

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fintepla 2,2 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 2,2 mg de fenfluramina (sob a forma de cloridrato de fenfluramina).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Glucose (milho): 0,627 mg/ml

Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de etilo (E 215): 0,23 mg/ml

Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de metilo (E 219): 2,3 mg/ml

Dióxido de enxofre (E 220): 0,000009 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido límpido, incolor, ligeiramente viscoso, com um pH de 5.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Fintepla é indicado no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut como terapêutica adjuvante a outros medicamentos antiepiléticos em doentes com idade igual ou superior a 2 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Fintepla deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento da epilepsia.

Fintepla é prescrito e dispensado de acordo com o programa de acesso controlado de Fintepla (ver secção 4.4).

Posologia

População pediátrica (crianças com idade igual ou superior a 2 anos) e adulta

Quadro 1. Recomendações posológicas para a Síndrome de Dravet

	<u>sem</u> estiripentol	<u>com</u> estiripentol
Dose inicial – primeira semana	0,1 mg/kg tomado duas vezes por dia (0,2 mg/kg/dia)	
Dia 7 – segunda semana*	0,2 mg/kg duas vezes por dia (0,4 mg/kg/dia)	Dose de manutenção 0,2 mg/kg duas vezes por dia (0,4 mg/kg/dia)
Dia 14 – titulação adicional, conforme aplicável*	0,35 mg/kg duas vezes por dia (0,7 mg/kg/dia)	Não aplicável
Dose máxima recomendada	26 mg (13 mg duas vezes por dia i.e. 6,0 ml duas vezes por dia)	17 mg (8,6 mg duas vezes por dia i.e. 4.0 ml duas vezes por dia)

* Para os doentes que estão a tolerar a fenfluramina e requerem uma redução adicional das convulsões. Para os doentes que requerem uma titulação mais rápida, a dose poderá ser aumentada de 4 em 4 dias.

Se a dose calculada for igual ou inferior a 3,0 ml, deve ser utilizada a seringa verde com a inscrição 3 ml.

Se a dose calculada for superior a 3,0 ml, deve ser utilizada a seringa roxa com a inscrição 6 ml.

A dose calculada deve ser arredondada para o valor acima mais próximo na graduação.

Quadro 2. Recomendações posológicas para a Síndrome de Lennox-Gastaut

Dose inicial – primeira semana	0,1 mg/kg tomado duas vezes por dia (0,2 mg/kg/dia)
Dia 7 – segunda semana**	0,2 mg/kg duas vezes por dia (0,4 mg/kg/dia)
Dia 14 – dose de manutenção**	0,35 mg/kg duas vezes por dia (0,7 mg/kg/dia)
Dose máxima recomendada	26 mg (13 mg duas vezes por dia, ou seja, 6,0 ml duas vezes por dia)

**A posologia deve ser aumentada conforme tolerado para a posologia de manutenção recomendada (ou seja, Dia 14).

Se a dose calculada for igual ou inferior a 3,0 ml, deve ser utilizada a seringa verde com a inscrição 3 ml.

Se a dose calculada for superior a 3,0 ml, deve ser utilizada a seringa roxa com a inscrição 6 ml.

A dose calculada deve ser arredondada para o valor acima mais próximo na graduação.

Descontinuação do tratamento

Quando se interrompe o tratamento, a dose deve ser reduzida gradualmente. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deve evitar-se, sempre que possível, a descontinuação abrupta, para minimizar o risco de aumento da frequência das convulsões e de estado epilético.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

De uma forma geral, não se recomenda um ajuste de dose quando Fintepla é administrado a doentes com compromisso renal ligeiro a grave, contudo, poderá considerar-se uma titulação mais lenta. Se forem notificadas reações adversas, poderá ser necessário proceder a uma redução da dose (ver secção 5.2).

Fintepla não foi estudado em doentes com doença renal terminal. Desconhece-se se a fenfluramina ou o seu metabolito ativo, norfenfluramina, é dialisável.

Doentes com compromisso hepático

Não existem dados clínicos disponíveis em indivíduos com compromisso hepático.

Não se recomenda a administração a doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Idosos

Não existem dados sobre a utilização de Fintepla em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Fintepla em crianças com idade inferior a 2 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Fintepla deve ser administrado por via oral.

Fintepla poderá ser tomado com ou sem alimentos.

Fintepla é compatível com os tubos de alimentação gástrica e nasogástrica disponíveis no mercado (ver secção 6.6).

Fintepla contém uma quantidade muito reduzida de hidratos de carbono digeríveis e é compatível com uma dieta cetogénica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença das válvulas cardíacas aórtica ou mitral.

Hipertensão arterial pulmonar.

No período de 14 dias após a administração de inibidores da monoaminoxidase devido a um risco aumentado de síndrome serotoninérgica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença das válvulas cardíacas aórtica ou mitral e hipertensão arterial pulmonar

Por terem sido notificados casos de doença das válvulas cardíacas possivelmente causados pela fenfluramina em doses mais elevadas utilizadas para o tratamento da obesidade em adultos, deve efetuar-se uma monitorização cardíaca por ecocardiograma. Os doentes com doença das válvulas cardíacas ou hipertensão arterial pulmonar foram excluídos dos estudos clínicos controlados da fenfluramina para o tratamento da síndrome de Dravet e da síndrome de Lennox-Gastaut. Não foi observada doença das válvulas cardíacas durante estes estudos.

Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser submetidos a um ecocardiograma para estabelecer uma linha de base antes do tratamento (ver secção 4.3) e excluir qualquer doença das válvulas cardíacas ou hipertensão pulmonar pré-existente.

Deve ser efetuada uma monitorização por ecocardiograma, de 6 em 6 meses durante os primeiros 2 anos, e anualmente nos anos seguintes. Se um ecocardiograma indicar alterações valvulares patológicas, deve ser considerada a realização de um ecocardiograma de seguimento num prazo mais curto para avaliar se a anomalia é persistente. Se forem observadas anomalias patológicas no ecocardiograma, recomenda-se a avaliação da relação benefício-risco da continuação do tratamento com fenfluramina em conjunto com o prescritor, o cuidador e o cardiologista.

Se o tratamento for interrompido devido a doença das válvulas cardíacas aórtica ou mitral, devem ser disponibilizadas medidas adequadas de monitorização e acompanhamento, de acordo com as orientações locais para o tratamento da doença das válvulas cardíacas aórtica ou mitral.

No passado, quando o fármaco foi utilizado em doses mais elevadas no tratamento da obesidade em adultos, foi notificado que a fenfluramina estava associada a hipertensão arterial pulmonar. Não foi observada hipertensão arterial pulmonar no programa de ensaios clínicos, mas devido à baixa incidência desta doença, a experiência dos ensaios clínicos com fenfluramina é inadequada para determinar se a fenfluramina aumenta o risco de hipertensão arterial pulmonar em doentes com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut.

Se os resultados do ecocardiograma sugerirem hipertensão arterial pulmonar, o ecocardiograma deve ser repetido assim que possível e no prazo de 3 meses para confirmar estes resultados. Se se confirmar o resultado do ecocardiograma, sugestivo de um aumento da probabilidade de hipertensão arterial pulmonar definida como «probabilidade intermédia» pelas orientações de 2015 da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e da Sociedade Respiratória Europeia (ERS), isso deverá conduzir a uma avaliação do risco-benefício da continuação do tratamento com Fintepla por parte do prescritor, do cuidador e do cardiologista. Se o resultado do ecocardiograma, após confirmação, indicar uma probabilidade elevada de hipertensão arterial pulmonar, tal como definida nas orientações de 2015 da ESC e ERS, recomenda-se a interrupção do tratamento com fenfluramina.

Diminuição do apetite e perda de peso

A fenfluramina pode causar diminuição do apetite e perda de peso (ver secção 4.8). Pode ocorrer um efeito aditivo na diminuição do apetite quando a fenfluramina é combinada com outros medicamentos antiepiléticos, como, por exemplo, o estiripentol. A diminuição do peso parece estar relacionada com a dose. A maioria dos indivíduos recuperou o peso ao longo do tempo, com a continuação do tratamento. O peso do doente deve ser monitorizado. Deve ser efetuada uma avaliação do risco-benefício antes de iniciar o tratamento com fenfluramina em doentes com história de anorexia nervosa ou bulimia nervosa.

Programa de acesso controlado de Fintepla

Foi criado um programa de acesso controlado para 1) prevenir a utilização fora das indicações aprovadas (off-label) para o controlo do peso em doentes obesos e 2) confirmar que os médicos prescritores foram informados da necessidade de monitorização cardíaca periódica em doentes a tomar Fintepla.

Sonolência

A fenfluramina pode causar sonolência.

Outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool, podem potenciar o efeito de sonolência da fenfluramina (ver secções 4.5 e 4.7).

Comportamento e ideação suicida

Foi notificado comportamento e ideação suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados e controlados por placebo com medicamentos antiepiléticos que não incluiu a fenfluramina demonstrou um pequeno aumento do risco de comportamento e ideação suicida. O mecanismo que explica este risco não é conhecido, e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para a fenfluramina. Os doentes e os cuidadores dos doentes devem ser aconselhados a contactar o médico caso surjam quaisquer sinais de comportamento e ideação suicida.

Síndrome serotoninérgica

Tal como acontece com outros agentes serotoninérgicos, pode ocorrer síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente fatal, com o tratamento com fenfluramina, particularmente com a utilização concomitante de outros agentes serotoninérgicos (incluindo ISRS, ISRSN, antidepressivos tricíclicos ou triptanos); com agentes que diminuam o metabolismo da serotonina, tais como IMAO; ou com antipsicóticos que possam afetar os sistemas serotoninérgicos de neurotransmissores (ver secções 4.3 e 4.5).

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), instabilidade autonómica (p. ex., taquicardia, tensão arterial instável, hipertermia), aberrações neuromusculares (p. ex., hiperreflexia, descoordenação) e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex. náuseas, vômitos, diarreia).

Se o tratamento concomitante com fenfluramina e outros agentes serotoninérgicos que possam afetar os sistemas serotoninérgicos for clinicamente justificado, recomenda-se uma observação cuidadosa do doente, especialmente no início do tratamento e em caso de aumento da dose.

Aumento da frequência das convulsões

Tal como acontece com outros medicamentos antiepiléticos, pode ocorrer um aumento clinicamente relevante da frequência das convulsões durante o tratamento com fenfluramina, o que pode requerer um ajuste na dose de fenfluramina e/ou de medicamentos antiepiléticos concomitantes, ou a descontinuação da fenfluramina, caso a relação risco-benefício seja negativa.

