăderea indicelui de fertilitate a survenit la doze care au indus toxicitate maternă. Nivelul redus de dozare pentru care nu au existat efecte asupra indicelui de fertilitate a fost corelat cu niveluri de expunere plasmatică (ASC) aproximativ echivalente cu dozele utilizate la om corelate cu doza maximă recomandată de fenfluramină la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215)
Parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219)
Sucraloză (E 955)
Hidroxietilceluloză (E 1525)
Monofosfat de sodiu (E 339)
Difosfat de sodiu (E 339)
Pulbere cu aromă de cireșe:
 Gumă acacia (E 414)
 Glucoză (porumb dulce)
 Benzoat de etil
 Preparate aromatizante naturale
 Substanțe aromatizante naturale
 Substanțe aromatizante
 Maltodextrină (porumb dulce)
 Dioxid de sulf (E 220)
Citrat de potasiu (E 332)
Acid citric monohidrat (E 330)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului

Acest medicament trebuie utilizat în decurs de 3 luni după prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fintepla este prezentat într-un flacon de culoare albă din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) prevăzut cu capac sigilat, securizat pentru copii, și ambalat într-o cutie, un adaptor pentru flacon din polietilenă de joasă densitate (LDPE) și seringi pentru administrare orală din polipropilenă (PP)/HDPE. Seringa pentru administrare orală inclusă în cutie trebuie utilizată pentru administrarea dozei prescrise.

Forme de prezentare:

Flacon care conține 60 ml de soluție orală, un adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml.

Flacon care conține 120 ml de soluție orală, un adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml.

Flacon care conține 250 ml de soluție orală, un adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml.

Flacon care conține 360 ml de soluție orală, un adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Introducerea adaptorului pentru flacon:

La prima deschidere a flaconului, adaptorul pentru flacon trebuie împins în flacon.

Spălați-vă și uscați-vă mâinile.

Desfaceți adaptorul pentru flacon din ambalajul său.

Așezați flaconul pe o suprafață plană, solidă.

Deschideți flaconul.

Țineți bine flaconul.

Așezați adaptorul pentru flacon în dreptul părții superioare a flaconului, fără capac.

Împingeți adaptorul în flacon cu palma.

Adaptorul pentru flacon trebuie să fie la același nivel cu partea superioară a flaconului.

Adaptorul pentru flacon nu trebuie îndepărtat după fiecare utilizare.

Capacul flaconului poate fi înșurubat pe flacon fără a îndepărta adaptorul.

Curățarea seringii:

Se scoate pistonul din seringă pentru a spăla fiecare componentă.

Se spală seringă pentru administrare orală cu apă curată și se lasă să se usuce la aer după fiecare utilizare.

Se spală interiorul seringii și pistonul.

Seringa și pistonul se pot spăla în mașina de spălat vase.

Pentru curățarea seringii se poate trage de câteva ori apă curată în seringă prin tragerea pistonului și împingerea la loc a acestuia.

Seringa și pistonul trebuie să fie complet uscate înainte de următoarea utilizare.

Sonde gastrice

Fintepla soluție orală este compatibilă cu majoritatea sondelor de nutriție enterală.

Pentru spălarea sondei, se umple cu apă seringă utilizată pentru administrarea dozei și se spală cu ea sonda. Această operațiune se repetă de 3 ori.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1491/001

EU/1/20/1491/002

EU/1/20/1491/003

EU/1/20/1491/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Fintepla în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritățile naționale competente (ANC) asupra conținutului și

formatului materialelor educaționale (ME) și programului de acces controlat (PAC), inclusiv mijloace de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare SM în care se comercializează Fintepla, se implementează un **PAC** în vederea prevenirii utilizării în afara indicațiilor din prospect pentru controlul greutateii la pacienții obezi, deoarece se știe că raportul beneficiu/risc la această populație este negativ.

În plus, PAC se implementează pentru a confirma că medicii prescriptori au fost informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fintepla din cauza riscului potențial important de cardiopatie valvulară și al riscului identificat important de hipertensiune arterială pulmonară.

DAPP se va asigura că în fiecare SM în care se comercializează Fintepla toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să prescrie medicamentul au cunoștință de PAC și că primesc pachetul educațional alcătuit din:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP);
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății.

