

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina (come 2,5 mg di fenfluramina cloridrato).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Glucosio (mais): 0,627 mg/mL

Sodio etil-p-idrossibenzoato (E 215): 0,23 mg/mL

Sodio metil-p-idrossibenzoato (E 219): 2,3 mg/mL

Anidride solforosa (E 220): 0,000009 mg/mL

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido, incolore, leggermente viscoso, con un pH pari a 5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fintepla è indicato per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet e alla sindrome di Lennox-Gastaut come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici in pazienti di età pari o superiore ai 2 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Fintepla deve essere iniziato e controllato da medici esperti nel trattamento dell'epilessia.

Fintepla è prescritto e distribuito secondo il relativo programma di accesso controllato (vedere paragrafo 4.4).

## Posologia

Bambini di età pari o superiore ai 2 anni e adulti

**Tabella 1: Raccomandazioni posologiche per la sindrome di Dravet (*Dravet Syndrome*, DS) e sindrome di Lennox-Gastaut (*Lennox-Gastaut Syndrome*, LGS)**

	<u>Senza stiripentolo concomitante*</u>		<u>Con stiripentolo concomitante</u> (solo pazienti con DS)	
	<b>Dosaggio in base al peso<sup>++</sup></b>	<b>Dose giornaliera massima raccomandata</b>	<b>Dosaggio in base al peso<sup>++</sup></b>	<b>Dose giornaliera massima raccomandata</b>
Giorno 0 (Dose iniziale) <sup>+</sup>	0,1 mg/kg da assumere due volte al giorno		0,1 mg/kg da assumere due volte al giorno	
Giorno 7	0,2 mg/kg due volte al giorno	26 mg (13 mg due volte al giorno, ovvero 6,0 mL due volte al giorno)	Dose di mantenimento 0,2 mg/kg due volte al giorno	17 mg (8,6 mg due volte al giorno, ovvero 4,0 mL due volte al giorno)
Giorno 14**	0,35 mg/kg due volte al giorno		Non applicabile	

\* Per i pazienti non in trattamento concomitante con stiripentolo che richiedono una titolazione più rapida, la dose può essere aumentata ogni 4 giorni.

<sup>+</sup>Per i pazienti con sindrome di Dravet, il dosaggio può essere aumentato in base alla risposta clinica fino alla dose massima raccomandata, secondo necessità.

<sup>\*\*</sup>Per i pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut, il dosaggio deve essere aumentato in base alla tolleranza fino alla dose di mantenimento raccomandata (ovvero al Giorno 14)

<sup>++</sup>Per calcolare il volume di dosaggio fino alla dose massima raccomandata, è necessario utilizzare la formula:

peso (kg) x dosaggio per unità di peso (mg/kg) ÷ 2,2 mg/mL = mL di dose da assumere **due volte al giorno**

La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduato più vicino.

Se la dose calcolata è pari o inferiore a 3 mL, deve essere utilizzata la siringa da 3 mL con la stampa verde.

Se la dose calcolata è superiore a 3 mL, deve essere utilizzata la siringa da 6 mL con la stampa porpora.

La tabella seguente deve essere utilizzata solo come controllo del volume di dosaggio calcolato. La tabella 2 **non sostituisce** l'obbligo di calcolare il volume di dosaggio specifico.

**Tabella 2: intervallo dei volumi di dosaggio in mL per il controllo del calcolo**

Categoria di peso	<b>Dosaggio senza STP concomitante*</b>			<b>Dosaggio con STP concomitante**</b>	
	<b>Dose iniziale</b>	<b>Giorno 7-13</b>	<b>Dal Giorno 14 in avanti</b>	<b>Dose iniziale</b>	<b>Dal Giorno 7 in avanti</b>
	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno	0,35 mg/kg due volte al giorno	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno
3-5 kg	0,2-0,3 mL	0,3-0,5 mL	0,5-0,8 mL	0,2-0,3 mL	0,3-0,5 mL
5-7 kg	0,3-0,4 mL	0,5-0,7 mL	0,8-1,2 mL	0,3-0,4 mL	0,5-0,7 mL
7-10 kg	0,4-0,5 mL	0,7-1 mL	1,2-1,6 mL	0,4-0,5 mL	0,7-1 mL
10-15 kg	0,5-0,7 mL	1-1,4 mL	1,6-2,4 mL	0,5-0,7 mL	1-1,4 mL

	<b>Dosaggio senza STP concomitante*</b>			<b>Dosaggio con STP concomitante**</b>	
<b>Categoria di peso</b>	<b>Dose iniziale</b>	<b>Giorno 7-13</b>	<b>Dal Giorno 14 in avanti</b>	<b>Dose iniziale</b>	<b>Dal Giorno 7 in avanti</b>
	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno	0,35 mg/kg due volte al giorno	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno
15-20 kg	0,7-1 mL	1,4-1,9 mL	2,4-3,2 mL	0,7-1 mL	1,4-1,9 mL
20-30 kg	1-1,4 mL	1,9-2,8 mL	3,2-4,8 mL	1-1,4 mL	1,9-2,8 mL
30-38 kg	1,4-1,8 mL	2,8-3,5 mL	4,8-6 mL (dose massima)	1,4-1,8 mL	2,8-3,5 mL
38-43 kg	1,8-2 mL	3,5-4 mL	6 mL (dose massima)	1,8-2 mL	3,5-4 mL (dose massima)
43-55 kg	2-2,5 mL	4-5 mL	6 mL (dose massima)	2-2,5 mL	4 mL (dose massima)
55-65 kg	2,5-3 mL	5-6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	2,5-3 mL	4 mL (dose massima)
65-86 kg	3-4 mL	6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	3-4 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)
86-130 kg	4-6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)

\*Senza STP concomitante: la dose massima di 13 mg due volte al giorno corrisponde a 6 mL due volte al giorno.

\*\*Con STP concomitante: la dose massima di 8,6 mg due volte al giorno corrisponde a 4 mL due volte al giorno.

#### *Interruzione del trattamento*

Quando si interrompe il trattamento, la dose deve essere diminuita gradualmente. Deve essere evitata una brusca interruzione, ove possibile, per ridurre al minimo il rischio di un aumento della frequenza delle crisi e dello stato epilettico. Deve essere effettuato un ecocardiogramma finale 3-6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con fenfluramina.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Generalmente, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose quando Fintepla è somministrato a pazienti con compromissione renale da lieve a severa, tuttavia, può essere presa in considerazione una titolazione più graduale. Se si manifestano reazioni avverse, può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Fintepla non è stato studiato in pazienti con malattia renale in stadio terminale. Non è noto se fenfluramina o il suo metabolita attivo, norfenfluramina, sia dializzabile.

Non sono disponibili dati clinici specifici sull'uso di Fintepla con stiripentolo in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Fintepla non è quindi raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione della funzionalità renale trattati con stiripentolo.

##### *Compromissione epatica*

Generalmente, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose quando Fintepla è somministrato senza stiripentolo concomitante a pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Classe Child-Pugh A e B).

Nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) che non ricevono stiripentolo concomitante, il massimo dosaggio per questi pazienti è 0,2 mg/kg due volte al giorno, e la dose massima giornaliera totale è 17 mg.

I dati clinici sull'uso di Fintepla con stiripentolo in pazienti con lieve compromissione della funzionalità epatica sono limitati (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione epatica può essere presa in considerazione una titolazione più graduale. Se si manifestano reazioni avverse, può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Fintepla con stiripentolo in pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata e severa. Fintepla non è quindi raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione epatica moderata e severa trattati con stiripentolo.

#### *Anziani*

Non vi sono dati relativi all'uso di Fintepla nei pazienti anziani.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Fintepla nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Fintepla deve essere somministrato per via orale.

Fintepla può essere assunto con o senza cibo.

Fintepla è compatibile con i sondini gastrici e nasogastrici per l'alimentazione disponibili sul mercato (vedere paragrafo 6.6).

Fintepla contiene una quantità molto limitata di carboidrati digeribili ed è compatibile con una dieta chetogenica.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cardiopatia valvolare aortica o mitralica.

Ipertensione arteriosa polmonare.

Entro 14 giorni dalla somministrazione di inibitori della monoamminoossidasi a causa di un aumento del rischio di sindrome da serotonina.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Cardiopatia valvolare aortica o mitralica e ipertensione arteriosa polmonare

Per i casi segnalati di cardiopatia valvolare e ipertensione arteriosa polmonare probabilmente indotte da fenfluramina a dosi più elevate, utilizzata per il trattamento dell'obesità in età adulta, è necessario eseguire un monitoraggio cardiaco mediante ecocardiografia. I pazienti con cardiopatia valvolare o ipertensione arteriosa polmonare sono stati esclusi dagli studi clinici controllati di fenfluramina per il trattamento della sindrome di Dravet e della sindrome di Lennox-Gastaut. Durante questi studi, non sono state osservate né ipertensione arteriosa polmonare, né cardiopatia valvolare. Tuttavia, i dati post-marketing mostrano che possono verificarsi anche con le dosi utilizzate per trattare la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono sottoporsi a un ecocardiogramma per stabilire un valore basale (vedere paragrafo 4.3) ed escludere qualsiasi cardiopatia valvolare o ipertensione polmonare preesistente.

Il monitoraggio mediante ecocardiogramma deve essere effettuato ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno. Dopo l'interruzione del trattamento per qualsiasi motivo, deve essere effettuato un ecocardiogramma finale 3-6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con fenfluramina.

Qualora un ecocardiogramma indichi variazioni valvolari patologiche, deve essere preso in considerazione un ecocardiogramma di follow-up in un lasso di tempo anticipato per valutare se l'anomalia è persistente. Qualora si osservino anomalie patologiche sull'ecocardiogramma, si

raccomanda di valutare il beneficio, rispetto al rischio, di continuare il trattamento a base di fenfluramina con il medico prescrittore, con chi assiste il paziente e con il cardiologo.

Nel caso in cui il trattamento sia interrotto a causa di una cardiopatia valvolare aortica o mitralica, è necessario fornire un monitoraggio e un follow-up adeguati in conformità alle linee guida locali per il trattamento della cardiopatia valvolare aortica o mitralica.

Qualora i risultati dell'ecocardiogramma suggerissero un'ipertensione arteriosa polmonare, è necessario eseguire un ecocardiogramma ripetuto il prima possibile e non oltre 3 mesi, a conferma di tali risultati. Se il risultato dell'ecocardiogramma è confermato come indicativo di un aumento della probabilità di ipertensione arteriosa polmonare, definita "probabilità intermedia" secondo le linee guida della Società europea di cardiologia (ESC) e della Società europea di pneumologia (ERS), ciò dovrebbe portare a una valutazione del beneficio/rischio di una prosecuzione di Fintepla da parte del medico prescrittore, di chi assiste il paziente e del cardiologo. Qualora il risultato dell'ecocardiogramma, previa conferma, suggerisse un'alta probabilità di ipertensione arteriosa polmonare, come definita dalle linee guida ESC ed ERS, si raccomanda di interrompere il trattamento con fenfluramina.