Ciproheptadina

A ciproheptadina é um potente antagonista dos recetores da serotonina, podendo por isso diminuir a eficácia da fenfluramina. Se a ciproheptadina for adicionada ao tratamento com fenfluramina, os doentes devem ser monitorizados relativamente ao agravamento das convulsões. Se o tratamento com fenfluramina for iniciado num doente a tomar ciproheptadina, a eficácia da fenfluramina pode ser reduzida.

Glaucoma

A fenfluramina pode causar midríase e precipitar o glaucoma de ângulo fechado. Descontinuar a terapêutica em doentes com diminuição aguda da acuidade visual. Considerar a descontinuação da terapêutica em caso de dor ocular, se não for possível determinar outra causa.

Efeito dos indutores do CYP1A2 e do CYP2B6

A coadministração com indutores fortes do CYP1A2 ou indutores do CYP2B6 diminuirá as concentrações plasmáticas da fenfluramina, o que poderá reduzir a eficácia da fenfluramina (ver secção 4.5). Se for necessária a coadministração de um indutor forte do CYP1A2 ou do CYP2B6 com

fenfluramina, deverá monitorizar-se o doente relativamente a uma possível redução da eficácia e poderá considerar-se um aumento da dosagem de fenfluramina, desde que não exceda o dobro da dose diária máxima (52 mg/dia) (ver secção 4.2). Se um indutor forte do CYP1A2 ou do CYP2B6 for descontinuado durante o tratamento de manutenção com fenfluramina, deverá ser considerada uma redução gradual da dosagem de fenfluramina até ser atingida a dose administrada antes de se iniciar o indutor (ver secção 4.2).

Efeito dos inibidores do CYP1A2 ou do CYP2D6

O início do tratamento concomitante com um inibidor forte do CYP1A2 ou do CYP2D6 pode resultar numa maior exposição e, portanto, as reações adversas deverão ser monitorizadas, podendo ser necessário reduzir a dosagem em alguns doentes.

A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com fluvoxamina (um inibidor forte do CYP1A2) em estado estacionário (50 mg uma vez por dia) em voluntários saudáveis, aumentou a AUC_{0-t} da fenfluramina numa razão de 2,1 vezes e a C_{max} numa razão de 1,2 vezes, e diminuiu a AUC_{0-t} da norfenfluramina numa razão de 1,3 vezes e a C_{max} numa razão de 1,4 vezes, em comparação com a fenfluramina administrada isoladamente.

A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com paroxetina (um inibidor forte do CYP2D6) em estado estacionário (30 mg uma vez por dia) em voluntários saudáveis, aumentou a AUC_{0-t} da fenfluramina numa razão de 1,8 vezes e a C_{max} numa razão de 1,1 vezes, e diminuiu a AUC_{0-t} da norfenfluramina numa razão de 1,2 vezes e a C_{max} numa razão de 1,3 vezes, em comparação com a fenfluramina administrada isoladamente.

Excipientes

Este medicamento contém sal de sódio do p-hidroxibenzoato de etilo (E 215) e sal de sódio do p-hidroxibenzoato de metilo (E 219), que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Contém também dióxido de enxofre (E 220) que pode causar, raramente, reações alérgicas (hipersensibilidade) graves e broncospasma.

Doentes com problemas raros de malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose diária máxima de 12 ml, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Este medicamento contém glucose que pode ser prejudicial aos dentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas com outros depressores do sistema nervoso central aumentam o risco de agravamento da depressão do sistema nervoso central. Exemplos desses agentes depressores são outros agentes serotoninérgicos (incluindo ISRS, ISRSN, antidepressivos tricíclicos ou triptanos); agentes que prejudicam o metabolismo da serotonina, tais como os IMAO; ou antipsicóticos que possam afetar os sistemas serotoninérgicos de neurotransmissores (ver secções 4.3 e 4.4).

Interações farmacocinéticas

Estudos clínicos

Efeito do estiripentol com clobazam e/ou valproato em estado estacionário sobre a fenfluramina

No estado estacionário, em estudos de fase 3, a coadministração de 0,2 mg/kg de fenfluramina duas vezes por dia (0,4 mg/kg/dia), num máximo de 17 mg/dia, com um regime terapêutico antiepilético padrão de estiripentol com clobazam e/ou valproato, resultou num aumento de 130 % da AUC₀₋₂₄ da fenfluramina e numa diminuição de 60 % da AUC₀₋₂₄ da norfenfluramina, em comparação com 0,35 mg/kg de fenfluramina duas vezes por dia (0,7 mg/kg/dia), num máximo de 26 mg/dia, sem estiripentol (ver secção 4.2).

Efeito do canabidiol em estado estacionário sobre a fenfluramina

A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com doses repetidas de canabidiol aumentou a AUC_{0-INF} da fenfluramina em 59 % e a C_{max} em 10 %, e diminuiu a AUC_{0-INF} da norfenfluramina em 22 % e a C_{max} em 33 %, em comparação com a fenfluramina administrada isoladamente. A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com doses repetidas de canabidiol não afetou a farmacocinética do canabidiol, em comparação com o canabidiol isoladamente. Não é necessário ajuste da dose quando a fenfluramina é coadministrada com canabidiol.

Efeito da rifampicina (um indutor forte do CYP3A e do 2C19 e um indutor moderado do CYP1A2, 2B6, 2C8 e do 2C9), ou dos indutores fortes do CYP1A2 ou do CYP2B6

A rifampicina induz várias enzimas CYP que metabolizam a fenfluramina e a norfenfluramina. A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com rifampicina em estado estacionário (600 mg uma vez por dia) em voluntários saudáveis, diminuiu a AUC_{0-t} da fenfluramina em 58% e a C_{max} em 40%, e diminuiu a AUC_{0-t} da norfenfluramina em 50% e aumentou a C_{max} da norfenfluramina em 13%, em comparação com a fenfluramina administrada isoladamente. Poderá ser necessário um aumento da dose de fenfluramina quando coadministrada com rifampicina ou com um indutor forte do CYP1A2 ou do CYP2B6 (ver secção 4.4).

Efeito dos inibidores do CYP1A2 ou do CYP2D6

A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com fluvoxamina (um inibidor forte do CYP1A2) em estado estacionário (50 mg uma vez por dia) em voluntários saudáveis, aumentou a AUC_{0-t} da fenfluramina numa razão de 2,1 vezes e a C_{max} numa razão de 1,2 vezes, e diminuiu a AUC_{0-t} da norfenfluramina numa razão de 1,3 vezes e a C_{max} numa razão de 1,4 vezes, em comparação com fenfluramina administrada isoladamente.

A coadministração de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina com paroxetina (um inibidor forte do CYP2D6) em estado estacionário (30 mg uma vez por dia) em voluntários saudáveis, aumentou a AUC_{0-t} da fenfluramina numa razão de 1,8 vezes e a C_{max} numa razão de 1,1 vezes, e diminuiu a AUC_{0-t} da norfenfluramina numa razão de 1,2 vezes e a C_{max} numa razão de 1,3 vezes, em comparação com a fenfluramina administrada isoladamente.

Estudos in vitro

Efeito da fenfluramina noutros medicamentos

A coadministração de uma dose única de 0,7 mg/kg de fenfluramina com uma dose única de uma combinação de estiripentol, clobazam e ácido valproico não afetou a farmacocinética do estiripentol, nem a farmacocinética do clobazam nem do seu metabolito N-desmetil, o norclobazam, nem a farmacocinética do ácido valproico, em comparação com combinação de estiripentol, clobazam e ácido valproico administrada isoladamente.

Efeito da fenfluramina em substratos do CYP2D6

Estudos *in vitro* indicam que a fenfluramina pode inibir o CYP2D6. Está descrito que as concentrações de desipramina em estado estacionário aumentam cerca de 2 vezes com a administração concomitante de fenfluramina. A coadministração de fenfluramina com substratos do CYP2D6 pode aumentar as concentrações plasmáticas destes.

Efeito da fenfluramina nos substratos do CYP2B6 e do CYP3A4

Estudos *in vitro* indicam que a fenfluramina pode induzir o CYP2B6 e pode induzir o CYP3A4 intestinal. A coadministração de fenfluramina com substratos do CYP2B6 ou substratos do CYP3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas destes.

Efeito da fenfluramina nos substratos do MATE1

Estudos *in vitro* indicam que a norfenfluramina (metabolito principal e farmacologicamente ativo) pode inibir o MATE1 em concentrações clinicamente relevantes. A coadministração de fenfluramina com substratos de MATE1 pode aumentar as concentrações plasmáticas destes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fenfluramina em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas).

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva na ausência de toxicidade paterna ou materna (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Fintepla durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a fenfluramina/metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de fenfluramina/metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Fintepla tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram observados efeitos da fenfluramina na fertilidade humana até doses clínicas de 104 mg/dia. No entanto, estudos em animais sugerem que Fintepla pode afetar a fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Fintepla sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados porque pode causar sonolência e fadiga. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até terem adquirido experiência suficiente para poderem avaliar se o medicamento afeta negativamente as suas capacidades (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança para a Síndrome de Dravet

As reações adversas notificadas com maior frequência são diminuição do apetite (44,2 %), diarreia (30,8 %), pirexia (25,6 %), fadiga (25,6 %), infeção do trato respiratório superior (20,5 %), letargia (17,5 %), sonolência (15,4 %) e bronquite (11,6 %).

Resumo do perfil de segurança para a Síndrome de Lennox-Gastaut

As reações adversas notificadas com maior frequência são diminuição do apetite (35,6 %), fadiga (18,4 %), sonolência (17,2 %), vômitos (13,5 %) e diarreia (12,6 %).

Tabela de reações adversas

As reações adversas notificadas com a fenfluramina em estudos clínicos controlados por placebo estão listadas nos quadros abaixo por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$) ou frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$).