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (**Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății**) va include informații despre următoarele riscuri:

- cardiopatie valvulară;
- hipertensiune arterială pulmonară (HAP);
- utilizarea în afara indicațiilor din prospect pentru controlul greutateii.

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje esențiale:

- scurtă prezentare a istoricului fenfluraminei și a retragerii sale de pe piață din cauza riscului de cardiopatie valvulară și HAP;
- evidențierea faptului că indicația aprobată în prezent trebuie respectată strict și că, prin urmare, accesul este controlat pentru a asigura că medicii primesc informațiile adecvate înainte de a prescrie;
- informarea medicilor cu privire la condițiile programului de acces controlat pentru Fintepla (agreate la nivel național);
- instruire privind depistarea, monitorizarea și/sau gestionarea adecvată a cardiopatiei valvulare și HAP asociate fenfluraminei;
- sfaturi privind încurajarea pacienților/îngrijitorilor de înscriere a pacienților în registrul pentru fenfluramină în vederea colectării de date privind siguranța utilizării pe termen lung.

Materialul educațional destinat pacienților și/sau îngrijitorilor va include informații despre următoarele riscuri:

- cardiopatie valvulară;
- hipertensiune arterială pulmonară (HAP).

Ghidul pacientului/îngrijitorului trebuie să conțină următoarele mesaje esențiale:

- informații referitoare la importanța monitorizării cardiace periodice (ECHO);
- instruire privind depistarea și gestionarea adecvată a cardiopatiei valvulare și HAP asociate fenfluraminei;
- încurajarea înscrierii în registrul pentru fenfluramină în vederea colectării de date privind siguranța pe termen lung.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Registrul privind siguranța pe termen lung pentru Fintepla DAPP va realiza un registru observațional pentru a furniza date privind siguranța pe termen lung a fenfluraminei în practica clinică zilnică, cu accent pe caracterizarea și cuantificarea riscului potențial important de cardiopatie valvulară și a riscului identificat important de HAP (obiectiv principal) și de retard de creștere (obiectiv secundar). În plus, datele privind frecvența monitorizării prin ecocardiografii vor contribui la evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.	Raport final: T1 2034

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală
fenfluramină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține 2,2 mg fenfluramină (sub formă de 2,5 mg clorhidrat de fenfluramină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E 215, E 219, aromă de cireșe (glucoză, E 220).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție orală

Flacon de 60 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml

Flacon de 120 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml

Flacon de 250 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml

Flacon de 360 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 3 de luni după prima deschidere a flaconului.

Data primei deschideri a flaconului __ / __ / ____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1491/001 soluție orală 60 ml
EU/1/20/1491/002 soluție orală 120 ml
EU/1/20/1491/003 soluție orală 250 ml
EU/1/20/1491/004 soluție orală 360 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fintepla

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală
fenfluramină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține 2,2 mg fenfluramină (sub formă de 2,5 mg clorhidrat de fenfluramină).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: E 215, E 219, aromă de cireșe (glucoză, E 220).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție orală

Flacon de 60 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml
Flacon de 120 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml
Flacon de 250 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml
Flacon de 360 ml, adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 3 de luni după prima deschidere a flaconului.

Data primei deschideri a flaconului __ / __ / __

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1491/001 soluție orală 60 ml
EU/1/20/1491/002 soluție orală 120 ml
EU/1/20/1491/003 soluție orală 250 ml
EU/1/20/1491/004 soluție orală 360 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Fintepla

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală fenfluramină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fintepla și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Fintepla
3. Cum să luați Fintepla
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fintepla
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Fintepla și pentru ce se utilizează

Fintepla conține substanța activă fenfluramină.

Fintepla se utilizează ca terapie adjuvantă pentru tratamentul crizelor convulsive (crize epileptice) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste care suferă fie de un tip de epilepsie numit sindromul Dravet, fie de unul numit sindromul Lennox-Gastaut. Poate ajuta la scăderea numărului și gravității crizelor convulsive.

Modul de acțiune al Fintepla nu este pe deplin cunoscut. Cu toate acestea, se presupune că acționează prin creșterea activității în creier a unei substanțe naturale numite serotonină și a receptorului sigma 1, și că astfel se reduc crizele convulsive.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Fintepla

Nu luați Fintepla:

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici la fenfluramină sau la oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (menționate la pct. 6);
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți boală de inimă numită valvulopatie sau hipertensiune arterială pulmonară (presiune mare a sângelui în arterele din plămâni);
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați luat medicamente numite inhibitori de monoaminooxidază în ultimele 2 săptămâni.