#### Appetito ridotto e calo ponderale

Fenfluramina può determinare appetito ridotto e calo ponderale (vedere paragrafo 4.8). Può verificarsi un effetto additivo sull'appetito ridotto quando fenfluramina è associata ad altri medicinali antiepilettici, come stiripentolo. La diminuzione di peso sembra essere dipendente dalla dose. Nel tempo, la maggior parte dei soggetti ha ripreso ad aumentare di peso pur continuando il trattamento. È necessario monitorare il peso del paziente. In caso di pazienti con anamnesi di anoressia nervosa o bulimia nervosa, prima di iniziare il trattamento con fenfluramina è necessario effettuare una valutazione del beneficio/rischio.

#### Programma di accesso controllato di Fintepla

È stato creato un programma di accesso controllato per 1) prevenire l'uso off-label per la gestione del peso nei pazienti obesi e 2) confermare che i medici prescrittori sono stati informati della necessità di un monitoraggio cardiaco periodico nei pazienti che assumono Fintepla.

#### Sonnolenza

Fenfluramina può indurre sonnolenza.

Altri depressivi del sistema nervoso centrale, tra cui l'alcool, potrebbero potenziare l'effetto di sonnolenza di fenfluramina (vedere paragrafi 4.5 e 4.7).

#### Comportamento e ideazione suicidari

Sono stati segnalati comportamento e ideazione suicidari in pazienti trattati con medicinali antiepilettici in diverse indicazioni. Una meta-analisi di sperimentazioni randomizzate controllate con placebo con medicinali antiepilettici che non includevano fenfluramina ha mostrato un lieve aumento del rischio di comportamento e ideazione suicidari. Il meccanismo del suddetto rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio con fenfluramina. Ai pazienti e a chi li assiste deve essere consigliato di rivolgersi a un medico qualora comparissero segni di comportamento e ideazione suicidari.

#### Sindrome da serotonina

Come per altri medicinali serotoninergici, può manifestarsi la sindrome da serotonina, un'affezione potenzialmente pericolosa per la vita, durante il trattamento a base di fenfluramina, , in particolare in caso di utilizzo concomitante di altri medicinali serotoninergici (tra cui SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici o triptani); di medicinali che compromettono il metabolismo della serotonina come gli

IMAO; o di antipsicotici che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I sintomi della sindrome da serotonina possono includere alterazioni dello stato mentale (ad es., agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonomica (ad es., tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (ad es., iperreflessia, incoordinazione), e/o sintomi gastrointestinali (ad es., nausea, vomito, diarrea).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con fenfluramina e altri medicinali serotoninergici che può ripercuotersi sui sistemi serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose. In caso di sospetta sindrome da serotonina, prendere in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Finteleplax e/o con altri medicinali serotoninergici.

#### Aumento della frequenza delle crisi epilettiche

Durante il trattamento con fenfluramina può verificarsi un aumento clinicamente rilevante della frequenza delle crisi, che può richiedere un aggiustamento della dose di fenfluramina e/o dei medicinali antiepilettici concomitanti, oppure l'interruzione di fenfluramina, se il rapporto beneficio/rischio dovesse risultare negativo.

#### Ciproheptadina

Ciproheptadina è un potente antagonista del recettore della serotonina e può dunque diminuire l'efficacia di fenfluramina. Qualora si aggiunga ciproheptadina al trattamento con fenfluramina, i pazienti devono essere monitorati per un eventuale peggioramento delle crisi. Qualora si inizi il trattamento con fenfluramina in un paziente che assume ciproheptadina, l'efficacia di fenfluramina può ridursi.

#### Glaucoma

Fenfluramina può causare midriasi e può accelerare un glaucoma ad angolo chiuso. Interrompere la terapia nei pazienti con severe diminuzioni dell'acuità visiva. Prendere in considerazione l'interruzione in presenza di dolore oculare, laddove non sia possibile stabilire un'altra causa.

#### Effetto degli induttori del CYP1A2 e del CYP2B6

La somministrazione concomitante con induttori forti del CYP1A2 o del CYP2B6 riduce le concentrazioni plasmatiche di fenfluramina, il che può diminuire l'efficacia di fenfluramina (vedere paragrafo 4.5). Se è necessaria la somministrazione concomitante di un induttore forte del CYP1A2 o del CYP2B6 con fenfluramina, il paziente deve essere monitorato per verificare l'eventuale riduzione dell'efficacia e valutare un possibile aumento della dose di fenfluramina purché non superi il doppio della dose massima giornaliera (52 mg/die) (vedere paragrafo 4.2). Se si interrompe l'assunzione di un induttore forte del CYP1A2 o del CYP2B6 durante il trattamento di mantenimento con fenfluramina, prendere in considerazione la riduzione graduale della dose di fenfluramina fino a raggiungere la dose somministrata prima dell'inizio del trattamento con l'induttore (vedere paragrafo 4.2).

#### Effetto degli inibitori del CYP1A2 o del CYP2D6

L'inizio del trattamento concomitante con un inibitore forte del CYP1A2 o del CYP2D6 può determinare un aumento dell'esposizione e, pertanto, è necessario monitorare gli eventi avversi, e in alcuni pazienti potrebbe essere necessaria una riduzione della dose.

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con fluvoxamina (un inibitore forte del CYP1A2) allo stato stazionario (50 mg una volta al giorno) in volontari sani ha aumentato l'AUC<sub>0-t</sub> della fenfluramina di 2,1 volte e la C<sub>max</sub> di 1,2 volte, e ha

diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> della norfenfluramina di 1,3 volte e la C<sub>max</sub> di 1,4 volte rispetto alla fenfluramina somministrata in monoterapia.

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con paroxetina (un inibitore forte del CYP2D6) allo stato stazionario (30 mg una volta al giorno) in volontari sani ha aumentato l'AUC<sub>0-t</sub> della fenfluramina di 1,8 volte e la C<sub>max</sub> di 1,1 volte e ha diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> della norfenfluramina di 1,2 volte e la C<sub>max</sub> di 1,3 volte rispetto alla fenfluramina somministrata in monoterapia.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene sodio etil-p-idrossibenzoato (E 215) e sodio metil-p-idrossibenzoato (E 219) che possono provocare reazioni allergiche (talora ritardate).

Contiene anche anidride solforosa (E 220) che raramente può provocare severe reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per la dose massima giornaliera di 12 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene glucosio che può essere dannoso per i denti.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni farmacodinamiche con altri depressivi del sistema nervoso centrale aumentano il rischio di depressione aggravata del sistema nervoso centrale. Esempi di tali depressivi sono altri medicinali serotonergici (tra cui SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici o triptani); medicinali che compromettono il metabolismo della serotonina come gli IMAO; o antipsicotici che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotonnergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### Interazioni farmacocinetiche

##### Studi clinici

###### *Effetto di stiripentolo allo stato stazionario più clobazam e/o valproato su fenfluramina*

Negli studi di fase 3 allo stato stazionario, la somministrazione concomitante di 0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die), per un massimo di 17 mg/die, di fenfluramina con un regime standard di medicinali antiepilettici a base di stiripentolo più clobazam e/o valproato ha determinato un aumento del 130% dell'AUC<sub>0-24</sub> di fenfluramina e una diminuzione del 60% dell'AUC<sub>0-24</sub> di norfenfluramina, rispetto a 0,35 mg/kg due volte al giorno (0,7 mg/kg/die), per un massimo di 26 mg/die, di fenfluramina senza stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

###### *Effetto di cannabidiolo o stazionario su fenfluramina*

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con dosi ripetute di cannabidiolo ha aumentato l'AUC<sub>0-INF</sub> di fenfluramina del 59% e la C<sub>max</sub> del 10% e ha diminuito l'AUC<sub>0-INF</sub> di norfenfluramina del 22% e la C<sub>max</sub> del 33%, rispetto a fenfluramina somministrata in monoterapia. La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina, con dosi ripetute di cannabidiolo, non ha influito sulla farmacocinetica di cannabidiolo, rispetto a cannabidiolo in monoterapia. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando fenfluramina è somministrata in concomitanza con cannabidiolo.

###### *Effetto di rifampicina (un induttore forte del CYP3A e del 2C19 e un induttore moderato del CYP1A2, 2B6, 2C8 e 2C9) o di induttori forti del CYP1A2 o del CYP2B6*

La rifampicina induce molteplici enzimi CYP che metabolizzano la fenfluramina e la norfenfluramina. La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con rifampicina allo stato stazionario (600 mg una volta al giorno) in volontari sani ha diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> di fenfluramina del 58% e la C<sub>max</sub> del 40%, e ha diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> della norfenfluramina del 50%, e aumentato la C<sub>max</sub> della norfenfluramina del 13%, rispetto a fenfluramina somministrata in monoterapia. Può essere necessario un aumento della dose di fenfluramina quando somministrata in concomitanza con *rifampicina* o un induttore forte del CYP1A2 o del CYP2B6 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Effetto di inibitori del CYP1A2 o del CYP2D6*

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con fluvoxamina (un inibitore forte del CYP1A2) allo stato stazionario (50 mg una volta al giorno) in volontari sani ha aumentato l'AUC<sub>0-t</sub> di fenfluramina di 2,1 volte e la C<sub>max</sub> di 1,2 volte, e ha diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> di norfenfluramina di 1,3 volte e la C<sub>max</sub> di 1,4 volte rispetto a fenfluramina somministrata in monoterapia.

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con paroxetina (un inibitore forte del CYP2D6) allo stato stazionario (30 mg una volta al giorno) in volontari sani ha aumentato l'AUC<sub>0-t</sub> di fenfluramina di 1,8 volte e la C<sub>max</sub> di 1,1 volte, e ha diminuito l'AUC<sub>0-t</sub> di norfenfluramina di 1,2 volte e la C<sub>max</sub> di 1,3 volte rispetto a fenfluramina somministrata in monoterapia.

#### Studi in vitro

##### *Effetti di fenfluramina su altri medicinali*

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,7 mg/kg di fenfluramina con una dose singola di una associazione di stiripentolo, clobazam e acido valproico non ha influito né sulla farmacocinetica di stiripentolo, né sulla farmacocinetica del clobazam o del relativo metabolita N-demetilato norclobazam, né sulla farmacocinetica di acido valproico, rispetto alla sola associazione di stiripentolo, clobazam e acido valproico.

##### *Effetti di fenfluramina sui substrati del CYP2D6*

Studi *in vitro* indicano che fenfluramina può inibire il CYP2D6. È stato segnalato che le concentrazioni di desipramina allo stato stazionario aumentano di circa due volte con la somministrazione concomitante di fenfluramina. La somministrazione concomitante di fenfluramina con i substrati del CYP2D6 può aumentare la loro concentrazione plasmatica.

##### *Effetti di fenfluramina sui substrati del CYP2B6 e del CYP3A4*

Studi *in vitro* indicano che fenfluramina può indurre il CYP2B6 e il CYP3A4 intestinale. La somministrazione concomitante di fenfluramina con i substrati del CYP2B6 o del CYP3A4 può diminuire la loro concentrazione plasmatica.

##### *Effetti di fenfluramina sui substrati del MATE1*

Studi *in vitro* indicano che norfenfluramina (metabolita principale e farmacologicamente attivo) può inibire MATE1 a concentrazioni clinicamente rilevanti. La somministrazione concomitante di fenfluramina con i substrati del MATE1 può aumentare la loro concentrazione plasmatica.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di fenfluramina in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva in assenza di tossicità paterna o materna (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Fintepla durante la gravidanza.