Quadro 3: Reações adversas para a Síndrome de Dravet

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infecções e infestações	Bronquite Infecção do trato respiratório superior	Infeção auricular
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	
Perturbações do foro psiquiátrico		Comportamento anômalo Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Letargia Sonolência Estado epilético Tremor	
Doenças gastrointestinais	Prisão de ventre Diarreia Vômitos	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da glicose no sangue Anomalias no ecocardiograma (regurgitação residual) Diminuição de peso	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Queda	

Quadro 4: Reações adversas para a Síndrome de Lennox-Gastaut

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infecções e infestações	Infecções do trato respiratório superior	Bronquite Gripe Otite média Pneumonia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Convulsões Estado epilético Letargia Tremor

Doenças gastrointestinais	Diarreia Vômitos	Prisão de ventre Hipersecreção salivar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Nível aumentado de prolactina no sangue Diminuição de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição do apetite e perda de peso

A fenfluramina pode causar diminuição do apetite e perda de peso. Nos ensaios controlados em crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet, 34,4 % dos doentes tratados com fenfluramina apresentaram uma reação adversa de diminuição do apetite, em comparação com 8,3 % dos doentes tratados com placebo, e aproximadamente 18,9 % dos doentes tratados com fenfluramina apresentaram uma diminuição do peso ≥ 7 % em relação ao seu peso inicial, em comparação com 2,4 % dos doentes tratados com placebo. Nos ensaios clínicos controlados em crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut, 35,6 % dos doentes tratados com fenfluramina apresentaram uma reação adversa de diminuição do apetite, em comparação com 10,3 % dos doentes tratados com placebo, e aproximadamente 8,0 % dos doentes tratados com fenfluramina apresentaram uma diminuição do peso ≥ 7 % em relação ao seu peso inicial, em comparação com 0 % dos doentes tratados com placebo. As diminuições no apetite e no peso parecem estar relacionadas com a dose. A maioria dos indivíduos recuperou o peso ao longo do tempo, com a continuação do tratamento com fenfluramina.

Estado epilético e convulsões

Nos ensaios clínicos de fase 3 da síndrome de Dravet, a frequência observada de estado epilético foi de 2,4 % no grupo placebo e de 6,6 % no grupo da fenfluramina combinado. Nos ensaios clínicos de fase 3 da síndrome de Lennox-Gastaut (LG), a frequência observada de estado epilético foi de 1,1 % no grupo do placebo e de 3,4 % no grupo da fenfluramina. Não se verificaram casos de descontinuação do tratamento devido ao estado epilético nos ensaios clínicos de fase 3 da síndrome de Dravet e da síndrome de LG.

Nos ensaios controlados em doentes com síndrome de Dravet, foram reportadas reações adversas de convulsões mais frequentemente em doentes tratados com fenfluramina em comparação com o grupo do placebo com 4,1 % nos doentes tratados com fenfluramina em comparação com 2,3 % dos doentes tratados com placebo. Nos ensaios da síndrome de LG, foram reportadas convulsões com uma frequência semelhante nos doentes tratados com fenfluramina (6,8 %) e nos doentes tratados com placebo (6,9 %). Contudo, as convulsões consideradas como estando relacionadas com o medicamento do estudo foram reportadas com mais frequência nos doentes tratados com fenfluramina do que nos doentes tratados com placebo, 6,3 % dos doentes tratados com fenfluramina em comparação com 1,1 % dos doentes tratados com placebo.

A média de dias do início dos eventos de convulsões no ensaio de fase 3 da síndrome de LG após o início do tratamento foi de 26,3 dias no grupo da fenfluramina 0,2 mg/kg/dia, 31,3 dias no grupo da fenfluramina 0,8 mg/kg/dia e de 31,3 dias no grupo do placebo.

Avaliações ecocardiográficas de segurança da regurgitação valvular

A doença das válvulas cardíacas e a hipertensão arterial pulmonar foram avaliadas nos estudos de extensão abertos controlados por placebo, através de ecocardiografias para 341 doentes com síndrome de Dravet e 263 doentes com síndrome de Lennox-Gastaut. Nenhum doente desenvolveu doença das

válvulas cardíacas ou hipertensão arterial pulmonar nos estudos controlados por placebo ou durante os estudos de extensão abertos com exposição de até 3 anos. Nos estudos em dupla ocultação da síndrome de Dravet, foi notificada regurgitação residual da válvula mitral em 17,9 % dos doentes no grupo tratado com fenfluramina 0,2 mg/kg/dia (n=7/39), 23,3 % no grupo tratado com fenfluramina 0,4 mg/kg/dia (n=10/43), 22,5% no grupo tratado com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia (n=9/40), e em 9,5 % no grupo tratado com placebo (n=8/84). Foi notificada regurgitação ligeira da válvula mitral em 2,3 % dos doentes tratados com fenfluramina 0,4 mg/kg/dia (n=1/43). Foi notificada regurgitação residual da válvula aórtica em 7,9 % dos doentes no grupo tratado com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia (n=3/40). No estudo em dupla ocultação da síndrome de Lennox-Gastaut, foi notificada regurgitação residual da válvula mitral em 14,8 % dos doentes no grupo tratado com fenfluramina 0,2 mg/kg/dia (n=13/89), 17,6 % no grupo tratado com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia (n=15/87), e 22,1% no grupo tratado com placebo (n=19/87). Foi notificada regurgitação ligeira da válvula mitral em 1,1 % dos doentes no grupo tratado com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia (n=1/87). Foi notificada regurgitação residual da válvula aórtica em 5,6 % dos doentes no grupo tratado com fenfluramina 0,2 mg/kg/dia (n=5/89) e 2,3% no grupo tratado com placebo (n=2/87). Um doente com 11 anos de idade no grupo tratado com fenfluramina 0,2 mg/kg/dia apresentou regurgitação ligeira da válvula aórtica. Não foram observadas anomalias na morfologia valvular, e após uma avaliação de diagnóstico através de ecocardiograma transesofágico, a observação foi reduzida para ausente. A regurgitação mitral residual e ligeira e a regurgitação aórtica residual são observações não patológicas, tal como definidas nas Orientações de 2015 da ESC e ERS. Sempre que foi observada regurgitação residual mitral ou aórtica, os resultados foram muitas vezes transitórios.

Letargia, sonolência e fadiga

Nos ensaios controlados em participantes com síndrome de Dravet, foi muito frequentemente notificada letargia, sonolência e fadiga/astenia em 13,9 %, 10,7 % e 15,6 %, respetivamente, nos grupos combinados de tratamento com fenfluramina. No estudo controlado da síndrome de Lennox-Gastaut, foi frequentemente notificada letargia em 4 % dos participantes. A fadiga/astenia e sonolência foram muito frequentemente notificadas, respetivamente, em 18,8 % e 13,6 % dos participantes. A maioria das reações adversas de letargia, sonolência e fadiga/astenia foram notificadas nas primeiras 2 semanas de tratamento com fenfluramina e com gravidade ligeira ou moderada. A descontinuação devido a letargia, sonolência e fadiga/astenia foi rara e, na maioria dos casos, estes eventos adversos foram solucionados ou melhoraram com tratamento contínuo. Nos ensaios controlados da síndrome de Dravet, 0,8 % e 1,6 % dos participantes nos grupos combinados de tratamento com fenfluramina descontinuaram devido a letargia e sonolência, respetivamente. No estudo da síndrome de LG, 1,7 % dos participantes no grupo de tratamento com fenfluramina descontinuaram devido a sonolência.

Doenças gastrointestinais

No ensaio controlado de síndrome de LG de fase 3 em crianças e jovens adultos, diarreia (11,9 %) e vômitos (10,8 %) foram observados mais frequentemente nos grupos combinados de tratamento com fenfluramina do que nos grupos de tratamento com placebo (4,6 % e 5,7 %, respetivamente) durante os períodos de titulação e manutenção de 14 semanas. O tempo médio de início de diarreia nos grupos de tratamento com fenfluramina foi de 25,0 e 26,1 dias nos grupos 0,2 mg/kg/dia e 0,8 mg/kg/dia respetivamente *versus* 46,0 dias no grupo de tratamento com placebo, enquanto que o tempo médio para o início de vômitos nos grupos de tratamento com fenfluramina foi de 29,8 e 29,1 dias nos grupos 0,2 mg/kg/dia e 0,8 mg/kg/dia respetivamente *versus* 42,8 dias no grupo de tratamento com placebo.

No ensaio controlado de síndrome de LG através do ensaio aberto, foram observadas mais frequentemente diarreia e prisão de ventre nos grupos de posologia mais elevada. O tempo médio de início de diarreia foi de 215,7 dias, 95,2 dias e 79,6 dias nos grupos de posologia diária média >0 - <0,4 mg/kg/dia, 0,4 - <0,6 mg/kg/dia e ≥0,6 mg/kg/dia, respetivamente, enquanto que o tempo médio de início de prisão de ventre foi de 113,0 dias, 173,7 dias e 140,1 dias nos grupos de posologia diária média >0 - <0,4 mg/kg/dia, 0,4 - <0,6 mg/kg/dia e ≥0,6 mg/kg/dia, respetivamente.

Todos os eventos reportados de diarreia e prisão de ventre foram de gravidade ligeira ou moderada.

Doenças de infeções e infestações

No ensaio controlado de síndrome de LG de fase 3 em crianças e jovens adultos, foi observada mais frequentemente infecção do trato respiratório superior (7,4 %) nos grupos combinados de tratamento com fenfluramina do que nos grupos de tratamento com placebo (3,4%) durante os períodos de titulação e manutenção de 14 semanas. O tempo médio de início de infecção do trato respiratório superior nos grupos de tratamento com fenfluramina foi de 42,9 dias e 40,8 dias nos grupos de tratamento com 0,2 mg/kg/dia e 0,8 mg/kg/dia, respetivamente, *versus* 46,7 dias no grupo de tratamento com placebo.

Foi notificada uma maior frequência de infeções no braço ativo entre o grupo etário dos 2 aos 6 anos de idade no estudo controlado de síndrome de LG. As incidências combinadas de infeções do trato respiratório superior (incluindo faringite estreptocócica, faringotonsilite, rinite, sinusite e infecção do trato respiratório superior viral) foram mais frequentemente notificadas em 14,2 % dos participantes no grupo de tratamento com fenfluramina. Bronquite (2,3 %), gripe (2,3 %), otite média (1,1 %) e pneumonia (2,3 %) foram frequentemente notificadas. A maior parte destas infeções foi notificada em 2 ou mais participantes no grupo de tratamento com fenfluramina e não foram notificadas no grupo de tratamento com placebo. Na fase aberta do ensaio controlado de síndrome de LG, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, gastroenterite viral e pneumonia foram observadas mais frequentemente nos grupos de posologia mais elevada. O tempo médio de início destes eventos foi de 6,0 – 155,1 dias, 107,1 – 212,5 dias e 155,7 – 320,7 dias nos grupos de posologia diária média >0 - <0,4 mg/kg/dia, 0,4 - <0,6 mg/kg/dia e ≥0,6 mg/kg/dia, respetivamente.