Nu luați Fintepla dacă vi se aplică oricare dintre situațiile menționate mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Fintepla.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Fintepla, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți glaucom;
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră v-ați gândit vreodată să vă faceți rău sau să vă luați viața;
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați un medicament numit ciproheptadină, care este utilizat pentru tratamentul alergiilor sau pentru creșterea poftei de mâncare.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați Fintepla.

Teste și verificări

Înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați Fintepla medicul dumneavoastră trebuie să vă controleze inima printr-o ecocardiogramă (ECHO). Medicul va verifica dacă valvele inimii funcționează așa cum trebuie și dacă presiunea sângelui în artera dintre plămâni și inimă nu este prea mare. După ce dumneavoastră sau copilul dumneavoastră începeți să luați Fintepla, vi se va efectua o ecocardiogramă la fiecare 6 luni în primii 2 ani și apoi o dată pe an. Dacă se oprește tratamentul cu Fintepla, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră va trebui să faceți o ecocardiogramă la 3-6 luni după ultima doză.

De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să vă cântărească înainte și pe durata tratamentului deoarece Fintepla poate duce la pierderea greutatei.

„Sindromul serotoninergic”

Înainte să luați Fintepla, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați medicamente care pot duce la creșterea nivelului de serotonină din creier. Motivul este că tratamentul concomitent cu aceste medicamente și cu Fintepla poate duce la apariția sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol. Printre medicamentele care provoacă creșterea nivelurilor de serotonină se numără:

- medicamente denumite „triptani” (cum ar fi sumatriptan) – utilizate pentru tratamentul migrenelor;
- medicamente denumite inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) - utilizate pentru tratamentul depresiei;
- medicamente denumite inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (ISRN) - utilizate pentru tratamentul depresiei și anxietății.

Fiți atenți la aceste semne ale sindromului serotoninergic:

- stare de agitație, a vedea lucruri care nu sunt prezente (halucinații) sau leșin;
- probleme cu inima și circulația sângelui cum ar fi bătăi rapide ale inimii, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, creșterea temperaturii corpului, transpirație;
- contracții ale mușchilor și lipsa de coordonare;
- senzație sau stare de rău și diaree.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

Fintepla împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Motivul este că Fintepla poate afecta modul în care acționează alte medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Fintepla.

Fintepla vă poate provoca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră stare de somnolență. Este posibil ca această stare de somnolență să fie și mai puternică dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați în același timp cu Fintepla alte medicamente, cum ar fi antidepressive, sau dacă beți alcool.

Mai ales, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați:

- stiripentol, un medicament utilizat pentru tratamentul epilepsiei, deoarece poate fi necesară reducerea dozei de Fintepla pe care o luați;
- „triptani”, IMAO, medicamente de tip ISRS sau ISRN – vezi mai sus la „Sindrom serotoninergic”;
- carbamazepină, primidonă, rifampicină, fenobarbital și alte barbiturice, fenitoină și efavirenz, deoarece poate fi necesară creșterea dozei de Fintepla pe care o luați.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră fumați deoarece poate fi necesară creșterea dozei de Fintepla pe care o luați.

Sarcina și alăptarea

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți gravidă sau alăptați, credeți că dumneavoastră / copilul dumneavoastră ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre condusul vehiculelor, despre utilizarea utilajelor sau dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră efectuați activități cum ar fi mersul pe bicicletă și alte sporturi, deoarece este posibil ca acest medicament să vă provoace stare de somnolență.

Fintepla conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219)

Acestea pot cauza reacții alergice (care pot apărea și mai târziu).

Fintepla conține dioxid de sulf (E 220)

Acesta poate provoca, în cazuri rare, reacții de hipersensibilitate și bronhospasme.

Fintepla conține glucoză

Aceasta ar putea face rău dinților.

Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Fintepla conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per 12 ml, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să luați Fintepla

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu aceștia dacă nu sunteți sigur.