## Allattamento

Non è noto se fenfluramina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di fenfluramina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fintelepla tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Non sono stati rilevati effetti di fenfluramina sulla fertilità umana fino a dosi cliniche di 104 mg/*die*. Tuttavia, gli studi sugli animali suggeriscono che la fenfluramina può eventualmente influire sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Fintelepla altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, in quanto può provocare sonnolenza e stanchezza. Ai pazienti deve essere consigliato di non guidare o azionare macchinari fino a quando non hanno acquisito un'esperienza sufficiente a valutare se il medicinale influisca negativamente sulle loro capacità (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono appetito ridotto (31,9%), stanchezza (17,6%), diarrea (16,7%), e sonnolenza (15%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con fenfluramina in studi clinici controllati con placebo e dalla sorveglianza post-marketing sono elencate nelle tabelle sottostanti secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) oppure non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3: Reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni		Bronchite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Comportamento anormale Aggressione Agitazione Insomnia Sbalzi d'umore	Irritabilità

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Atassia Ipotonia Letargia Crisi epilettica Stato epilettico Tremore	Sindrome da serotonina
Patologie cardiache			Cardiopatia valvolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Ipertensione arteriosa polmonare
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Stipsi Ipersecrezione salivare Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza		
Esami diagnostici		Peso diminuito Glucosio ematico diminuito Prolattina ematica aumentata	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Appetito ridotto e calo ponderale*

Fenfluramina può determinare appetito ridotto e calo ponderale. Nelle sperimentazioni controllate su bambini e giovani adulti con sindrome di Dravet il 34,7% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava una reazione avversa di appetito ridotto, rispetto al 7,6% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo, e circa il 7,4% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava un calo ponderale rispetto allo 0,8% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. Nelle sperimentazioni cliniche controllate su bambini e adulti con sindrome di Lennox-Gastaut, il 28,8% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava una reazione avversa di appetito ridotto, rispetto all'15,3% dei pazienti ai quali era stato somministrato il placebo, e circa l'8,1% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava un calo ponderale rispetto al 3,1% dei pazienti ai quali era stato somministrato il placebo. Le diminuzioni di appetito e di peso sembravano essere dipendenti dalla dose. La maggior parte dei soggetti ha ripreso ad aumentare di peso nel tempo, continuando il trattamento con fenfluramina.

##### *Stato epilettico e crisi epilettiche (epilessia, crisi convulsive a grappolo, modifiche delle crisi convulsive)*

Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 sulla sindrome di Dravet, la frequenza di stato epilettico osservata è stata dell'1,5% nel gruppo con placebo e del 5,1% nel gruppo con fenfluramina combinato. Nella sperimentazione clinica di fase 3 sulla sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), la frequenza di stato epilettico osservata è stata dell'1,0% nel gruppo con placebo e dell'1,5% nel gruppo con fenfluramina. Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 sulla sindrome di Dravet e sulla LGS, non vi sono state interruzioni dovute all'insorgenza dello stato epilettico.

Nelle sperimentazioni controllate su pazienti con sindrome di Dravet, le crisi epilettiche sono state segnalate meno frequentemente nei pazienti trattati con fenfluramina (6,9%) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (10,6%). Tuttavia, le crisi epilettiche valutate come correlate al medicinale in studio sono state segnalate più comunemente nei pazienti trattati con fenfluramina rispetto al placebo; nello specifico il 3,7% dei pazienti trattati con fenfluramina rispetto all'1,5% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. Nella sperimentazione sulla LGS, sono state segnalate crisi epilettiche con frequenza simile nei pazienti trattati con fenfluramina (9,1%) e nei pazienti che hanno ricevuto il placebo (9,2%). Tuttavia, le crisi epilettiche valutate come correlate al medicinale in studio sono state

segnalate più comunemente nei pazienti trattati con fenfluramina rispetto al placebo, 6,1% dei pazienti trattati con fenfluramina rispetto all'1,0% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Nella sperimentazione di fase 3 sulla LGS, il numero medio di giorni all'insorgenza di eventi di crisi epilettica dopo l'inizio del trattamento è stato di 44,4 giorni nel gruppo combinato con fenfluramina e 36,6 giorni nel gruppo con placebo.

#### *Valutazioni ecocardiografiche di sicurezza*

Negli studi clinici lo sviluppo di cardiopatia valvolare e ipertensione arteriosa polmonare sono stati valutati mediante ecocardiografia per sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut. Nessun paziente ha manifestato un quadro di cardiopatia valvolare o ipertensione arteriosa polmonare negli studi clinici completati per entrambe le indicazioni. La percentuale di tracce di rigurgito mitralico e lieve rigurgito mitralico e di tracce di rigurgito aortico da studi clinici in doppio cieco aggregati su DS e LGS sono mostrate di seguito. Queste sono definite risultati non patologici dalle linee guida ESC/EACTS. Nei casi in cui sono state osservate tracce di rigurgito mitralico o aortico, i risultati sono stati spesso transitori.

- Tracce di rigurgito mitralico:
  - Gruppo con fenfluramina combinata: 18,6% (77/414)
  - Placebo: 13,9% (32/230)
- Rigurgito mitralico lieve:
  - Gruppo con fenfluramina combinata: 0,7% (3/414)
  - Placebo: 0% (0/230)
- Tracce di rigurgito aortico:
  - Gruppo con fenfluramina combinata: 2,4% (10/414)
  - Placebo: 0,9% (2/230)

Nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata in un bambino ipertensione arteriosa polmonare associata alla fenfluramina per la sindrome di Dravet. Il paziente ha interrotto la fenfluramina e la reazione si è risolta dopo l'interruzione. Nell'esperienza post-marketing, è stata anche segnalata in un bambino cardiopatia valvolare associata alla fenfluramina per la sindrome di Dravet (vedere paragrafo 4.4).

#### *Letargia, sonnolenza e stanchezza (raggruppamento di stanchezza/astenia/malessere/diminuzione dell'attività)*

Nelle sperimentazioni controllate su soggetti con sindrome di Dravet, la letargia è stata segnalata comunemente nel 9,7%, e sonnolenza e stanchezza sono state segnalate molto comunemente, nel 13,9% e 19%, rispettivamente, nei gruppi di trattamento con fenfluramina combinati. Nello studio controllato sulla sindrome di Lennox-Gastaut, la letargia è stata comunemente segnalata nel 4,5% dei soggetti nel gruppo di trattamento con fenfluramina. Stanchezza e sonnolenza sono state segnalate molto comunemente nel 16,2% e 16,2% dei soggetti, rispettivamente. La maggior parte delle reazioni avverse di letargia, sonnolenza e stanchezza/astenia è stata segnalata nelle prime 2 settimane di trattamento con fenfluramina ed era di severità lieve o moderata. Le interruzioni dovute a letargia, sonnolenza e stanchezza/astenia sono state rare e, nella maggior parte dei casi, queste reazioni avverse si sono risolte o sono migliorate con il proseguire del trattamento. Nelle sperimentazioni controllate sulla sindrome di Dravet, lo 0,5% e 1,4% dei soggetti nei gruppi di trattamento con fenfluramina combinati ha sospeso il medicinale a causa del manifestarsi di letargia e sonnolenza, rispettivamente. Nello studio 4 sulla LGS, l'1,5% dei soggetti nel gruppo in trattamento con fenfluramina ha sospeso il medicinale a causa del manifestarsi di sonnolenza.

#### *Patologie gastrointestinali*

Nella sperimentazione controllata di fase 3 sulla LGS in bambini e giovani adulti, diarrea (13,1%) e vomito (10,6%) sono stati osservati più frequentemente nei gruppi con fenfluramina combinati rispetto al gruppo con placebo (4,1% e 6,1%, rispettivamente) durante i periodi di titolazione e mantenimento di 14 settimane. Nello studio 4, il tempo medio all'insorgenza di diarrea nei gruppi combinati trattati con fenfluramina è stato di 25,4 giorni rispetto ai 46,0 giorni nel gruppo con placebo, mentre il tempo medio all'insorgenza di vomito nei gruppi combinati trattati con fenfluramina è stato di 36,7 giorni rispetto ai 38,2 giorni nel gruppo con placebo.

Nella sperimentazione controllata sulla LGS, durante la fase in aperto, diarrea e stipsi sono state osservate più frequentemente nei gruppi a dose più alta. Il tempo medio all'insorgenza di diarrea è stato di 215,7 giorni, 95,2 giorni e 79,6 giorni nei gruppi con dose media giornaliera da > 0 a < 0,4 mg/kg/die, da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die e ≥ 0,6 mg/kg/die, rispettivamente, mentre il tempo medio dell'insorgenza di stipsi è stato di 113,0 giorni, 173,7 giorni e 140,1 giorni nei gruppi con dose media giornaliera da > 0 a < 0,4 mg/kg/die, da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die e ≥ 0,6 mg/kg/die, rispettivamente.

Tutti gli eventi segnalati di diarrea e stipsi erano di severità lieve o moderata.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).**

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono stati segnalati solo pochi dati relativi agli effetti clinici e alla gestione del sovradosaggio di fenfluramina. A dosi di fenfluramina molto più elevate rispetto a quelle incluse nel programma di sperimentazione clinica sono stati segnalati agitazione, sonnolenza, confusione, rossore, tremori (o brividi), febbre, sudorazione, dolore addominale, iperventilazione e pupille dilatate non reattive.

Le funzioni vitali devono essere attentamente monitorate e il trattamento di supporto deve essere somministrato in caso di convulsioni, aritmie o difficoltà respiratorie.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici; Codice ATC: N03AX26

#### Meccanismo d'azione

Fenfluramina è un agente di rilascio della serotonina e, dunque, stimola molteplici sottotipi di recettori 5-HT attraverso il rilascio di serotonina. Fenfluramina può ridurre le crisi epilettiche agendo come agonista a specifici recettori della serotonina nel cervello, tra cui i recettori 5-HT1D, 5-HT2A, e 5-HT2C, e anche agendo sul recettore sigma-1. L'esatta modalità d'azione di fenfluramina nella sindrome di Dravet e nella sindrome di Lennox-Gastaut non è nota.

#### Efficacia clinica

##### **Sindrome di Dravet**

###### *Bambini e giovani adulti con sindrome di Dravet*

L'efficacia di fenfluramina nei bambini e nei giovani adulti affetti da sindrome di Dravet è stata valutata in tre studi randomizzati, multicentrici e controllati con placebo (1501, 1502, 1504).

Lo studio 1 (N = 119) e lo studio 3 (N = 143) sono le analisi prospettiche unite dei primi 119 pazienti arruolati (studio 1) e dei pazienti rimanenti 143 arruolati successivamente (studio 3) da 2 studi identici in doppio cieco, controllati con placebo, ZX008-1501 e ZX008-1502. Lo studio 1501 e lo studio 1502 sono stati condotti in parallelo e il disegno era identico: studi a 3 bracci, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo, che consistevano in un periodo di riferimento di 6 settimane, seguito da un periodo di titolazione di 2 settimane e da un periodo di mantenimento di 12 settimane per un totale di 14 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento concomitante con lo stiripentolo non sono stati arruolati in questi studi. I pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1:1 a una delle due dosi di fenfluramina (0,7 mg/kg/die oppure 0,2 mg/kg/die, per un massimo di 26 mg/die) o al placebo. L'età media (deviazione standard) dei pazienti arruolati nello studio 1 era di 9,0 (4,7) anni ed

era di 9,3 (4,7) anni nello studio 3, con un intervallo di 2-18 anni. La maggioranza dei pazienti era di età  $\geq$  6 anni (73,9% nello studio 1 e 74,6% nello studio 3). Tutti i pazienti arruolati non erano stati adeguatamente tenuti sotto controllo con almeno un medicinale antiepilettico, con o senza stimolazione del nervo vagale e/o dieta chetogenica; i medicinali antiepilettici più frequentemente utilizzati in concomitanza ( $\geq$  25% in totale) erano valproato, clobazam, topiramato e levetiracetam.