Todos os eventos notificados para nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, gastroenterite viral, foram de gravidade ligeira ou moderada. Foram notificados dois casos de pneumonia grave no grupo de posologia diária média 0,4 - < 0,6 mg/kg/dia durante a parte aberta do ensaio.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram notificados apenas dados limitados sobre os efeitos clínicos e o controlo da sobredosagem com fenfluramina. Foram notificados casos de agitação, sonolência, confusão, rubor, tremores (ou arrepios), febre, sudação, dor abdominal, hiperventilação e pupilas não reativas dilatadas em doses muito mais elevadas de fenfluramina do que as incluídas no programa de ensaios clínicos.

As funções vitais devem ser cuidadosamente monitorizadas e deve ser administrado tratamento de suporte em caso de convulsões, arritmias ou dificuldades respiratórias.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos; Código ATC: N03AX26.

Mecanismo de ação

A fenfluramina é um agente libertador da serotonina, e por isso estimula vários subtipos do recetor 5-HT através da libertação de serotonina. A fenfluramina pode reduzir as convulsões atuando como agonista em recetores específicos da serotonina no cérebro, incluindo os recetores 5-HT1D, 5-HT2A e 5-HT2C, atuando também no receptor sigma-1. Desconhece-se o mecanismo de ação exato da fenfluramina na síndrome de Dravet e na síndrome Lennox-Gastaut.

Eficácia clínica

Síndrome de Dravet

Crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet

A eficácia da fenfluramina em crianças e jovens adultos com síndrome de Dravet foi avaliada em dois estudos aleatorizados, multicêntricos e controlados por placebo.

O Estudo 1 (N=119) foi um estudo de 3 braços, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo que consistiu num período inicial de 6 semanas seguido de um período de ajuste da dose de 2 semanas e um período de manutenção de 12 semanas, perfazendo um total de 14 semanas de tratamento. Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para receber uma de duas doses de fenfluramina (0,7 mg/kg/dia ou 0,2 mg/kg/dia, máximo 26 mg/dia) ou placebo. A idade média (desvio padrão) dos doentes incluídos no Estudo 1 foi de 9,0 (4,7) anos, variando entre 2 e 18 anos. A maioria dos doentes tinha ≥ 6 anos de idade (73,9 %) e a minoria tinha < 6 anos de idade (26,1 %), eram do sexo masculino (53,8 %) e de raça branca (82,4 %). Todos os doentes incluídos no estudo tinham sido tratados com pelo menos um medicamento antiepilético, com ou sem estimulação dos nervos vagais e/ou dieta cetogénica, sem que tivesse sido atingido um controlo adequado. Os doentes estavam a tomar entre um e cinco medicamentos antiepiléticos quando começaram a participar no estudo. Os medicamentos antiepiléticos concomitantes mais frequentemente utilizados (≥ 25 % no total) eram o valproato (59,6 %), o clobazam (58,8 %) e o topiramato (25,2 %). No Estudo 1, a mediana da frequência inicial das crises convulsivas por 28 dias foi de 34,0, 17,5 e 21,2 no grupo placebo, no grupo tratado com 0,2 mg/kg/dia de fenfluramina e no grupo tratado com 0,7 mg/kg/dia de fenfluramina, respetivamente.

O Estudo 2 (anteriormente conhecido como 1504) (N=87) foi um estudo de 2 braços, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo, que consistiu num período inicial de 6 semanas seguido de um período de ajuste da dose de 3 semanas e de um período de manutenção de 12 semanas, perfazendo um total de 15 semanas de tratamento. Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para receber 0,4 mg/kg/dia de fenfluramina (máximo 17 mg/dia) ou placebo adicionado ao seu regime padrão estável de estiripentol (com clobazam e/ou valproato) e possivelmente com outros medicamentos antiepiléticos. A idade média (desvio padrão) dos doentes incluídos no Estudo 2 foi de 9,1 (4,80) anos, num intervalo de 2 a 19 anos. A maioria dos doentes tinha ≥ 6 anos de idade (72,4 %) e a minoria tinha < 6 anos de idade (27,6 %), eram do sexo masculino (57,5 %) e, quando indicado, de raça branca (59,8 %). Todos os indivíduos incluídos no estudo tinham sido tratados com pelo menos um medicamento antiepilético, incluindo o estiripentol, com ou sem estimulação dos nervos vagais e/ou dieta cetogénica, sem que tivesse sido atingido um controlo adequado. A mediana da frequência inicial das crises convulsivas por 28 dias foi de 10,7 e 14,3 no grupo placebo e no grupo tratado com 0,4 mg/kg/dia de fenfluramina, respetivamente.

Quadro 5. Síndrome de Dravet: Resultados do Estudo 1 e Estudo 2 (anteriormente conhecido como 1504) dos parâmetros de avaliação primários e parâmetros de avaliação secundários de eficácia selecionados

		Estudo 1			Estudo 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/dia	Fenfluramina 0,7 mg/kg/dia	Placebo + estiripentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg/dia + estiripentol
Frequência das crises convulsivas	N	39	39	40	44	43
	Início do estudo.	34,0 (3,3,	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
	Mediana (mín., máx.)	147,3)				
Período de manutenção	N	39	39	40	44	42
	No final do período de manutenção.	25,7 (3,6,	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Mediana (mín., máx.)	204,7)				

		Estudo 1			Estudo 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/dia	Fenfluramina 0,7 mg/kg/dia	Placebo + estiripentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg/dia + estiripentol
	Redução da frequência média das crises convulsivas mensais ajustada em função do valor inicial comparativamente ao placebo	-	36,7 % p=0,016	67,3 % p<0,001	-	54,9 % p<0,001
% redução das crises convulsivas Período de manutenção	Número (%) de doentes com ≥50 % de redução nas crises convulsivas mensais - alteração em relação ao valor inicial Dimensão do efeito ¹ Risco relativo	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) DE=33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) DE=62,2 % RR: 7,07	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) DE=45,7 RR: 6,02
	Número (%) de doentes com ≥75 % de redução nas crises convulsivas mensais - alteração em relação ao valor inicial Dimensão do efeito ¹ Risco relativo	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) DE=20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) DE=47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) DE=36,0 % RR: 8,90
	Número (%) de doentes com ≥100 % de redução nas crises convulsivas mensais - alteração em relação ao valor inicial Dimensão do efeito ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) DE=15,4 %	6 (15,0 %) DE=15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) DE=4,8 %
Intervalo de tempo mais longo sem convulsões (mediana) Ajuste da dose + período de manutenção		9,5 dias	15,0 dias p=0,035	25,0 dias p<0,001	13,0 dias	22,0 dias p=0,004

¹ Dimensão do efeito (DE) (diferença de risco) calculada como proporção da substância ativa-placebo; RR: Risco relativo

Adultos

A população com síndrome de Dravet no Estudo 1 e no Estudo 2 era predominantemente constituída por doentes pediátricos, incluindo apenas 7 doentes adultos com 18-19 anos de idade (3,4 %), pelo que se obtiveram dados limitados de eficácia e segurança na população adulta com síndrome de Dravet.

Dados de estudos em regime aberto

Os doentes com síndrome de Dravet que participaram no Estudo 1 e no Estudo 2 tinham a possibilidade de participar num estudo de extensão em regime aberto (Estudo 3). O principal objetivo do estudo aberto foi determinar a eficácia e segurança a longo prazo da fenfluramina em doses de 0,2 a 0,7 mg/kg/dia, pelo que a dose de fenfluramina podia ser ajustada para otimizar o tratamento. Foram notificados dados relativos a 330 doentes que participaram no estudo em regime aberto e que receberam fenfluramina durante até 3 anos (período mediano de tratamento: 631 dias; intervalo: 7-1086). Um total de 23 % dos doentes interrompeu a participação no estudo durante o período de extensão do tratamento em regime aberto, incluindo 15 % devido a falta de eficácia e 1 % devido a eventos adversos.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Crianças e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut

A eficácia da fenfluramina para o tratamento de convulsões associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em doentes dos 2 aos 35 anos de idade foi avaliada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (Estudo 4 Parte 1).

O Estudo 4 Parte 1 comparou uma dose de 0,7 mg/kg/dia (N=87) e uma dose de 0,2 mg/kg/dia (N=89) (até uma dose máxima por dia de 26 mg/kg) de fenfluramina com placebo. Os doentes tinham um diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut e foram controlados de forma inadequada com, pelo menos, um medicamento antiepilético, com ou sem estimulação do nervo vago e/ou dieta cetogénica. O estudo tinha um período inicial de 4 semanas, durante o qual era necessário que os doentes tivessem um mínimo de 8 convulsões com queda enquanto estivessem sob terapia com medicamento antiepilético estável. As convulsões com queda incluíam: convulsões tónico-clónicas generalizadas, tónico-clónicas generalizadas secundárias, tónicas, atónicas ou tónico-atónicas, que foram confirmadas como tendo resultado em quedas. O período inicial foi seguido de aleatorização para um período de titulação de 2 semanas e um período de manutenção subsequente de 12 semanas, em que a dose de fenfluramina permaneceu estável.

No Estudo 4 Parte 1, 99 % dos doentes tomavam entre 1 e 4 medicamentos antiepiléticos concomitantes. Os medicamentos antiepiléticos concomitantes mais frequentemente utilizados (em, pelo menos, 25 % dos doentes) eram o clobazam (45,2 %), a lamotrigina (33,5 %) e o valproato (55,9 %).

O parâmetro de eficácia primário no Estudo 4 Parte 1 foi a alteração percentual desde a situação basal na frequência das convulsões com queda por 28 dias durante as 14 semanas dos períodos de titulação e manutenção combinados (ou seja, período de tratamento) no grupo de tratamento com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia comparativamente com o grupo de tratamento com placebo. Os parâmetros secundários principais incluíram a proporção de doentes que alcançou uma redução ≥ 50 % desde a situação basal na frequência das convulsões com queda por 28 dias para o grupo de tratamento com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia comparativamente com o grupo de tratamento com placebo e a proporção de doentes que alcançou melhoria (melhorou minimamente, muito ou bastante) na Escala *Clinical Global Impression - Improvement* (CGI-I) conforme avaliado pelo Investigador Principal para o grupo de tratamento com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia comparativamente com o grupo de tratamento com placebo.