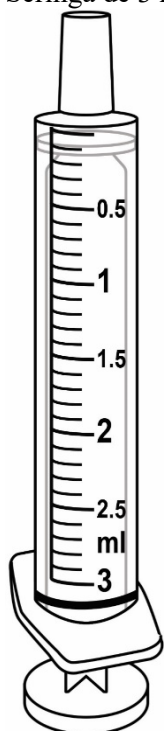
Cât de mult să luați

- Vi se va spune câți mililitri să luați pentru fiecare doză.
- Luați medicamentul de două ori pe zi.
- Medicul va începe tratamentul dumneavoastră sau al copilului dumneavoastră cu o doză mică. Aceasta poate fi crescută treptat în funcție de cât de bine acționează medicamentul și de ce efect are asupra dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.
- Cantitatea maximă pe care o puteți lua este de 6 ml de două ori pe zi.
- Dacă luați stiripentol, cantitatea maximă pe care o puteți lua este de 4 ml de două ori pe zi.
- Nu luați mai mult decât doza prescrisă, deoarece aceasta poate cauza reacții adverse grave.

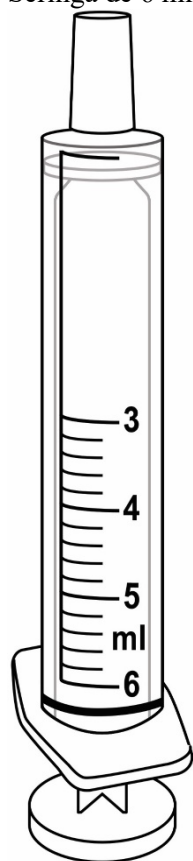
Cum să luați acest medicament

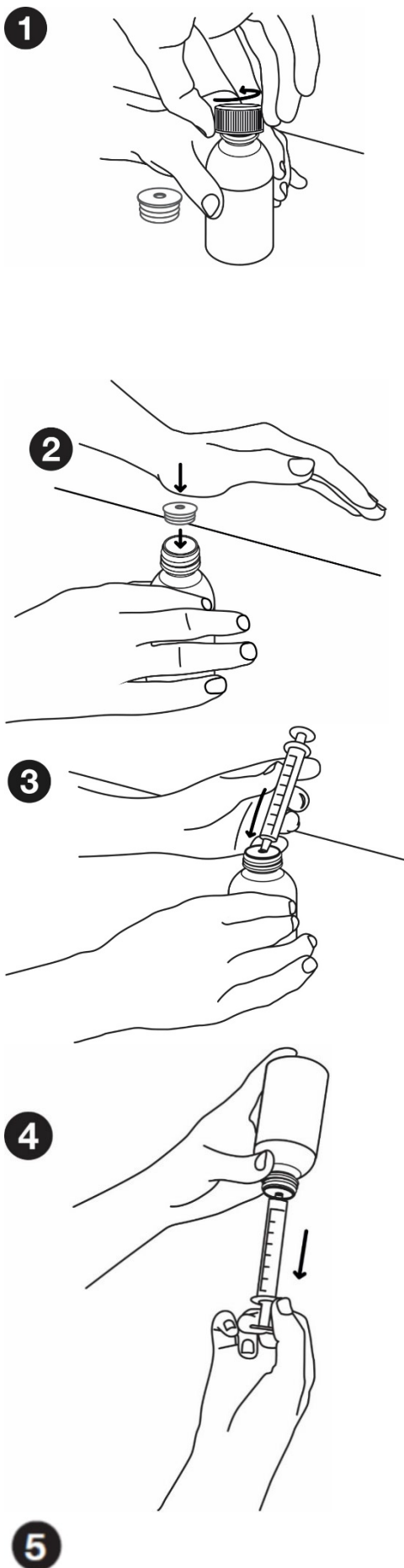
- Luați acest medicament pe cale orală.
- Luați medicamentul împreună cu alimente sau între mese.
- Fintepla soluție orală este compatibilă cu dieta ketogenă.
- Medicamentul este un lichid. Utilizați seringile pentru administrare orală furnizate pentru a vă măsura doza, așa cum se explică în continuare.
- Utilizați seringă de 3 ml de culoare verde pentru doze mai mici de 3,0 ml.
- Utilizați seringă de 6 ml de culoare mov pentru doze între 3,2 ml și 6,0 ml.
- Fintepla soluție orală este compatibilă cu majoritatea sondelor de nutriție enterală.
- Pentru spălarea sondei, se umple cu apă seringă utilizată pentru administrarea dozei și se spală cu ea sonda. Această operațiune se repetă de 3 ori.