**Tabella 4: Sindrome di Dravet: studio 1 e studio 3 (precedentemente denominato 1504) - risultati degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati durante il periodo di mantenimento**

	Studio 1			Studio 3		
	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0/7 mg/kg/die
<b>Frequenza delle crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento</b>						
<b>Frequenza delle crisi epilettiche al basale, N, mediana (per 28 giorni) (min, max)</b>	40 31,4 (3,3; 147,3)	39 17,5 (4,8; 623,5)	40 21,2 (4,9; 127,0)	48 12,7 (4,0; 229,3)	46 18,0 (4,0; 1 464,0)	48* 13,0 (2,7; 2 700,7)
<b>Frequenza delle crisi epilettiche al termine del periodo di mantenimento. N, mediana (min, max)</b>	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2 006,8)	48 3,2 (0,0; 3 651,7)
<b>Riduzione della frequenza media mensile delle crisi epilettiche aggiustata al basale rispetto al placebo</b>	-	36,7% p = 0,016	67,3% p < 0,001	-	49,3% p < 0,0001	65,7% p < 0,0001
<b>% di riduzione delle crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento</b>						
<b>Numero (%) di pazienti con <math>\geq</math> 50% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale</b>	4 (10,3%)	17 (43,6%) ES <sup>1</sup> = 33,3% RR <sup>2</sup> : 4,25	29 (72,5%) ES = 62,2% RR: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) ES = 37,3% RR: 5,48	33 (68,8%) ES = 60,4% RR: 8,25
<b>Numero (%) di pazienti con <math>\geq</math> 75% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale</b>	2 (5,1%)	10 (25,6%) ES = 20,5% RR: 5,00	21 (52,5%) ES = 47,4% RR: 10,24	2 (4,2%)	9 (19,6%) ES = 15,4% RR: 4,70	23 (47,9%) ES = 43,7% RR: 11,50
<b>Numero (%) di pazienti con <math>\geq</math> 100% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale</b>	0 (0%)	6 (15,4%) ES = 15,4%	6 (15,0%) ES = 15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (2,8%)
<b>Intervallo più lungo senza crisi durante il periodo di titolazione + mantenimento</b>						
<b>Intervallo più lungo senza crisi (mediana)</b>	9,5 giorni	15,0 giorni p = 0,035	25,0 giorni p < 0,001	10,0 giorni	18,5 giorni p = 0,0002	30 giorni p < 0,0001

<sup>1</sup> Dimensione dell'effetto (ES) (differenza tra rischi) calcolato come proporzione di principio attivo-placebo; <sup>2</sup>RR: rischio relativo

\* Sono stati arruolati 49 pazienti e solo a 48 di essi è stato somministrato il trattamento

Lo studio 2 (precedentemente denominato 1504) (N = 87) era uno studio a 2 bracci, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, che consisteva in un periodo di riferimento di 6 settimane, seguito da un periodo di titolazione di 3 settimane e da un periodo di mantenimento di 12 settimane per un totale di 15 settimane di trattamento. I pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1 a fenfluramina 0,4 mg/kg/die (per un massimo di 17 mg/die) o al placebo aggiunto al

loro regime standard di cura fisso a base di stiripentolo (più clobazam e/o valproato) ed eventualmente di altri medicinali antiepilettici. L'età media (deviazione standard) dei pazienti arruolati nello studio 2 era di 9,1 (4,80) anni, con un intervallo di 2-19 anni. La maggioranza dei pazienti era di età  $\geq$  6 anni (72,4%) e la minoranza < 6 anni (27,6%), maschi (57,5%) e, laddove riportato, bianchi (59,8%). Tutti i soggetti arruolati non erano stati adeguatamente tenuti sotto controllo con almeno un medicinale antiepilettico, che comprendeva stiripentolo, con o senza stimolazione del nervo vagale e/o dieta chetogenica. La frequenza media al basale delle crisi epilettiche per 28 giorni è stata di 10,7 e 14,0 rispettivamente nei gruppi con placebo e fenfluramina 0,4m g/kg/die.

**Tabella 5: Sindrome di Dravet: studio 2 (precedentemente denominato studio ZX008-1504) - risultati degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati durante il periodo di mantenimento**

	Studio 2	
	Placebo + stiripentolo	Fenfluramina 0,4 mg/kg/die + stiripentolo
<b>Frequenza delle crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento</b>		
N Al basale. Mediana (min, max)	44 10,7 (2,7; 162,7)	43 14,3 (2,7; 213,3)
N Alla fine del periodo di mantenimento. Mediana (min, max)	44 11,4 (0,7; 169,3)	42 3,9 (0,0; 518,0)
Riduzione della frequenza media mensile delle crisi epilettiche corretta al basale rispetto al placebo	-	54,9% p< 0,001
<b>% di riduzione delle crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento</b>		
Numero (%) di pazienti con $\geq$ 50% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale	4 (9,1%)	23 (54,8%) ES <sup>1</sup> = 45,7 RR <sup>2</sup> : 6,02
Numero (%) di pazienti con $\geq$ 75% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale	2 (4,5%)	17 (40,5%) ES = 36,0% RR: 8,90
Numero (%) di pazienti con $\geq$ 100% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale	0 (0%)	2 (4,8%) ES = 4,8%
<b>Intervallo più lungo senza crisi (mediana) durante il periodo di titolazione + mantenimento</b>		
Intervallo più lungo senza crisi (mediana)	13,0 giorni	22,0 giorni p = 0,004

<sup>1</sup> Dimensione dell'effetto (ES) (differenza tra rischi) calcolato come proporzione di principio attivo-placebo; <sup>2</sup>RR: rischio relativo

### Adulti

La popolazione affetta da sindrome di Dravet nello studio 1, nello studio 2 e nello studio 3 era costituita prevalentemente da pazienti pediatrici, con solo 11 pazienti adulti di età compresa tra i 18 e i 19 anni (3,2%), e quindi sono stati ottenuti dati limitati sull'efficacia e la sicurezza nella popolazione adulta affetta da sindrome di Dravet.

### Dati in aperto

I pazienti con sindrome di Dravet dello Studio 1, dello Studio 2 e dello Studio 3 potevano partecipare a uno studio di estensione in aperto (Studio 5). L'obiettivo primario dello studio di estensione in aperto (open-label extension, OLE) consisteva nel valutare la sicurezza a lungo termine di fenfluramina a dosi da 0,2 a 0,7 mg/kg/die, laddove la dose di fenfluramina poteva essere titolata per ottimizzare il trattamento. I dati riportati si riferiscono ai 374 pazienti che hanno partecipato allo studio in aperto e ricevuto fenfluramina fino a 3 anni (periodo di trattamento mediano: 824 giorni; intervallo: 7-1280). Durante il periodo di trattamento OLE complessivo, si è osservata una variazione percentuale mediana della frequenza delle crisi epilettiche (CFS) rispetto al basale di -66,81% (p<0,001). Dei 375 partecipanti allo studio, il 12,8% ha interrotto la partecipazione allo studio per

mancanza di efficacia, il 2,9% a seguito del manifestarsi di eventi avversi, il 5,3% a seguito della richiesta del medico o della famiglia.

## Sindrome di Lennox-Gastaut

### *Bambini e adulti con sindrome di Lennox-Gastaut*

L'efficacia di fenfluramina per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut in pazienti di età da 2 a 35 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 4, Parte 1). La Parte 1 include 2 coorti analizzate indipendentemente: la Coorte A e la Coorte B. La Coorte A è la coorte di analisi primaria e include soggetti provenienti da America del Nord, Europa e Australia; la Coorte B include soggetti dal Giappone.

### **Coorte A della Parte 1 dello Studio 4**

La Coorte A della Parte 1 dello Studio 4 ha confrontato una dose di fenfluramina pari a 0,7 mg/kg/die (N = 87) e una pari a 0,2 mg/kg/die (N = 89) (fino a una dose massima giornaliera di 26 mg) con il placebo (N = 87). I pazienti presentavano una diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut e non erano adeguatamente controllati dal trattamento con almeno un medicinale antiepilettico, associato o meno a stimolazione del nervo vago e/o dieta chetogenica. Lo studio prevedeva un periodo al basale di 4 settimane, nel corso del quale i pazienti dovevano manifestare un minimo di 8 crisi epilettiche con caduta durante terapia stabile con medicinali antiepilettici. Le crisi epilettiche con caduta includevano: crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate, tonico-cloniche secondariamente generalizzate, toniche, atoniche o tonico-atoniche che hanno provocato cadute. Il periodo al basale è stato seguito dalla randomizzazione in un periodo di titolazione di 2 settimane e un successivo periodo di mantenimento di 12 settimane, in cui la dose di fenfluramina rimaneva stabile.

Nella Parte 1 dello Studio 4, il 99% dei pazienti stava assumendo da 1 a 4 medicinali antiepilettici concomitanti. I medicinali antiepilettici concomitanti più frequentemente utilizzati (in almeno il 25% dei pazienti) erano clobazam (45,2%), lamotrigina (33,5%) e valproato (55,9%).

L'endpoint primario di efficacia dello Studio 4, Parte 1 era la variazione percentuale rispetto al basale nella frequenza di crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni durante i periodi di titolazione e mantenimento di 14 settimane combinati (ovvero, periodo di trattamento) nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die rispetto al gruppo con placebo. Gli endpoint secondari principali includevano la percentuale di pazienti con riduzione  $\geq 50\%$  rispetto al basale nella frequenza di crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni per il gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die rispetto al gruppo con placebo e la percentuale di pazienti con miglioramento (minimo, marcato o molto marcato) nella scala di Miglioramento dell'Impressione Clinica Globale (*Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I*) in base alla valutazione dello Sperimentatore Principale per il gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die rispetto al gruppo con placebo.

Nella Parte 1 dello Studio 4, la variazione percentuale media rispetto al basale (riduzione) nella frequenza di crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni è stata significativamente maggiore per il gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die rispetto al gruppo con placebo (Tabella 6). Una riduzione nelle crisi con caduta è stata osservata entro 2 settimane dall'avvio del trattamento con fenfluramina e l'effetto è rimasto costante durante il periodo di trattamento di 14 settimane.

Tra i soggetti che presentavano crisi epilettiche con caduta  $\geq 124$  in un periodo di 28 giorni, durante il periodo al baseline, la riduzione nella frequenza di crisi epilettiche con caduta (DSF) è stata pari a -19,98%, -7,37%, -11,21% per i soggetti del gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die, del gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die e del gruppo con placebo, rispettivamente.