No Estudo 4 Parte 1, a alteração da percentagem mediana desde a situação basal (redução) na frequência de convulsões com queda por 28 dias foi significativamente superior para o grupo de

tratamento com fenfluramina 0,7 mg/kg/dia comparativamente com o grupo de tratamento com placebo (Quadro 6). Foi observada uma redução nas convulsões com queda no espaço de 2 semanas após iniciar o tratamento com fenfluramina e o efeito permaneceu consistente durante o período de tratamento de 14 semanas.

Entre participantes com ≥ 124 convulsões com queda (*drop seizures*) por 28 dias durante a Situação Basal, a redução na frequência da convulsão com queda foi de -19,98 %, -7,37 %, -11,21 % para participantes no grupo de tratamento com fenfluramina de 0,7 mg/kg/dia, no grupo de 0,2 mg/kg/dia e no grupo de placebo, respetivamente.

Quadro 6 Síndrome de Lennox-Gastaut: resultados dos parâmetros de avaliação selecionados no Estudo 4 Parte 1 (Período de Manutenção)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg/dia (N = 87)
Parâmetro de Avaliação Primário: alteração da percentagem desde a BL na DSF durante M		
Estatísticas Resumidas DSF ^a		
Mediana na BL	53,00	82,00
Mediana durante M	47,33	55,73
Alteração Percentagem Mediana a partir da BL durante M.	-7,28	-27,16
Modelo Não paramétrico ^b		
valor p para comparação com placebo	—	0,0018
Estimativa HL para Diferença Mediana (A-P)		
Estimativa (Std Err)	—	-20 (5,795)
95% IC	—	-31,61; -8,89
Parâmetro de Avaliação Secundário principal: percentagem de doentes com $\geq 50\%$ redução a desde a BL na DSF (50% taxa de respondedores) durante M		
$\geq 50\%$ redução na DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
valor p em comparação com placebo ^c		0,0044
Parâmetro de Avaliação Secundário principal: percentagem de doentes com melhoria^d na Classificação do Investigador CGI-I no fim de M		
Participantes com pontuação 1, 2 ou 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valor p vs placebo ^e		0,0567

ANCOVA = análise de covariância; A-P = grupo ativo-grupo placebo; BL = Situação Basal; CGI-I = Clinical Global Impression - Improvement; IC = intervalo de confiança; DSF = frequência de convulsões com queda por 28 dias; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = erro padrão; T+M = Períodos de titulação e manutenção

- BL, T+M, e alteração de percentagem desde a BL em valores M para a frequência de convulsões por 28 dias são apresentados na escala original.
- Os resultados baseiam-se num modelo ANCOVA não paramétrico com grupo de tratamento (3 níveis) e estratos de peso (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) como fatores, classificação na BL da frequência de convulsões como uma covariável e classificação da alteração de percentagem desde a BL na frequência de convulsões durante o tratamento (M) como resposta.
- Com base num modelo de regressão logística que incluía uma variável de resposta categórica (redução do ponto percentual alcançada, sim ou não), estratos de grupos de pesos (< 37,5 kg, $\geq 37,5$ kg) e Situação Basal DSF como uma covariável.
- Minimamente, muito ou bastante melhor.
- Com base num teste de Cochran-Mantel-Haenszel que compara o tratamento ativo com placebo, após ajustar os estratos de peso.

A redução percentual mediana desde a situação basal na frequência das convulsões crises com queda por 28 dias para a dose mais baixa de fenfluramina (0,2 mg/kg/dia) durante o Período de Manutenção não alcançou significado estatístico comparativamente com o placebo (alteração mediana entre o grupo de doentes 0,2 e placebo em alteração % desde a situação basal durante o Período de Manutenção -11,48 [95 % IC -26,61, 3,31]).

O tipo de convulsões com a maior alteração de percentagem mediana desde a situação basal no grupo da fenfluramina 0,7 mg/kg/dia relativamente ao grupo do placebo foi o das convulsões tónico-clónicas generalizadas (-45,7 % fenfluramina 0,7 mg/kg/dia [n=38] *versus* 3,7 % placebo [n=38]).

Os doentes com síndrome de Lennox-Gastaut que concluíram o Estudo 4 Parte 1 podiam participar na Parte 2, um estudo de extensão aberto, de 52 semanas, de posologia flexível para doentes com síndrome de Lennox-Gastaut que concluíram a Parte 1. O principal objetivo do Estudo 4 Parte 2 era avaliar a segurança a longo prazo e a tolerabilidade da fenfluramina em doses de 0,2 mg/kg/dia a 0,7 mg/kg/dia. Todos os doentes receberam fenfluramina 0,2 mg/kg/dia durante 1 mês e, depois, a dose foi ajustada para otimizar o tratamento.

Entre os 172 participantes com síndrome de LG tratados com Fintepla durante ≥ 12 meses, 46,5% tinham recebido uma dose diária média de 0,4 a $<0,6$ mg/kg/dia, 33,7 % receberam uma dose diária média de $\geq 0,6$ mg/kg/dia, 19,8 % receberam uma dose diária média de >0 a $<0,4$ mg/kg/dia.

Os dados referem-se a 247 doentes que participaram no Estudo 4 Parte 2 e receberam fenfluramina durante uma média de 364 dias (intervalo: 19-542 dias). Um total de 143 participantes concluíram o estudo, 19 participantes continuaram o estudo e 85 participantes abandonaram o estudo. A razão mais comum para a descontinuação foi a falta de eficácia (55 [22,3%]), evento adverso (13 [5,3%]) e descontinuação pelo participante (13 [5,3%]).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Fintepla em um ou mais subgrupos da população pediátrica na síndrome de Dravet (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética

A farmacocinética da fenfluramina e da norfenfluramina foi estudada em indivíduos saudáveis, em doentes pediátricos com síndrome de Dravet e em doentes pediátricos e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut.

Absorção

A fenfluramina tem um tempo máximo de concentração plasmática (T_{max}) num intervalo de 3 a 5 horas em estado estacionário. A biodisponibilidade absoluta da fenfluramina é de aproximadamente 68%-83%. Não houve efeito dos alimentos na farmacocinética da fenfluramina ou norfenfluramina.

Para a fenfluramina, a C_{max} ocorre ~ 3 h após uma dose oral única em voluntários saudáveis e é de 28,6 ng/ml após uma dose de 0,35 mg/kg e 59,3 ng/ml após uma dose de 0,7 mg/kg de fenfluramina. A AUC_{inf} é de 673 ng \times h/ml e 1660 ng \times h/ml após a administração de 0,35 mg/kg e 0,7 mg/kg, respetivamente. Para a norfenfluramina, a C_{max} ocorre ~ 12 h após uma dose oral única em voluntários saudáveis e é de 11,7 ng/ml e 16,1 ng/ml após uma dose de 0,354 mg/kg ou 0,78 mg/kg, respetivamente. A AUC_{inf} é de 798 ng \times h/mL e ~ 800 ng \times h/mL após a administração de 0,35 mg/kg e 0,7 mg/kg, respetivamente. A C_{max} e a AUC_{inf} da fenfluramina parecem ser proporcionais à dose no intervalo de doses entre 0,35 e 0,7 mg/kg em voluntários saudáveis. A C_{max} e a AUC_{inf} da norfenfluramina são inferiores aos valores proporcionais à dose no intervalo de doses entre 0,35 e 0,7 mg/kg em voluntários saudáveis. O aumento da AUC_{inf} foi de 0,5 vezes para a dose de 0,7 mg/kg comparativamente à dose de 0,35 mg/kg. O aumento de C_{max} foi de 0,7 vezes para a dose de 0,7 mg/kg comparativamente à dose de 0,35 mg/kg.

Em doentes pediátricos com síndrome de Dravet, após a administração de uma dose de 0,2 mg/kg/dia de fenfluramina, administrada duas vezes por dia, a exposição no estado estacionário (AUC_{0-24}) é de 371 ng* h/ml para a fenfluramina e de 222 ng* h/ml para a norfenfluramina. Em doentes pediátricos,

após a administração de uma dose de 0,7 mg/kg/dia de fenfluramina, administrada duas vezes por dia num máximo de 26 mg/dia; a AUC_{0-24} no estado estacionário é de 1400 ng* h/ml para a fenfluramina e de 869 ng* h/ml para a norfenfluramina após uma dose de 0,7 mg/kg/dia, administrada duas vezes por dia. A $C_{max,ss}$ foi de 68,6 ng/ml para a fenfluramina e de 37,8 ng/ml para a norfenfluramina. Quando o estiripentol é administrado concomitantemente, a AUC_{0-24} no estado estacionário é de 1030 ng*h/ml para a fenfluramina e de 139 ng*h/ml para a norfenfluramina após uma dose de 0,2 mg/kg/dia, administrada duas vezes por dia; a AUC_{0-24} no estado estacionário é de 3240 ng* h/ml para a fenfluramina e de 364 ng* h/ml para a norfenfluramina após uma dose de 0,35 mg/kg/dia, administrada duas vezes por dia.

Em doentes pediátricos e adultos com síndrome de Lennox-Gastaut que receberam Fintepla 0,7 mg/kg/dia, administrado duas vezes por dia, até uma dose diária total de 26 mg de fenfluramina, a exposição sistémica em estado estacionário (C_{max} e AUC_{0-24h}) da fenfluramina é ligeiramente mais baixa em média, mas não considerada significativamente diferente comparativamente a doentes com síndrome de Dravet.

A semivida plasmática da fenfluramina e da norfenfluramina indica que aproximadamente 94 % do estado estacionário- seria atingido em cerca de 4 dias para a fenfluramina e de 5 dias para a norfenfluramina (4 semividas). Em indivíduos saudáveis, a razão de acumulação da C_{max} é 3,7 vezes para a fenfluramina e 6,4 vezes para a norfenfluramina e a razão de acumulação da AUC_{0-24} é 2,6 vezes para a fenfluramina e 3,7 vezes para a norfenfluramina.

Distribuição

A fenfluramina apresenta uma ligação de 50 % às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* e a ligação é independente das concentrações de fenfluramina. A média geométrica (CV%) do volume de distribuição (V_z/F) da fenfluramina é de 11,9 (16,5 %) l/kg após a administração oral de fenfluramina em indivíduos saudáveis.