Seringă de 3 ml - verde



Seringă de 6 ml - mov





Scrieți pe cutie data când ați deschis prima oară flaconul.

Trebuie să fixați pe flacon adaptorul pentru flacon atunci când deschideți prima oară flaconul.

Instrucțiunile următoare vă vor ajuta să fixați adaptorul.

Introducerea adaptorului pentru flacon:

La prima deschidere a flaconului, adaptorul pentru flacon trebuie împins în flacon.

Spălați-vă și uscați-vă mâinile.

Desfaceți adaptorul pentru flacon din ambalajul său.

Așezați flaconul pe o suprafață plană, solidă.

Deschideți flaconul.

Țineți bine flaconul.

Așezați adaptorul pentru flacon în dreptul părții superioare a flaconului, fără capac.

Împingeți cu palma adaptorul în flacon până când este la același nivel cu partea superioară a flaconului.

Lăsați adaptorul în flacon după ce utilizați medicamentul.

Înșurubați capacul flaconului pe flacon fără a scoate adaptorul.

Cum să luați acest medicament:

Înainte de măsurarea dozei, asigurați-vă că pistonul este complet împins în interiorul seringii pentru administrare orală.

Țineți bine flaconul care conține medicamentul pe o suprafață dură, plană.

Împingeți vârful seringii pentru administrare orală în adaptor până nu mai înaintază.

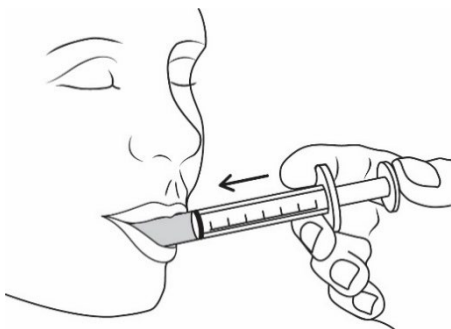
Țineți seringă cu tot cu flacon și răsturnați-le invers.

Trageți încet de piston pentru a extrage doza corectă.

Țineți seringă cu tot cu flacon și întoarceți-le în poziția inițială.

Țineți bine flaconul și trageți încet de seringă pentru a o scoate din adaptor.

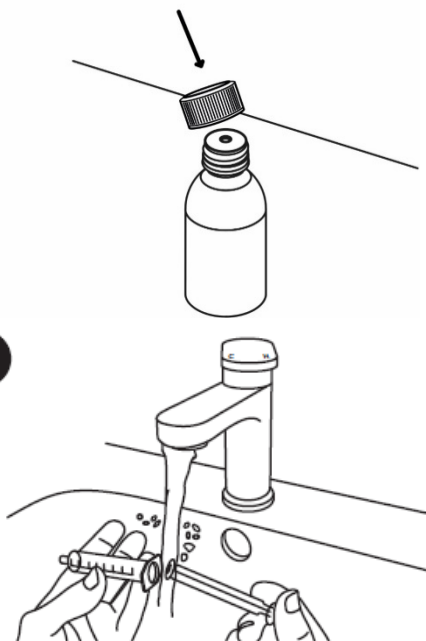
Poziționați capătul seringii în interiorul gurii pacientului atingând obrazul.



6

Împingeți încet pistonul până la capăt. În capătul seringii va rămâne o cantitate mică de medicament. Acest lucru este normal. Nu împingeți cu putere medicamentul înspre gâtul pacientului deoarece se poate îneca.

Puneți la loc capacul flaconului și înșurubați-l complet. Nu scoateți niciodată adaptorul din flacon.