**Tabella 6: Sindrome di Lennox-Gastaut: Studio 4, Parte 1, Coorte A: endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati, durante il periodo di mantenimento**

	Studio 4, Parte 1, Coorte A	
	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die (N = 87)
<b>Variazione percentuale rispetto al BL nella DSF durante M</b>		
DSF – Statistiche riassuntive <sup>a</sup>		
Mediana al BL	53,00	82,00
Mediana durante M	47,33	55,73
Variazione percentuale mediana rispetto al BL durante M	-7,28	-27,16
Modello non parametrico <sup>b</sup>		
Valore p per il confronto con placebo	—	0,0018
Stima HL per la differenza mediana (A-P)		
Stima (ES)	—	-20 (5,795)
IC al 95%	—	-31,61, -8,89
<b>Percentuale di Pazienti con Riduzione ≥ 50% rispetto al BL nella DSF (Tasso di Risposta del 50%) durante M</b>		
Riduzione ≥ 50% nella DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valore p per il confronto con placebo <sup>c</sup>	—	0,0044
<b>Percentuale di Pazienti con miglioramento<sup>d</sup> nella valutazione dello Sperimentatore sulla scala CGI-I alla Fine di M</b>		
Soggetti con punteggio di 1, 2 o 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valore p rispetto al placebo <sup>e</sup>	—	0,0567

ANCOVA = analisi della covarianza; A-P = gruppo attivo-gruppo con placebo; BL = periodo basale; CGI I = Impressione clinica globale - Miglioramento; DSF = frequenza delle crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni; ES = errore standard; HL = Hodges-Lehmann; IC = intervallo di confidenza; T+M = periodi di titolazione e mantenimento

- a I valori BL, T+M e di variazione percentuale rispetto al BL durante M relativi alla frequenza di crisi epilettiche in un periodo di 28 giorni sono presentati in scala originale.
- b I risultati sono basati su un modello ANCOVA non parametrico con il gruppo di trattamento (3 livelli) e gli strati di peso (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) come fattori, il grado di frequenza delle crisi epilettiche al BL come covariata e il grado di variazione percentuale rispetto al BL nella frequenza di crisi epilettiche durante il trattamento (M) come risposta.
- c In base a un modello di regressione logistica che includeva una variabile di risposta categorica (riduzione in punti percentuali raggiunta, sì o no), gli strati di gruppo di peso (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) e la DSF al basale come covariata.
- d Miglioramento minimo, marcato o molto marcato.
- e In base a un test di Cochran-Mantel-Haenszel con confronto del trattamento rispetto al placebo, dopo correzione per gli strati di peso.

La riduzione percentuale mediana rispetto al basale nella frequenza di crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni per la dose più bassa di fenfluramina (0,2 mg/kg/die) durante il periodo di mantenimento non ha raggiunto la significatività statistica rispetto al placebo (variazione Mediana tra il gruppo di pazienti 0,2 e il placebo in termini di variazione % rispetto al basale durante il Periodo di Mantenimento -11,48 [IC al 95% -26,61, 3,31]).

Le crisi epilettiche con la più ampia variazione percentuale mediana rispetto al basale nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die rispetto al gruppo con placebo sono state quelle di tipo tonico-clonico generalizzato (-45,7% con fenfluramina 0,7 mg/kg/die [n = 38] rispetto a 3,7% con placebo [n = 38]).

### Studio 4, Parte 1, Coorte B

Questo studio ha confrontato una dose da 0,7 mg/kg/die (N=11) e una da 0,2 mg/kg/die (N=11) (fino a una dose massima di 26 mg giornalieri) di fenfluramina con placebo (N=11).

L'endpoint primario dello studio è stato valutato solo dalla Coorte A della Parte 1, a causa delle dimensioni ridotte della Coorte B.

I risultati della Coorte B sono a favore del beneficio clinico di fenfluramina registrati per la Coorte A per il trattamento aggiuntivo delle crisi con caduta al suolo associate alla LGS in soggetti giapponesi.

**Tabella 7: sindrome di Lennox-Gastaut: Studio 4, Parte 1, Coorte B degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati durante il periodo di mantenimento**

	<b>Studio 4, Parte 1, Coorte B</b>	
	<b>Placebo</b> <b>(N = 11)</b>	<b>Fenfluramina</b> <b>0,7 mg/kg/die</b> <b>(N = 11)</b>
<b>Endpoint primario: Variazione percentuale nella DSF rispetto al BL durante M</b>		
DSF - Statistiche riassuntive <sup>a</sup>		
Mediana al BL	53,00	58,00
Mediana durante M	51,90	31,86
Variazione percentuale mediana rispetto al BL durante M	-18,18	-45,07
Stima HL per la differenza mediana (A-P)		
Stima (ES)		-25,54 (17,000)
IC al 95%		(-57,57; 9,07)
<b>Endpoint secondario principale: Percentuale di pazienti con riduzione ≥ 50% rispetto al BL nella DSF (tasso di risposta del 50%) durante M</b>		
≥ 50% di riduzione nella DSF, n (%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)

ANCOVA = analisi della covarianza; A-P = gruppo attivo-gruppo con placebo; BL = periodo basale; IC = intervallo di confidenza; DSF = frequenza delle crisi epilettiche con caduta in un periodo di 28 giorni; HL = Hodges-Lehmann; ES = errore standard; M = periodo di mantenimento

a I valori BL, T+M e di variazione percentuale rispetto al BL durante M relativi alla frequenza di crisi epilettiche in un periodo di 28 giorni sono presentati in scala originale.

#### Dati in aperto

I pazienti Lennox-Gastaut che completavano la Parte 1 dello Studio 4 (ZX008-1601) potevano partecipare alla Parte 2, uno studio di estensione in aperto, di 52 settimane, a dose flessibile. L'obiettivo primario dello Studio 4, Parte 2 era valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di fenfluramina a dosi da 0,2 mg/kg/die a 0,7 mg/kg/die. 279 pazienti arruolati nello studio di estensione in aperto ricevevano fenfluramina 0,2 mg/kg/die per 1 mese, dopodiché la dose veniva titolata al fine di ottimizzare il trattamento. I dati sulla sicurezza derivati dalla fase in aperto dello Studio 4 sono coerenti con il profilo di sicurezza noto di fenfluramina.

Dei 177 soggetti LGS trattati con fenfluramina per ≥ 12 mesi, il 24,3% ha ricevuto una dose media giornaliera di fenfluramina da > 0 a < 0,4 mg/kg/die, il 45,2% ha ricevuto una dose media giornaliera di fenfluramina da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die, e il 30,5% ha ricevuto una dose media giornaliera di fenfluramina ≥ 0,6 mg/kg/die.

I motivi più comuni per l'interruzione durante lo studio di estensione in aperto sono stati la mancanza di efficacia (58 [20,8%]), l'insorgenza di eventi avversi (15 [5,4%]) e il ritiro del soggetto (17 [6,1%]).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fintropa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la sindrome di Dravet (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Farmacocinetica

La farmacocinetica di fenfluramina e norfenfluramina è stata studiata in soggetti sani, in pazienti pediatrici con sindrome di Dravet e in pazienti pediatrici e adulti con sindrome di Lennox-Gastaut.

#### Assorbimento

Fenfluramina presenta un tempo di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima ( $T_{max}$ ) variabile da 3 a 5 ore allo stato stazionario. La biodisponibilità assoluta di fenfluramina è del 68%-83% circa. Non è stato osservato alcun effetto del cibo sulla farmacocinetica di fenfluramina o norfenfluramina.

In riferimento a fenfluramina, la  $C_{max}$  si presenta ~ 3 h dopo una singola dose orale in volontari sani ed è di 28,6 ng/mL dopo una dose di 0,35 mg/kg e 59,3 ng/mL dopo una dose di 0,7 mg/kg di fenfluramina. L'AUC<sub>inf</sub> è di 673 ng × h/mL e 1660 ng × h/mL rispettivamente dopo 0,35 mg/kg e 0,7 mg/kg. In riferimento a norfenfluramina, la  $C_{max}$  si presenta ~ 12 h dopo una singola dose orale in volontari sani ed è 11,7 ng/mL e 16,1 ng/mL dopo una dose di, rispettivamente, 0,35 mg/kg oppure 0,7 mg/kg. L'AUC<sub>inf</sub> è di 798 ng × h/mL e ~ 800 ng × h/mL rispettivamente dopo 0,35 mg/kg e 0,7 mg/kg. Nei volontari sani, la  $C_{max}$  e l'AUC<sub>inf</sub> di fenfluramina sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosaggio da 0,35 a 0,7 mg/kg. Nei volontari sani, la  $C_{max}$  e l'AUC<sub>inf</sub> di norfenfluramina sono inferiori rispetto ai valori proporzionali alla dose nell'intervallo di dosaggio da 0,35 a 0,7 mg/kg. L'aumento dell'AUC<sub>inf</sub> è stato di 0,5 volte per la dose di 0,7 mg/kg rispetto alla dose di 0,35 mg/kg. L'aumento della  $C_{max}$  è stato di 0,7 volte per la dose di 0,7 mg/kg rispetto alla dose di 0,35 mg/kg.

Nei pazienti pediatrici con sindrome di Dravet a seguito di un dosaggio di fenfluramina pari a 0,2 mg/kg/die, somministrato due volte al giorno, l'esposizione allo stato stazionario (AUC<sub>0-24</sub>) è di 371 ng\*h/mL per fenfluramina e 222 ng\*h/mL per norfenfluramina. Nei pazienti pediatrici a seguito di un dosaggio di fenfluramina di 0,7 mg/kg/die, somministrato due volte al giorno con un massimo di 26 mg/die; l'AUC<sub>0-24</sub> allo stato stazionario è pari a 1 400 ng\*h/mL per fenfluramina e 869 ng\*h/mL per norfenfluramina a seguito di un dosaggio di 0,7 mg/kg/die, somministrato due volte al giorno. La  $C_{max,ss}$  era pari a 68,6 ng/mL per fenfluramina e 37,8 ng/mL per norfenfluramina. Nel caso in cui sia somministrato in concomitanza stiripentolo, l'AUC<sub>0-24</sub> allo stato stazionario è pari a 1 030 ng\*h/mL per fenfluramina e 139 ng\*h/mL per norfenfluramina dopo una dose di 0,2 mg/kg/die, somministrata due volte al giorno; l'AUC<sub>0-24</sub> allo stato stazionario è 3 240 ng\*h/mL per fenfluramina e 364 ng\*h/mL per norfenfluramina dopo una dose di 0,35 mg/kg/die, somministrata due volte al giorno.

In pazienti pediatrici e adulti con sindrome di Lennox-Gastaut trattati con fenfluramina 0,7 mg/kg/die due volte al giorno, fino a una dose giornaliera totale di 26 mg di fenfluramina, l'esposizione sistemica allo stato stazionario ( $C_{max}$  e AUC<sub>0-24 h</sub>) di fenfluramina è in media lievemente inferiore, ma non è ritenuta significativamente diversa rispetto a quella nei pazienti con sindrome di Dravet.

L'emivita plasmatica di fenfluramina e di norfenfluramina indica che si arriverebbe a circa il 94% dello stato stazionario in circa 4 giorni per fenfluramina e 5 giorni per norfenfluramina (4 emivite). Nei soggetti sani, il tasso di accumulo della  $C_{max}$  è 3,7 volte per fenfluramina e 6,4 volte per norfenfluramina mentre il tasso di accumulo dell'AUC<sub>0-24</sub> è 2,6 volte per fenfluramina e 3,7 volte per norfenfluramina.