Biotransformação

Mais de 75 % da fenfluramina é metabolizada em norfenfluramina antes da eliminação, principalmente pelo CYP1A2, CYP2B6 e CYP2D6. A norfenfluramina é então desaminada e oxidada formando metabolitos inativos. Desconhece-se em que medida estes metabolitos inativos estão presentes no plasma e na urina. Desconhece-se o envolvimento de outras enzimas que não os CYP (por exemplo, UGT) no metabolismo da norfenfluramina, mas os dados da literatura indicam que a norfenfluramina pode sofrer glucoronização significativa.

Transportadores

A fenfluramina e a norfenfluramina não mostraram ser substratos *in vitro* dos seguintes transportadores: glicoproteína P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

Eliminação

A maior parte de uma dose de fenfluramina administrada por via oral (>90 %) é excretada na urina principalmente na forma de metabolito; menos de 5 % é encontrado nas fezes. A média geométrica (CV%) da depuração (CL/F) da fenfluramina é 6,9 l/h (29 %) e a semivida é de 20 horas após a administração oral de fenfluramina em indivíduos saudáveis. A semivida de eliminação da norfenfluramina é ~30 h.

Populações especiais

Polimorfismos genéticos

Não foi observado qualquer impacto do genótipo no CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 na farmacocinética da fenfluramina ou da norfenfluramina.

Compromisso renal

A eliminação renal é a via predominante de eliminação da fenfluramina, com mais de 90% da dose administrada eliminada na urina como substância ativa ou metabolitos. Num estudo que comparou a farmacocinética de uma dose única de 0,35 mg/kg de fenfluramina em indivíduos com compromisso renal grave (determinado pela taxa de filtração glomerular estimada na alteração da dieta na doença renal < 30 ml/min/1,73m²) equiparando com voluntários saudáveis, a C_{max} e a AUC_{0-t} da fenfluramina aumentaram em 20% e 87%, respetivamente, no compromisso renal grave. Estes aumentos da exposição à fenfluramina não são clinicamente significativos. Foram observadas alterações pequenas e insignificantes na AUC_{0-t} e na C_{max} da norfenfluramina em indivíduos com compromisso renal grave. Não se recomenda qualquer ajuste de dose quando Fintepla é administrado a doentes com compromisso renal ligeiro a grave, contudo, poderá considerar-se uma titulação mais lenta. Se forem notificadas reações adversas, poderá ser necessário proceder a uma redução da dose.

Compromisso hepático

Não estão disponíveis estudos sobre o efeito do compromisso hepático na farmacocinética da fenfluramina em adultos ou crianças. Tendo em conta o metabolismo hepático da fenfluramina, as suas concentrações plasmáticas podem ser afetadas em doentes com compromisso hepático significativo. Os indivíduos com compromisso hepático moderado ou grave foram excluídos dos ensaios clínicos de fase 3.

Peso corporal

A depuração do fármaco e a exposição farmacocinética da fenfluramina e da norfenfluramina são consistentes num intervalo alargado de IMC (12,3 a 35 kg/m²).

Sexo

A farmacocinética da fenfluramina e da norfenfluramina foi consistente entre homens e mulheres.

Raça

A avaliação foi limitada pelo pequeno tamanho da amostra de indivíduos não brancos, pelo que não se pode concluir sobre o efeito da raça na farmacocinética. Os polimorfos genéticos das enzimas que metabolizam a fenfluramina são semelhantes entre as diferentes raças, diferindo apenas na frequência. Assim, embora a exposição média possa diferir ligeiramente em função da raça, é expectável que o intervalo de exposição seja semelhante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Num estudo de aleitamento, foi administrada uma dose oral de 1,2 mg/kg de dexfenfluramina radiomarcada a fêmeas de rato, tendo sido recolhidas amostras de plasma e de leite ao longo de 24 horas após a administração da dose. Tanto a dexfenfluramina como a nordexfenfluramina estavam presentes no leite 2 horas após a administração da dose e os níveis foram diminuindo ao longo de 24 horas. Não foi encontrada dexfenfluramina no leite às 24 horas. A nordexfenfluramina ainda estava presente em pequenas quantidades às 24 horas. A razão de radioatividade leite:plasma foi de 9 ± 2 às 2 horas e de 5 ± 1 às 24 horas. Com base na comparação do peso corporal, a dose equivalente para humanos (0,2 mg/kg de dexfenfluramina) é inferior à dose máxima de Fintepla recomendada para humanos.

Reprodução e desenvolvimento

A administração de fenfluramina a fêmeas grávidas de rato e coelho mostrou evidências de toxicidade para o desenvolvimento em doses que estavam associadas a toxicidade materna.

Num estudo de desenvolvimento embríofetal em ratos, observou-se uma diminuição no peso corporal fetal e um aumento na incidência de malformações externas e malformações esqueléticas com a dose elevada e apenas em associação com toxicidade materna. A dose média, que não causou efeitos no feto, foi associada a exposições plasmáticas (AUC) cinco vezes superiores às observadas em humanos com a dose máxima recomendada de Fintepla em humanos.

Os efeitos da fenfluramina num estudo de desenvolvimento embríofetal em coelhos incluíram um aumento das reabsorções, resultando num aumento da perda pós-implantação, que ocorreu em todas as doses, secundária à toxicidade materna da fenfluramina (perda de peso corporal e diminuição do consumo de alimentos). Foram observados sinais clínicos adicionais, como pupilas dilatadas, aumento da frequência respiratória e tremores. Não foram observadas malformações ou alterações externas, viscerais ou esqueléticas relacionadas com a fenfluramina em nenhuma das doses. A dose baixa que resultou em toxicidade materna e perda pós-implantação foi associada a exposições plasmáticas (AUC) inferiores às observadas em humanos com a dose máxima recomendada de Fintepla em humanos.

A fenfluramina e a norfenfluramina atravessaram a placenta em estudos de desenvolvimento embríofetal em ratos e coelhos. A exposição plasmática em fetos de rato foi mais elevada em concentração do que nas mães, ao passo que a exposição plasmática em coelhos foi comparável em concentração nas mães e nos fetos; contudo, desconhecem-se os efeitos em fetos humanos.

Num estudo pré e pós-natal em ratos, a toxicidade materna foi associada a um aumento dos nados-mortos com a dose elevada. A dose média que não teve efeitos adversos nas gerações F₀ e F₁ foi associada a exposições plasmáticas (AUC) cinco vezes superiores às observadas em humanos com a dose máxima recomendada de Fintepla em humanos. Na primeira geração de descendentes, não se verificaram quaisquer efeitos na função reprodutora global.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce em ratos, não se verificou efeito na fertilidade masculina in vivo. Nas fêmeas, observou-se uma redução do índice de fertilidade (definido pela proporção de acasalamentos que resultaram em gravidez) que foi considerada relacionada com os efeitos nas fêmeas. Os efeitos observados foram menos corpos lúteos, significativamente menos locais de implantação e uma maior percentagem de perdas pré e pós-implantação. Ocorreu redução do índice de fertilidade em doses tóxicas para a mãe. A dose baixa na qual não se verificaram efeitos no índice de fertilidade correlacionou-se com a exposição plasmática (AUC) em doses aproximadamente equivalentes à dose máxima recomendada de Fintepla em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de etilo (E 215)
Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de metilo (E 219)
Sucralose (E 955)
Hidroxietilcelulose (E 1525)
Fosfato monossódico (E 339)
Fosfato dissódico (E 339)
Aroma de cereja em pó:
 Acácia (E 414)
 Glucose (milho)
 Benzoato de etilo
 Preparações aromatizantes naturais
 Substâncias aromatizantes naturais
 Substâncias aromatizantes
 Maltodextrina (milho)

Dióxido de enxofre (E 220)
Citrato de potássio (E 332)
Ácido cítrico mono-hidratado (E 330)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura

Este medicamento deve ser utilizado no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Fintepla apresenta-se num frasco branco em polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa inviolável e resistente à abertura por crianças, embalado numa embalagem exterior, com um adaptador para o frasco em polietileno de baixa densidade (PEBD) e seringas orais de polipropileno (PP). A seringa oral incluída na embalagem deve ser utilizada para administrar a dose prescrita.

Apresentações:

Frasco contendo 60 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.

Frasco contendo 120 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.

Frasco contendo 250 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.

Frasco contendo 360 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Inserir o adaptador no frasco:

Quando o frasco é aberto pela primeira vez, o adaptador tem de ser empurrado para dentro do frasco. Lave e seque as mãos.

Retire o adaptador do frasco da embalagem.

Coloque o frasco numa superfície plana e firme.

Abra o frasco.

Segure o frasco com firmeza.

Alinhe o adaptador com a parte de cima aberta do frasco.

Empurre o adaptador para dentro do frasco com a palma da mão.
O adaptador do frasco deve estar nivelado com a parte de cima do frasco.
O adaptador do frasco não deve ser removido após cada utilização.
A tampa do frasco pode ser enroscada no frasco com o adaptador colocado.

Limpar a seringa:

Separe o êmbolo da seringa para lavar cada uma das partes.
Lave a seringa com água limpa e deixe secar ao ar após cada utilização.
Lave a parte interna da seringa e o êmbolo.
A seringa e o êmbolo podem ser lavados na máquina de lavar louça.
Para limpar a seringa, pode puxar água limpa para dentro da seringa e empurrar para fora com o êmbolo, repetindo várias vezes.
A seringa e o êmbolo devem estar completamente secos antes da utilização seguinte.

Tubos para alimentação

Fintepla solução oral é compatível com a maioria dos tubos de alimentação entéricos.
Para lavar o tubo de alimentação, encha a seringa utilizada para a administração da dose com água e lave o tubo. Repita 3 vezes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 18 de dezembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Fintepla em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e o formato

dos materiais educacionais e do programa de acesso controlado (PAC), incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa,

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro em que Fintepla é comercializado, é implementado um **PAC** para evitar a utilização fora das indicações aprovadas (off-label) para a gestão do peso em doentes obesos, uma vez que se sabe que a relação benefício-risco nesta população é negativa.

Além disso, o PAC deve ser implementado para confirmar que os médicos prescritores foram informados da necessidade de monitorização cardíaca periódica em doentes a tomar Fintepla devido ao potencial risco de doença das válvulas cardíacas e hipertensão arterial pulmonar.