7

Curățarea seringii:

Se spală seringa pentru administrare orală cu apă curată și se lasă să se usuce la aer după fiecare utilizare. Se spală interiorul seringii și pistonul. Pentru curățarea seringii se poate trage de câteva ori apă curată în seringă prin tragerea pistonului și împingerea la loc a acestuia. Puteți scoate pistonul din seringă pentru a spăla fiecare componentă. Puteți băga seringă și pistonul în mașina de spălat vase. Seringa și pistonul trebuie să fie complet uscate înainte de următoarea utilizare.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Fintepla decât trebuie

Discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital. Luați flaconul medicamentului cu dumneavoastră. Pot să apară următoarele efecte: agitație, somnolență sau confuzie, înroșirea feței sau senzație de căldură, tremurături și transpirație.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Fintepla

- Luați medicamentul imediat ce vă amintiți. Dacă însă este aproape momentul în care trebuie să luați următoarea doză, nu mai luați doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră încetați să luați Fintepla

Nu încetați să luați Fintepla fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră decide să opriți tratamentul cu acest medicament, acesta vă va recomanda dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să reduceți treptat doza luată în fiecare zi. Scăderea treptată a dozei va reduce riscul de crize convulsive sau de status epilepticus.

La trei până la șase luni de la ultima doză administrată de Fintepla, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră va trebui să fiți controlat printr-o ecocardiogramă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Sindrom Dravet

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- scădere a poftei de mâncare
- somnolență
- diaree
- febră
- stare de oboseală, somnolență sau slăbiciune
- valori scăzute ale zahărului în sânge
- ecocardiografie modificată

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- bronșită;
- comportament anormal
- modificarea rapidă a dispoziției
- agresivitate
- agitație
- insomnie
- tremurături ale mâinilor, brațelor sau picioarelor
- dificultăți de coordonare a mișcărilor, la mers și în menținerea echilibrului
- scăderea tonusului muscular
- crize convulsive
- crize convulsive prelungite (stare de rău epileptic)
- letargie
- scădere în greutate
- constipație
- hipersecreție salivară
- valori crescute în sânge ale prolactinei
- erupție cutanată

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- tensiune arterială crescută la nivelul arterelor plămânilor (hipertensiune arterială pulmonară)
- iritabilitate
- sindrom serotoninergic

Sindrom Lennox-Gasstaut

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- vărsături;
- stare de oboseală, somnolență sau slăbiciune;
- somnolență;
- pierderea poftei de mâncare.

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- agresivitate;
- constipație;
- hipersecreție salivară;
- bronșită;
- gripă;
- pneumonie;

- pierdere în greutate;
- crize convulsive;
- crize convulsive prelungite (stare de rău epileptic);
- letargie;
- tremurături ale mâinilor, brațelor sau picioarelor.
- nivel crescut de prolactină în sânge
- erupție cutanată

Cu frecvență necunoscută (frecvență care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- sindrom serotoninergic

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fintepla

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la frigider sau congela.
- A se utiliza în decurs de 3 luni după prima deschidere a flaconului.
- Spălați seringă după fiecare utilizare.
- Dacă pierdeți sau stricați seringă sau dacă nu se văd gradațiile de pe seringă, folosiți o altă seringă care a fost furnizată în cutia de ambalaj sau adresați-vă farmacistului.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fintepla

Substanța activă este fenfluramina. Fiecare mililitru conține 2,2 mg de fenfluramină (sub formă de 2,5 mg clorhidrat de fenfluramină).

Celelalte ingrediente sunt:

- parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215);
- parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219);
- sucraloză (E 955);
- hidroxietilceluloză (E 1525);
- monofosfat de sodiu (E 339);
- difosfat de sodiu (E 339);
- pulbere cu aromă de cireș:
 - gumă acacia (E 414);
 - glucoză (porumb dulce);
 - benzoat de etil;
 - preparate aromatizante naturale;
 - substanțe aromatizante naturale;
 - substanțe aromatizante;

- maltodextrină (porumb dulce);
- dioxid de sulf (E 220).
- citrat de potasiu (E 332);
- acid citric monohidrat (E 330);
- apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Fintepla și conținutul ambalajului

- Soluția orală de Fintepla este un lichid ușor vâscos, limpede, incolor, cu aromă de cireșe.
- Soluția este ambalată într-un flacon de culoare albă prevăzut cu un capac sigilat, securizat pentru copii.
- Fiecare cutie conține una dintre următoarele variante:
 - flacon care conține 60 ml de soluție orală, un adaptor pentru sticlă, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml;
 - flacon care conține 120 ml de soluție orală, un adaptor pentru sticlă, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml;
 - flacon care conține 250 ml de soluție orală, un adaptor pentru sticlă, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml;
 - flacon care conține 360 ml de soluție orală, un adaptor pentru sticlă, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml.
- Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 44

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

UCB Pharma GmbH

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

Polska

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

Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.