### Distribuzione

*In vitro*, fenfluramina è legata per il 50% alle proteine del plasma umano e questo legame è indipendente dalle concentrazioni di fenfluramina. La media geometrica (CV%) del volume di distribuzione ( $V_z/F$ ) di fenfluramina è di 11,9 (16,5%) L/kg a seguito di somministrazione orale di fenfluramina in soggetti sani.

### Biotrasformazione

Oltre il 75% di fenfluramina è metabolizzato in norfenfluramina prima dell'eliminazione, principalmente dal CYP1A2, dal CYP2B6 e dal CYP2D6. Norfenfluramina è poi deaminata e ossidata per formare metaboliti inattivi. Non è noto in che misura questi metaboliti inattivi siano presenti nel plasma e nelle urine. Il coinvolgimento di enzimi diversi dai CYP (ad es. gli UGT) nel metabolismo di norfenfluramina non è noto, ma i dati della letteratura indicano che norfenfluramina può essere glucuronidata in misura significativa.

## Trasportatori

*In vitro*, fenfluramina e norfenfluramina non sono risultate substrati di P-glicoproteina, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2-K.

## Eliminazione

La maggior parte di una dose di fenfluramina somministrata per via orale (> 90%) viene escreta nelle urine principalmente come metabolita; meno del 5% si trova nelle feci. La media geometrica (CV%) della clearance (CL/F) di fenfluramina è pari a 6,9 L/h (29%) e l'emivita è di 20 ore a seguito di somministrazione orale di fenfluramina in soggetti sani. L'emivita di eliminazione di norfenfluramina è di ~30 h.

## Popolazioni speciali

### *Polimorfismi genetici*

Non è stato osservato alcun impatto del genotipo in CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 sulla farmacocinetica di fenfluramina o di norfenfluramina.

### *Compromissione renale*

L'eliminazione renale è la via di eliminazione predominante di fenfluramina, con oltre il 90% della dose somministrata eliminata nelle urine come composto originario o metaboliti. In uno studio comparativo sulla farmacocinetica di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina tra soggetti con compromissione renale severa (determinata dalla modifica della dieta nella malattia renale con una velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e volontari sani a confronto, la C<sub>max</sub> e l'AUC<sub>0-t</sub> di fenfluramina sono aumentate, rispettivamente, del 20% e dell'87% nella compromissione renale severa. Questi aumenti nelle esposizioni a fenfluramina non sono clinicamente significativi. Nei soggetti con compromissione renale severa sono state osservate variazioni minori e non significative nell'AUC<sub>0-t</sub> e nella C<sub>max</sub> di norfenfluramina. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose quando Fintepla è somministrato a pazienti con compromissione renale da lieve a severa, tuttavia, può essere presa in considerazione una titolazione più graduale. Se si manifestano reazioni avverse, può essere necessaria una riduzione della dose.

### *Compromissione epatica*

In uno studio comparativo sulla farmacocinetica di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (Classe Child-Pugh A, B o C, rispettivamente), l'AUC<sub>0-t</sub> di fenfluramina è aumentata del 95% nei soggetti con compromissione epatica lieve, del 113% nei soggetti con compromissione epatica moderata, e del 185% nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti corrispondenti con funzionalità epatica normale. Gli aumenti nella C<sub>max</sub> di fenfluramina variavano dal 19% al 29% nella compromissione epatica. Le esposizioni sistemiche di norfenfluramina erano lievemente aumentate fino al 18% (AUC<sub>0-t</sub>) o diminuite fino al 45% (C<sub>max</sub>) nei soggetti con compromissione epatica. Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa, l'emivita media di eliminazione plasmatica della fenfluramina è aumentata rispettivamente a 34,5 ore, 41,1 ore e 54,6 ore, rispetto a 22,8 ore nei soggetti con funzionalità epatica normale. La corrispondente emivita media di eliminazione plasmatica della norfenfluramina è stata rispettivamente di 54 ore, 72,5 ore e 69,0 ore., rispetto a 30,2 ore nei soggetti con funzionalità epatica normale. Le differenze nelle esposizioni nella compromissione epatica lieve e moderata non sono considerate clinicamente significative. Il dosaggio di fenfluramina deve essere ridotto nei pazienti con compromissione epatica severa. [vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione per le popolazioni speciali].

L'analisi retrospettiva delle esposizioni allo stato stazionario di fenfluramina e norfenfluramina nello Studio 2, Coorte 2 (N = 12) non ha indicato cambiamenti clinicamente significativi in assenza o presenza di dosi stabili di stiripentolo in pazienti con sindrome di Dravet nelle sperimentazioni di fase 3 che erano classificati con compromissione epatica lieve rispetto a quelli che presentavano funzionalità epatica normale (AST/ALT e BILI ≤ ULN). La fenfluramina non è raccomandata per l'uso in pazienti con compromissione epatica moderata e severa trattati con stiripentolo.

#### *Peso corporeo*

La clearance del medicinale e l'esposizione farmacocinetica di fenfluramina e di norfenfluramina sono costanti in un ampio spettro di IMC (da 12,3 a 35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Genere*

La farmacocinetica di fenfluramina e di norfenfluramina è risultata costante tra soggetti di sesso maschile e soggetti di sesso femminile.

#### *Etnia*

La valutazione si è rivelata limitata per la dimensione ridotta del campione di soggetti non bianchi, pertanto non è possibile trarre alcuna conclusione riguardo all'effetto dell'etnia sulla farmacocinetica. I polimorfi genetici degli enzimi che metabolizzano fenfluramina sono simili tra le etnie, solo la relativa frequenza è diversa. Quindi, sebbene l'esposizione media possa variare leggermente a seconda dell'etnia, l'intervallo di esposizione dovrebbe essere simile.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

In uno studio sull'allattamento, i ratti sono stati trattati per via orale con dexfenfluramina radiomarcata a 1,2 mg/kg, e sono stati raccolti campioni di plasma e latte nell'arco delle 24 ore successive alla dose. Sia dexfenfluramina che nordexfenfluramina sono state rinvenute nel latte a 2 ore dalla somministrazione e nell'arco di 24 ore i livelli sono diminuiti. Non è stata rinvenuta dexfenfluramina nel latte a 24 ore. Nordexfenfluramina era presente in piccole quantità a 24 ore. Il rapporto di radioattività latte/plasma è stato di  $9 \pm 2$  a 2 ore e  $5 \pm 1$  a 24 ore. Sulla base di un confronto del peso corporeo, la dose equivalente umana (0,2 mg/kg di dexfenfluramina) è inferiore alla dose massima raccomandata per l'uomo di fenfluramina.

#### Riproduzione e sviluppo

Fenfluramina e norfenfluramina hanno attraversato la placenta in ratti e conigli in gravidanza. Le esposizioni plasmatiche nei feti di ratto sono risultate più elevate rispetto alle madri, mentre le esposizioni plasmatiche nei conigli sono risultate comparabili nelle madri e nei feti; tuttavia, gli effetti nei feti umani non sono noti.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su ratti si è verificata una diminuzione del peso corporeo fetale e un aumento dell'incidenza di malformazioni esterne e malformazioni scheletriche a dosi elevate in associazione a tossicità materna. Non sono state osservate anomalie fetali a esposizioni almeno cinque volte superiori all'AUC plasmatica negli esseri umani a cui è stata somministrata la dose terapeutica massima raccomandata di fenfluramina.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su conigli non sono state riscontrate malformazioni o variazioni esterne, viscerali o scheletriche legate a fenfluramina, ma è stato evidente un aumento delle perdite successive all'impianto a tutte le dosi, secondariamente alla tossicità materna da fenfluramina (calo ponderale e diminuzione del consumo di cibo). Sono stati osservati ulteriori segni clinici di pupille dilatate, frequenza respiratoria aumentata e tremori. L'esposizione plasmatica (AUC) nei conigli era inferiore a quella ottenuta secondo la dose terapeutica massima raccomandata di fenfluramina per l'uomo.

In uno studio pre- e post-natale condotto su ratti, la tossicità materna è stata associata a un aumento nella nascita di feti morti a dosi elevate. Non sono stati confermati effetti avversi sulle generazioni F<sub>0</sub> e F<sub>1</sub> a esposizioni plasmatiche (AUC) cinque volte superiori a quelle ottenute nell'uomo alla dose massima raccomandata di fenfluramina. Nella prima generazione di prole non vi sono stati effetti sulla funzione riproduttiva generale.

La fenfluramina non ha influito sulle prestazioni riproduttive dei ratti maschi. Nelle femmine, è stata osservata una riduzione dell'indice di fertilità (definito dalla proporzione di accoppiamenti che hanno portato a gravidanze) a dosi tossiche per la madre che è stata considerata correlata a una minore quantità di corpi lutei, un numero significativamente inferiore di siti di impianto e una percentuale più elevata di perdite antecedenti e successive all'impianto. Non sono stati osservati effetti sull'indice di fertilità alle esposizioni plasmatiche (AUC) approssimativamente equivalenti a quelle nell'uomo alla dose massima raccomandata di fenfluramina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio etil-p-idrossibenzoato (E 215)  
Sodio metil-p-idrossibenzoato (E 219)  
Sucralosio (E 955)  
Idrossietilcellulosa (E 1525)  
Sodio fosfato monobasico (E 339)  
Sodio fosfato dibasico (E 339)  
Aroma di ciliegia in polvere:  
    acacia (E 414)  
    glucosio (mais)  
    etile benzoato  
    preparazioni aromatiche naturali  
    sostanze aromatiche naturali  
    sostanze aromatiche  
    maltodestrina (mais)  
    zolfo diossido (E 220)  
Potassio citrato (E 332)  
Acido citrico monoidrato (E 330)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

#### Periodo di validità dopo la prima apertura

Questo medicinale deve essere utilizzato entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fintepla si presenta in un flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) dotato di un tappo a prova di bambino e di manomissione, confezionato in una scatola, un adattatore a pressione per il flacone in polietilene a bassa densità (LDPE) e siringhe per somministrazione orale in polipropilene (PP)/HDPE. La siringa orale inclusa nella confezione deve essere usata per somministrare la dose prescritta.

### Confezioni:

Flacone contenente 60 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL.

Flacone contenente 120 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL.

Flacone contenente 250 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL.

Flacone contenente 360 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### Inserimento dell'adattatore per flacone

Quando si apre il flacone per la prima volta, deve essere inserito l'adattatore.

Lavare e asciugare le mani.

Rimuovere l'imballaggio dell'adattatore per flacone.

Posizionare il flacone su una superficie piana e stabile.

Aprire il flacone.

Tenere il flacone con fermezza.

Allineare l'adattatore con la parte superiore aperta del flacone.

Spingere l'adattatore all'interno del flacone utilizzando il palmo della mano.

L'adattatore deve essere a livello della parte superiore del flacone.

L'adattatore per il flacone non deve essere rimosso dopo ogni utilizzo.

Il tappo del flacone può essere avvitato con l'adattatore inserito.

### Pulizia della siringa

Separare lo stantuffo dalla siringa per sciacquare ogni parte. Non utilizzare detergenti per lavare la siringa e lo stantuffo.