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro em que Fintepla é comercializado, todos os profissionais de saúde que potencialmente prescreverão o medicamento estão cientes do PAC e que recebem o conjunto de materiais educacionais que inclui:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Guia para os profissionais de saúde

O material educacional destinado aos profissionais de saúde (**Guia para os profissionais de saúde**) deve conter informações sobre os seguintes riscos:

- Doença das válvulas cardíacas (DVC)
- Hipertensão arterial pulmonar (HAP)
- Utilização off-label para a gestão do peso

O Guia para os profissionais de saúde deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Breve informação sobre os antecedentes históricos da fenfluramina e da sua retirada do mercado devido aos riscos de DVC e HAP.
- Ênfase em que a indicação atualmente aprovada tem de ser rigorosamente respeitada e que o acesso é, por conseguinte, controlado, assegurando que os médicos estão devidamente informados antes da prescrição.
- Informação para os médicos sobre as condições do Programa de Acesso Controlado de Fintepla (acordadas a nível nacional).
- Instruções sobre deteção, monitorização e/ou gestão adequada da DVC e HAP associadas à fenfluramina.
- Aconselhamento para incentivar os doentes/cuidadores a inscreverem-se na base de dados de registo da fenfluramina para recolher dados de segurança a longo prazo.

O material educacional para doentes e/ou cuidadores deve conter informações sobre os seguintes riscos:

- Doença das válvulas cardíacas (DVC)
- Hipertensão arterial pulmonar (HAP)

O **Guia do doente/cuidador** deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Informação sobre a importância da monitorização cardíaca periódica (ecocardiograma)
- Educação sobre a deteção e gestão adequada da DVC e HAP associadas à fenfluramina.
- Incentivo à participação na base de dados de registo da fenfluramina para recolher dados de segurança a longo prazo.

- **Obrigaçãõ de concretizar as medidas pós-autorizaçãõ**

O Titular da Autorizaçãõ de Introduçãõ no Mercado deverã completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descriçãõ	Data-limite
Registo da segurança a longo prazo de Fintepla O titular da AIM deve implementar um registo observacional para fornecer dados sobre a segurança a longo prazo da fenfluramina na prãtica clĩnica de rotina, com especial incidẽncia na caracterizaçãõ e quantificaçãõ dos riscos potenciais importantes de DVC e HAP (objetivo primãrio) e atraso no crescimento (objetivo secundãrio). Alẽm disso, os dados sobre a frequẽncia da monitorizaçãõ ecocardiogrãfica contribuirãõ para avaliar a eficãcia das medidas de minimizaçãõ do risco.	Relatãrio final: T1 2034

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fintepla 2,2 mg/ml solução oral
fenfluramina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 2,2 mg de fenfluramina (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
E 215, E 219
Aroma de cereja (glucose, E 220)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

Frasco de 60 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 120 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 250 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 360 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Utilizar no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco.

Data da primeira abertura do frasco: __ / __ / ____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/001 60 ml solução oral
EU/0/00/000/002 120 ml solução oral
EU/0/00/000/003 250 ml solução oral
EU/0/00/000/004 360 ml solução oral

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fintepla

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fintepla 2,2 mg/ml solução oral
fenfluramina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 2,2 mg de fenfluramina (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
E 215, E 219
Aroma de cereja (glucose, E 220)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

Frasco de 60 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 120 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 250 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml
Frasco de 360 ml, adaptador do frasco, duas seringas orais de 3 ml e duas seringas orais de 6 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Utilizar no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco.

Data da primeira abertura do frasco: __ / __ / ____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/001 60 ml solução oral
EU/0/00/000/002 120 ml solução oral
EU/0/00/000/003 250 ml solução oral
EU/0/00/000/004 360 ml solução oral

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Fintepla

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Fintepla 2,2 mg/ml solução oral fenfluramina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha ou que a sua criança tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar, ou a sua criança começar a tomar, este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver, ou a sua criança tiver, quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Fintepla e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Fintepla
3. Como tomar Fintepla
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Fintepla
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Fintepla e para que é utilizado

Fintepla contém a substância ativa fenfluramina.

Fintepla é utilizado no tratamento de convulsões (ataques epiléticos) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos com um tipo de epilepsia denominado síndrome de Dravet ou um outro tipo denominado síndrome de Lennox-Gastaut. O medicamento pode ajudar a reduzir o número e a gravidade das convulsões.

A forma como Fintepla funciona não é totalmente conhecida. No entanto, pensa-se que funciona aumentando a atividade cerebral de uma substância natural chamada serotonina e o recetor sigma 1, o que pode reduzir as convulsões.

2. O que precisa de saber antes de tomar, ou de a sua criança tomar, Fintepla

Não tome Fintepla

- se tem, ou a sua criança tem, alergia à fenfluramina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem, ou a sua criança tem, um problema cardíaco como «doença das válvulas cardíacas» ou «hipertensão arterial pulmonar» (pressão alta nas artérias pulmonares)
- se tomou, ou a sua criança tomou, medicamentos chamados inibidores da monoaminoxidase nas últimas 2 semanas.

Não tome Fintepla se qualquer uma das situações acima indicadas se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Fintepla.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Fintepla se:

- tem, ou a sua criança tem, glaucoma
- tiver tido, ou a sua criança tiver tido, pensamentos sobre agredir-se a si próprio ou suicidar-se
- se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, um medicamento denominado ciproheptadina, que é utilizado para tratar alergias ou para melhorar o apetite.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si ou à sua criança (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Fintepla.

Testes e avaliações

Antes de começar a tomar Fintepla, ou de a sua criança começar a tomar, o seu médico deve fazer-lhe um exame ao coração chamado ecocardiograma. O médico irá verificar se as válvulas do coração funcionam corretamente e se a pressão na artéria entre o coração e os pulmões não é demasiado alta. Depois de ter começado a tomar Fintepla, ou de a sua criança ter começado a tomar, fará um ecocardiograma a cada 6 meses durante os primeiros 2 anos e, em seguida, uma vez por ano. Se o tratamento com Fintepla for interrompido, terá de fazer, ou a sua criança terá de fazer, um ecocardiograma 6 meses após a última dose.

O médico também deve verificar o seu peso antes e durante o tratamento, uma vez que Fintepla pode causar perda de peso.

«Síndrome serotoninérgica»

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Fintepla se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, medicamentos que possam aumentar os níveis de serotonina no seu cérebro. Isto porque tomar estes medicamentos e Fintepla pode causar síndrome serotoninérgica, uma situação que põe a vida em perigo. Os medicamentos que podem aumentar os níveis de serotonina incluem:

- «triptanos» (como o sumatriptano) – utilizados para a enxaqueca
- medicamentos IMAO – utilizados para a depressão
- medicamentos ISRS ou ISRSN – utilizados para a depressão e ansiedade.

Tenha atenção aos sinais da síndrome serotoninérgica, que incluem:

- estado de agitação, ver coisas que não existem (alucinações) ou desmaiar
- problemas cardíacos e da circulação sanguínea, tais como batimento cardíaco rápido, tensão arterial a subir e a descer, temperatura corporal elevada, suores
- contrações musculares e descoordenação
- sensação de enjoo ou diarreia.

Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados.

Outros medicamentos e Fintepla

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de Fintepla poder afetar a forma como outros medicamentos funcionam. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como Fintepla funciona.

Fintepla pode causar sonolência, a si ou à sua criança. Pode causar ainda mais sonolência se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, outros medicamentos, como antidepressivos, ou se ingerir álcool ao mesmo tempo que Fintepla.

Informe o seu médico ou farmacêutico em especial se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou possa vir a tomar:

- estiripentol, um medicamento para a epilepsia, uma vez que a dose de Fintepla pode ter de ser reduzida
- «triptanos», IMAO, ISRS ou ISRSN – ver acima «Síndrome serotoninérgica»

- carbamazepina, primidona, rifampicina, fenobarbital e outros barbitúricos, fenitoína e efavirenz, uma vez que a dose de Fintepla pode ter de ser aumentada.

Fale também com o seu médico ou farmacêutico se fumar, ou o(a) seu(sua) filho(a) fumar, uma vez que a dose de Fintepla pode ter de ser aumentada.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, ou a sua filha está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida, ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Fale com o seu médico sobre a condução e a utilização de máquinas, ou se praticar, ou a sua criança praticar atividades como ciclismo ou outros desportos, porque podem sentir sonolência depois de tomar este medicamento.

Fintepla contém sal de sódio do p-hidroxibenzoato de etilo (E 215) e sal de sódio do p-hidroxibenzoato de metilo (E 219)

Estes componentes podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Fintepla contém dióxido de enxofre (E 220)

Este componente pode causar, raramente, reações de hipersensibilidade e broncospasmo.

Fintepla contém glucose

Este componente pode ser prejudicial aos dentes.

Se o seu médico lhe tiver dito que é intolerante a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Fintepla contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 12 ml, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Fintepla

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Que dose deve tomar

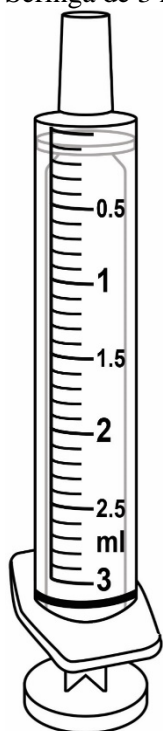
- Ser-lhe-á dito quantos ml deve tomar para cada dose.
- Tome o medicamento duas vezes por dia.
- O médico iniciará o seu tratamento, ou o tratamento da sua criança, com uma dose baixa. Esta dose pode ser aumentada gradualmente, dependendo da forma como o medicamento funciona e do seu efeito, em si ou na sua criança.
- A quantidade máxima que pode tomar é 6 ml duas vezes por dia.
- Se estiver a tomar estiripentol, a quantidade máxima que pode tomar é 4 ml duas vezes por dia.
- Não tome mais do que a dose prescrita porque pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tomar este medicamento

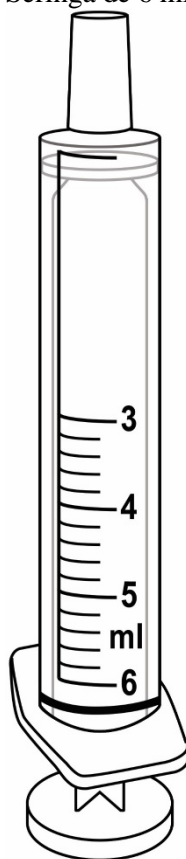
- Tome este medicamento pela boca.
- Tome o medicamento com alimentos ou entre as refeições.
- Fintepla solução oral é compatível com uma dieta cetogénica.
- O medicamento é um líquido. Utilize as seringas de administração oral fornecidas para medir a dose, tal como é explicado em seguida.
- Utilize a seringa verde de 3 ml para doses até 3,0 ml.
- Utilize a seringa roxa de 6 ml para doses entre 3,2 ml e 6,0 ml.
- Fintepla solução oral é compatível com a maioria dos tubos de alimentação entéricos.