Sciacquare la siringa per somministrazione orale con acqua fredda e lasciarla asciugare all'aria dopo ogni utilizzo.

Sciacquare la parte interna della siringa e lo stantuffo.

Non lavare la siringa e lo stantuffo in lavastoviglie.

È possibile aspirare nella siringa acqua fredda con lo stantuffo e spingerla fuori più volte per pulire la siringa.

Prima dell'utilizzo successivo, la siringa e lo stantuffo devono essere completamente asciutti.

## Sondini per l'alimentazione

La soluzione orale Fintepla è compatibile con la maggior parte dei sondini per l'alimentazione enterale.

Per sciacquare il sondino per l'alimentazione, riempire d'acqua la siringa utilizzata per la somministrazione e sciacquare il sondino. Ripetere l'operazione per 3 volte.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2020

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

O

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Fintepla in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale informativo e del programma di accesso controllato (*controlled access programme*, CAP), compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con le autorità nazionali competenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Fintepla è commercializzato, sia attuato un **CAP** in modo da prevenire l'uso off-label per la gestione del peso nei pazienti obesi, in quanto il rapporto beneficio/rischio in questa popolazione è notoriamente negativo.

Inoltre, il CAP deve essere attuato per confermare che i medici prescrittori sono stati informati della necessità di un monitoraggio cardiaco periodico nei pazienti che assumono Fintepla a causa degli importanti rischi identificati di cardiopatia valvolare e di ipertensione arteriosa polmonare.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Fintepla è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che sono tenuti a prescrivere il prodotto siano a conoscenza del CAP e siano muniti del pacchetto informativo costituito da:

- riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- guida per gli operatori sanitari

Il materiale informativo per gli operatori sanitari (**Guida per gli operatori sanitari**) deve riguardare i seguenti rischi:

- cardiopatia valvolare (*Valvular heart disease*, VHD)
- ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary arterial hypertension*, PAH)
- uso off-label per la gestione del peso

La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- breve informativa sull'inquadramento storico di fenfluramina e sul suo ritiro dal mercato a causa dei rischi di VHD e PAH
- dall'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di VHD e PAH con le dosi utilizzate per trattare la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut
- enfasi posta sull'indicazione attualmente approvata che deve essere rigorosamente rispettata e quindi sull'accesso controllato, garantendo una corretta informazione ai medici prima della prescrizione
- informazioni destinate ai medici sulle condizioni del programma di accesso controllato Fintepla (concordate a livello nazionale)
- istruzioni sulla rilevazione, sul monitoraggio e/o sulla corretta gestione di VHD e PAH associati a fenfluramina
- suggerimenti per incoraggiare i pazienti/chi li assiste a iscrivere i pazienti nel registro di fenfluramina al fine di raccogliere dati sulla sicurezza a lungo termine.

Il materiale informativo per i pazienti e/o chi li assiste deve riguardare i seguenti rischi identificati:

- cardiopatia valvolare (VHD)
- ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

La **guida per il paziente/chi lo assiste** deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- informazioni sull'importanza del monitoraggio cardiaco periodico (ECO)
- formazione sulla rilevazione e sulla corretta gestione di VHD e PAH associati a fenfluramina
- incoraggiamento a partecipare al registro di fenfluramina al fine di raccogliere dati sulla sicurezza a lungo termine.

- Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<b>Registro di Fintepla sulla sicurezza a lungo termine</b> Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve portare a termine un registro osservazionale per fornire dati sulla sicurezza a lungo termine di fenfluramina nella pratica di routine, con particolare attenzione alla caratterizzazione e alla quantificazione degli importanti rischi identificati di VHD e di PAH (obiettivo primario), e del ritardo di crescita (obiettivo secondario). Inoltre, i dati sulla frequenza del monitoraggio ecocardiografico contribuiranno a valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.	Relazione finale: 1° trimestre del 2034

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Scatola di cartone esterna****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale  
fenfluramina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina (come 2,5 mg di fenfluramina cloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: E 215, E 219, Aroma di ciliegia (glucosio, E 220).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

soluzione orale

Flacone da 60 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 120 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 250 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 360 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data della prima apertura del flacone \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non refrigerare o congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1491/001 60 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/002 120 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/003 250 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/004 360 mL soluzione orale

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Fintepla

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

< Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Flacone**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale  
fenfluramina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina (come 2,5 mg di fenfluramina cloridrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: E 215, E 219, Aroma di ciliegia (glucosio, E 220).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**soluzione orale**

Flacone da 60 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 120 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 250 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

Flacone da 360 mL, adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL e due siringhe per somministrazione orale da 6 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data della prima apertura del flacone \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non refrigerare o congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1491/001 60 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/002 120 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/003 250 mL soluzione orale  
EU/1/20/1491/004 360 mL soluzione orale

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Fintepla

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non applicabile.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

Non applicabile.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale fenfluramina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato da lei o dal suo bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino prenda questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei o il suo bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fintepla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Fintepla
3. Come prendere Fintepla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fintepla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Fintepla e a cosa serve

Fintepla contiene il principio attivo fenfluramina.

Fintepla è usato come terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi epilettiche (attacchi) in pazienti di età pari o superiore ai 2 anni che presentano un tipo di epilessia chiamato sindrome di Dravet o uno chiamato sindrome di Lennox-Gastaut. Può aiutare a ridurre il numero e la gravità delle crisi.

Il meccanismo d'azione di Fintepla non è del tutto noto. Tuttavia, si ritiene che agisca aumentando l'attività nel cervello di una sostanza naturale chiamata serotonina e del recettore sigma-1, in grado di ridurre le crisi epilettiche.

#### 2. Cosa deve sapere prima che lei o il suo bambino prenda Fintepla

##### Non prenda Fintepla

- se lei o il suo bambino siete allergici a fenfluramina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se lei o il suo bambino presentate un problema cardiaco come "valvulopatia" o "ipertensione arteriosa polmonare" (pressione elevata nelle arterie polmonari);
- se lei o il suo bambino avete assunto nelle ultime 2 settimane medicinali utilizzati per il trattamento della depressione chiamati inibitori della monoamminoossidasi.

Non prenda Fintepla se una qualsiasi delle condizioni precedenti è valida per lei. In caso di dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Fintepla.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Fintepla se:

- lei o il suo bambino avete un glaucoma;
- lei o il suo bambino avete avuto pensieri relativi a farvi del male o a uccidervi;
- lei o il suo bambino state assumendo un medicinale chiamato ciprozeptadina, utilizzato per il trattamento di allergie o per migliorare l'appetito;
- lei o il suo bambino avete manifestato un aumento nella frequenza delle crisi epilettiche;
- lei o il suo bambino avete avuto una maggiore sonnolenza.

Se uno dei casi precedenti è valido per lei o per il suo bambino (o non ne è sicuro), si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Fintepla.

## **Analisi e controlli**

Prima che lei o il suo bambino iniziate a prendere Fintepla, il medico deve controllare il cuore con un ecocardiogramma (ECO). Il medico verificherà che le valvole cardiache funzionino correttamente e che la pressione nell'arteria tra cuore e polmoni non sia troppo elevata. Una volta iniziato a prendere Fintepla, lei o il suo bambino vi sottoporrete a un controllo ecocardiografico ogni 6 mesi per i primi 2 anni e poi una volta all'anno. Se si interrompe il trattamento con Fintepla, lei o il suo bambino dovrete eseguire un ecocardiogramma 3-6 mesi dopo l'ultima dose.

Il medico deve inoltre controllare il peso prima e durante il trattamento, poiché Fintepla può provocare perdita di peso o appetito ridotto.

## **“Sindrome da serotonina”**

Informi il medico o il farmacista prima di prendere Fintepla se lei o il suo bambino state assumendo medicinali che possono aumentare i livelli di serotonina nel cervello, in quanto l'assunzione di questi medicinali insieme a Fintepla può causare la sindrome da serotonina, una condizione pericolosa per la vita. I medicinali che possono aumentare i livelli di serotonina comprendono:

- “triptani” (come sumatriptan), utilizzati per l'emicrania;
- medicinali IMAO, utilizzati per la depressione;
- medicinali SSRI o SNRI, utilizzati per la depressione e l'ansia.

Prestare attenzione ai segni della sindrome da serotonina che includono:

- essere agitati, vedere cose che non ci sono (allucinazioni) o svenire;
- problemi al cuore e alla circolazione come battito cardiaco accelerato, pressione sanguigna altalenante, temperatura corporea elevata, sudorazione;
- muscoli che si contraggono e che non sono coordinati;
- sensazione di star male o malessere e diarrea.

Informi immediatamente il medico se osserva uno degli effetti indesiderati gravi sopra descritti.

## **Altri medicinali e Fintepla**

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Fintepla può influenzare la modalità di azione di alcuni medicinali. Inoltre, alcuni medicinali possono influenzare la modalità di azione di Fintepla.

Fintepla può causare sonnolenza. Lei o il suo bambino potreste sentire maggiormente sonnolenza se prendete altri medicinali come gli antidepressivi o alcolici contemporaneamente a Fintepla.

In particolar modo, informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere:

- stiripentolo, un medicinale per l'epilessia, poiché può rendersi necessario ridurre la dose di Fintepla;
- “triptani”, IMAO, SNRI o SSRI (vedere sopra alla voce “Sindrome da serotonina”);

- carbamazepina, primidone, rifampicina, fenobarbital e altri barbiturici, fenitoina ed efavirenz, poiché può rendersi necessario aumentare la dose di Fintepla;
- clobazam, valproato e cannabidiolo, ossia medicinali utilizzati per trattare l'epilessia.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se lei o sua figlia sospettate o state pianificando una gravidanza o se state allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Si rivolga al medico riguardo alla guida, all'utilizzo di macchinari, o se lei o il suo bambino praticate attività come il ciclismo o altri sport, perché potrebbe manifestare sonnolenza o stanchezza dopo aver preso questo medicinale.

**Fintepla contiene sodio etil-p-idrossibenzoato (E 215) e sodio metil-p-idrossibenzoato (E 219)** che possono provocare reazioni allergiche (talora ritardate).

#### **Fintepla contiene anidride solforosa (E 220)**

che raramente può provocare reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

#### **Fintepla contiene glucosio**

Questo può essere dannoso per i denti.

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

#### **Fintepla contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 12 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere Fintepla**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

**Il medico, il farmacista o l'infermiere calcoleranno il volume di dosaggio fino alla dose massima raccomandata, utilizzando la formula:**

peso (kg) x dosaggio per unità di peso (mg/kg) ÷ 2,2 mg/mL = mL di dose da assumere **due volte al giorno**

La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduato più vicino.