- Para lavar o tubo de alimentação, encha a seringa utilizada para a administração da dose com água e lave o tubo. Repita 3 vezes.

Seringa de 3 ml – verde



Seringa de 6 ml – roxa





Escreva na embalagem a data em que abriu o frasco pela primeira vez.

Tem de colocar o adaptador no frasco da primeira vez que o abrir. As instruções seguintes indicam como deve colocar o adaptador.

Inserir o adaptador no frasco:

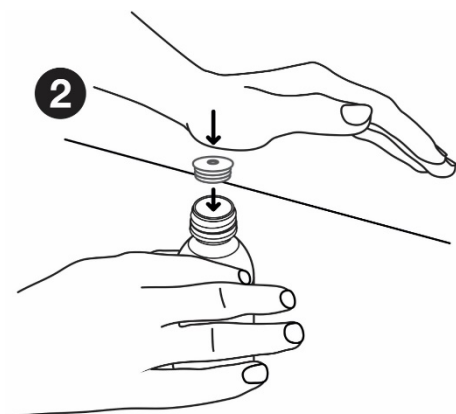
Quando o frasco é aberto pela primeira vez, o adaptador tem de ser empurrado para dentro do frasco.

Lave e seque as mãos.

Retire o adaptador do frasco da respetiva embalagem.

Coloque o frasco numa superfície plana e firme.

Abra o frasco.



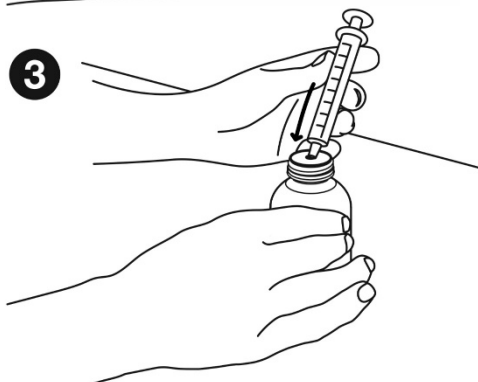
Segure o frasco com firmeza.

Alinhe o adaptador do frasco com a parte de cima aberta do frasco.

Empurre o adaptador para dentro do frasco com a palma da mão até que o adaptador esteja ao nível da parte de cima do frasco.

Deixe o adaptador no frasco depois de utilizar o medicamento.

Enrosque a tampa no frasco deixando o adaptador colocado.

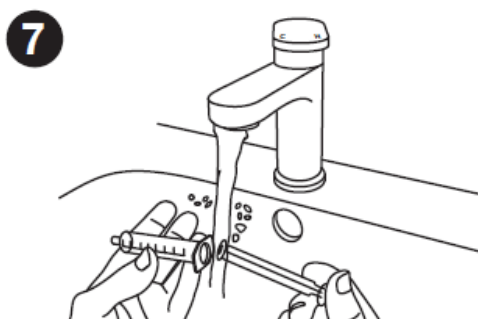
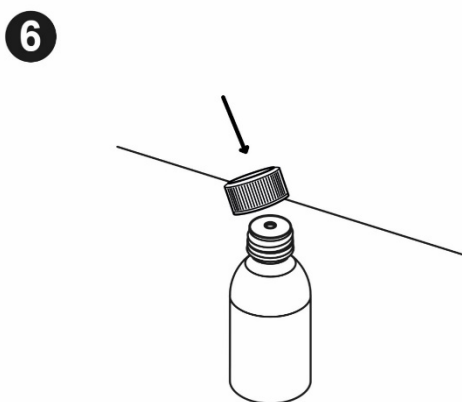
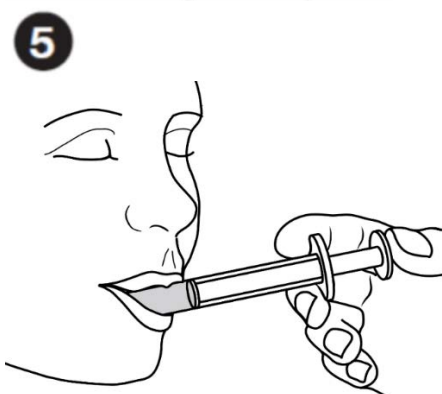
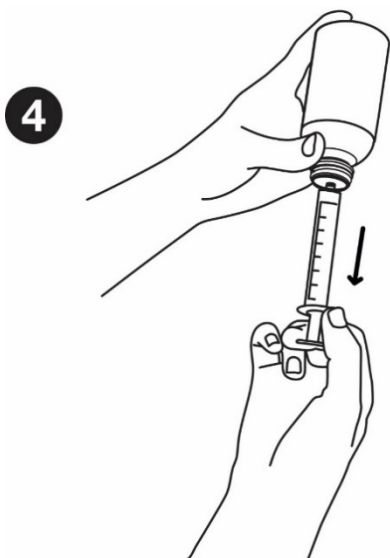


Tomar o medicamento:

Antes de medir a dose, certifique-se de que o êmbolo está totalmente para dentro da seringa oral.

Segure firmemente o frasco do medicamento numa superfície firme e plana.

Empurre a ponta da seringa para dentro do adaptador do frasco até não conseguir empurrar mais.



Segure o frasco e a seringa juntos e vire-os ao contrário.
Puxe lentamente o êmbolo para retirar a dose correta.
Segure o frasco e a seringa juntos e vire-os novamente.
Segurando o frasco com firmeza, retire cuidadosamente a seringa do adaptador do frasco.

Coloque a ponta da seringa no interior da boca do doente, junto à bochecha.
Empurre suavemente o êmbolo até que este esteja completamente para baixo. Irá ficar um pequeno volume de líquido na ponta da seringa. Isso é normal.
Não esguiche o medicamento para a garganta, pois isso pode causar asfixia.

Volte a colocar a tampa no frasco e rode até parar.
Deixe sempre o adaptador colocado no frasco.

Limpar a seringa:

Lave a seringa com água limpa e deixe secar ao ar após cada utilização.
Lave a parte interna da seringa e o êmbolo.
Para limpar a seringa, pode puxar água limpa para dentro da seringa e empurrar para fora com o êmbolo, repetindo várias vezes.
Pode separar o êmbolo da seringa para lavar cada uma das partes.
Pode lavar a seringa e o êmbolo na máquina de lavar louça.
A seringa e o êmbolo devem estar completamente secos antes da utilização seguinte.

Se tomar, ou a sua criança tomar, mais Fintepla do que deveria

Fale com um médico ou vá imediatamente ao hospital. Leve o frasco do medicamento consigo. Podem ocorrer os seguintes efeitos: agitação, sonolência ou confusão, rubor ou calor, calafrios e suores.

Caso se tenha esquecido, ou a sua criança se tenha esquecido, de tomar Fintepla

- Tome o medicamento assim que se lembrar. No entanto, se for quase hora de tomar a dose seguinte, não tome a dose em falta.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar ou a sua criança parar de tomar Fintepla

Não deixe de tomar Fintepla sem falar com o seu médico. Se o seu médico decidir parar este medicamento, irá pedir-lhe, a si ou à sua criança, que baixem lentamente a quantidade que tomam todos os dias. A diminuição gradual da dose reduz o risco de ter convulsões e estado epilético. Seis meses após a sua última dose de Fintepla, ou da sua criança, será necessário realizar um ecocardiograma.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Síndrome de Dravet

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- quedas
- diarreia
- vômitos
- perda de peso
- prisão de ventre
- perda de apetite
- temperatura elevada
- níveis baixos de açúcar no sangue
- anomalias no ecocardiograma
- sensação de cansaço, sonolência ou fraqueza
- infecção torácica e bronquite
- tremor nas mãos, nos braços ou nas pernas
- convulsões prolongadas (estado epilético)

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- irritabilidade
- infecção auricular
- comportamento anómalo

Síndrome de Lennox-Gastaut

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diarreia
- vômitos
- infecção torácica
- sensação de cansaço, sonolência ou fraqueza
- perda de apetite

Frequentes: podem afetar 1 em cada 10 pessoas

- prisão de ventre

- hipersecreção salivar
- bronquite
- gripe
- otite média
- pneumonia
- queda
- perda de peso
- convulsões
- convulsões prolongadas (estado epilético)
- letargia
- tremor nas mãos, nos braços ou nas pernas
- Nível aumentado de prolactina no sangue

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Fintepla

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não refrigerar ou congelar.
- Utilizar no prazo de 3 meses após a primeira abertura do frasco.
- Lavar a seringa após cada utilização.
- Se perder ou danificar uma seringa, ou se não conseguir ler as marcações da dose numa seringa, utilize outra das seringas fornecidas na embalagem, ou fale com o seu farmacêutico.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Fintepla

A substância ativa é a fenfluramina. Cada ml contém 2,2 mg de fenfluramina.

Os outros componentes são:

- Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de etilo (E 215)
- Sal de sódio do p-hidroxibenzoato de metilo (E 219)
- Sucralose (E 955)
- Hidroxietilcelulose (E 1525)
- Fosfato monossódico (E 339)
- Fosfato dissódico (E 339)
- Aroma de cereja em pó:
 - Acácia (E 414)
 - Glucose (milho)
 - Benzoato de etilo
 - Preparações aromatizantes naturais

- Substâncias aromatizantes naturais
- Substâncias aromatizantes
- Maltodextrina (milho)
- Dióxido de enxofre (E 220)
- Citrato de potássio (E 332)
- Ácido cítrico mono-hidratado (E 330)
- Água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Fintepla e conteúdo da embalagem

- Fintepla solução oral é fornecido na forma de líquido límpido, incolor, ligeiramente viscoso e com sabor a cereja.
- A solução está disponível num frasco branco com uma tampa inviolável e resistente à abertura por crianças.
- Cada embalagem contém:
 - Frasco contendo 60 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.
 - Frasco contendo 120 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.
 - Frasco contendo 250 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.
 - Frasco contendo 360 ml de solução oral, um adaptador para o frasco, duas seringas orais de 3 ml com graduações de 0,1 ml e duas seringas de 6 ml com graduações de 0,2 ml.
- É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Norge

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.