La tabella seguente deve essere utilizzata solo come controllo del volume di dosaggio calcolato. La tabella 1 **non sostituisce** l'obbligo di calcolare il volume di dosaggio specifico

**Tabella 1: intervallo di volumi di dosaggio in mL per il controllo del calcolo**

	Dosaggio senza STP concomitante*			Dosaggio con STP concomitante**	
Categoria di peso	Dose iniziale	Giorno 7-13	Dal Giorno 14 in avanti	Dose iniziale	Dal Giorno 7 in avanti
	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno	0,35 mg/kg due volte al giorno	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno
3-5 kg	0,2-0,3 mL	0,3-0,5 mL	0,5-0,8 mL	0,2-0,3 mL	0,3-0,5 mL
5-7 kg	0,3-0,4 mL	0,5-0,7 mL	0,8-1,2 mL	0,3-0,4 mL	0,5-0,7 mL

	Dosaggio senza STP concomitante*			Dosaggio con STP concomitante**	
Categoria di peso	Dose iniziale	Giorno 7-13	Dal Giorno 14 in avanti	Dose iniziale	Dal Giorno 7 in avanti
	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno	0,35 mg/kg due volte al giorno	0,1 mg/kg due volte al giorno	0,2 mg/kg due volte al giorno
7-10 kg	0,4-0,5 mL	0,7-1 mL	1,2-1,6 mL	0,4-0,5 mL	0,7-1 mL
10-15 kg	0,5-0,7 mL	1-1,4 mL	1,6-2,4 mL	0,5-0,7 mL	1-1,4 mL
15-20 kg	0,7-1 mL	1,4-1,9 mL	2,4-3,2 mL	0,7-1 mL	1,4-1,9 mL
20-30 kg	1-1,4 mL	1,9-2,8 mL	3,2-4,8 mL	1-1,4 mL	1,9-2,8 mL
30-38 kg	1,4-1,8 mL	2,8-3,5 mL	4,8-6 mL (dose massima)	1,4-1,8 mL	2,8-3,5 mL
38-43 kg	1,8-2 mL	3,5-4 mL	6 mL (dose massima)	1,8-2 mL	3,5-4 mL (dose massima)
43-55 kg	2-2,5 mL	4-5 mL	6 mL (dose massima)	2-2,5 mL	4 mL (dose massima)
55-65 kg	2,5-3 mL	5-6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	2,5-3 mL	4 mL (dose massima)
65-86 kg	3-4 mL	6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	3-4 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)
86-130 kg	4-6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	6 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)	4 mL (dose massima)

\*Senza STP concomitante: la dose massima di 13 mg due volte al giorno corrisponde a 6 mL due volte al giorno.

\*\*Con STP concomitante: la dose massima di 8,6 mg due volte al giorno corrisponde a 4 mL due volte al giorno.

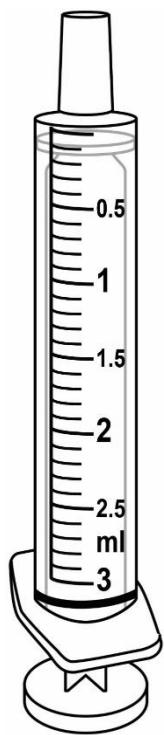
### Dose da assumere

- Le verrà indicato quanti mL prendere per ogni dose.
- Prenda il medicinale due volte al giorno.
- Il medico inizierà a somministrare a lei o al suo bambino una dose bassa, che può poi essere gradualmente aumentata a seconda dell'efficacia del medicinale e del relativo impatto su di lei o sul suo bambino.
- La quantità massima che può prendere è pari a 6 mL due volte al giorno.
- Se sta assumendo stiripentolo, la quantità massima che può prendere è pari a 4 mL due volte al giorno.
- Non prenda più della dose prescritta in quanto può causare gravi effetti indesiderati.

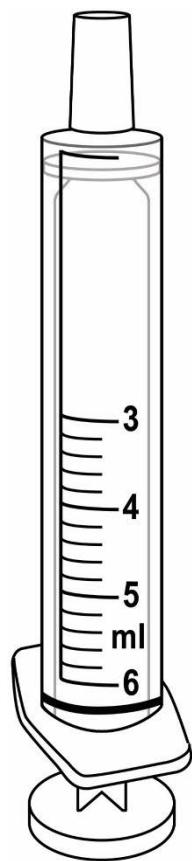
### Assunzione del medicinale

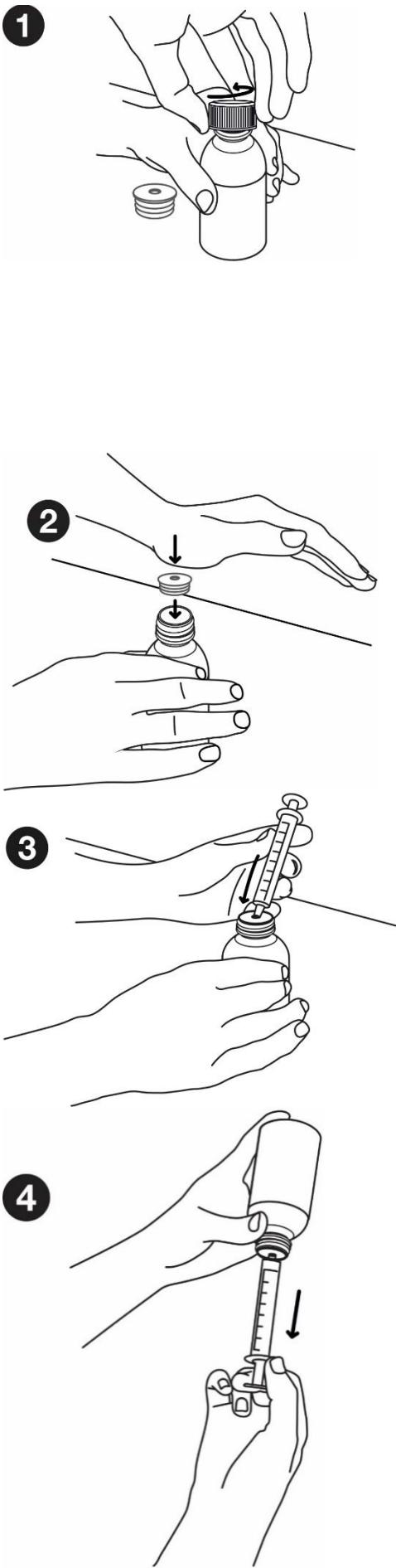
- Prenda questo medicinale per bocca.
- Prenda il medicinale con il cibo o tra un pasto e l'altro.
- La soluzione orale Fintepla è compatibile con una dieta chetogenica.
- Il medicinale è un liquido. Utilizzare le siringhe per somministrazione orale fornite per misurare la dose, come illustrato di seguito.
- Utilizzare la siringa verde da 3 mL per dosi fino a 3 mL.
- Utilizzare la siringa porpora da 6 mL per dosi tra 3,2 mL e 6 mL.
- La soluzione orale Fintepla è compatibile con la maggior parte dei sondini per l'alimentazione enterale.
- Per sciacquare il sondino per l'alimentazione, riempire d'acqua la siringa utilizzata per la somministrazione e sciacquare il sondino. Ripetere l'operazione per 3 volte.

Siringa da 3 mL: verde



Siringa da 6 mL: porpora





Scrivere sulla confezione la data della prima apertura del flacone.

La prima volta che si apre il flacone è necessario fissare lo specifico adattatore. Le istruzioni di seguito riportate indicano come applicare l'adattatore.

*Inserimento dell'adattatore per flacone:* quando si apre il flacone per la prima volta, deve essere inserito l'adattatore.

Lavare e asciugare le mani.

Rimuovere l'adattatore per il flacone dal suo imballaggio.

Posizionare il flacone su una superficie piana e stabile.

Aprire il flacone.

Tenere il flacone con fermezza.

Allineare l'adattatore con la parte superiore aperta del flacone.

Spingere l'adattatore per flacone al suo interno con il palmo della mano fino a quando l'adattatore non sarà a livello della parte superiore del flacone.

Lasciare l'adattatore inserito nel flacone dopo aver usato il medicinale.

Avvitare il tappo del flacone con l'adattatore lasciato inserito.

*Assunzione del medicinale:*

prima di misurare la dose, assicurarsi che lo stantuffo sia spinto fino in fondo nella siringa per somministrazione orale.

Tenere il flacone del medicinale con fermezza su una superficie dura e piana.

Spingere l'estremità della siringa per somministrazione orale nell'adattatore per il flacone fino a quando non è più possibile spingerla ulteriormente.

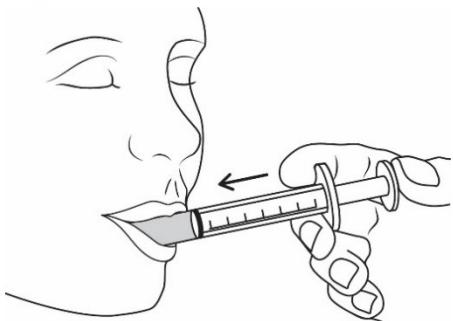
Tenere insieme la siringa per somministrazione orale e il flacone e capovolgerli.

Tirare lentamente lo stantuffo per prelevare la giusta dose.

Tenere insieme la siringa per somministrazione orale e il flacone e poi rigirarli.

Tenendo con fermezza il flacone, estrarre delicatamente la siringa per somministrazione orale dall'adattatore.

**5**



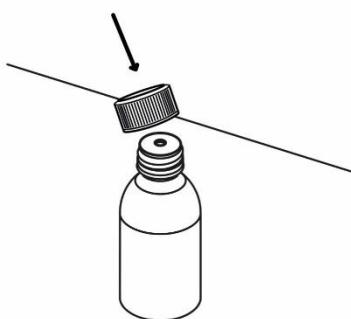
Posizionare l'estremità della siringa per somministrazione orale contro l'interno della guancia del paziente.

Spingere delicatamente lo stantuffo fino a quando non è completamente premuto.

Rimarrà una piccola quantità nell'estremità della siringa. È normale.

Non iniettare il medicinale nella parte posteriore della gola, in quanto potrebbe causare soffocamento.

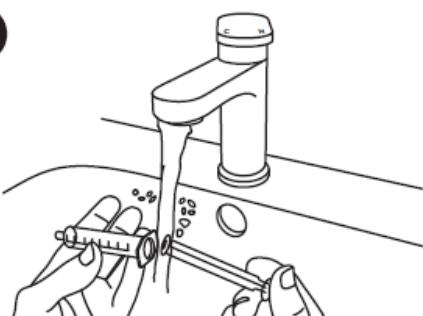
**6**



Rimettere il tappo sul flacone e girare fino a quando non si ferma.

Lasciare sempre l'adattatore inserito nel flacone.

**7**



#### *Pulizia della siringa:*

sciacquare la siringa per somministrazione orale con acqua fredda e lasciarla asciugare all'aria dopo ogni utilizzo.

Sciacquare la parte interna della siringa e lo stantuffo.

È possibile aspirare acqua fredda nella siringa con lo stantuffo e spingerla fuori più volte per pulire la siringa.

È possibile separare lo stantuffo dalla siringa per sciacquare ogni parte. Non utilizzare detergenti per lavare la siringa e lo stantuffo. Non lavare la siringa e lo stantuffo in lavastoviglie.

Prima dell'utilizzo successivo, la siringa e lo stantuffo devono essere completamente asciutti.

#### **Se lei o il suo bambino prende più Fintepla di quanto deve**

Si rivolga a un medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé il flacone del medicinale. Possono manifestarsi i seguenti effetti: agitazione, sonnolenza o confusione, arrossamento o sensazione di calore, brividi e sudorazione.

#### **Se lei o il suo bambino dimenticate di prendere Fintepla**

- Preendetelo non appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi ora di prendere la dose successiva, saltate la dose dimenticata.
- Non prendete una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se lei o il suo bambino interrompete il trattamento con Fintepla**

Il trattamento con Fintepla non deve essere interrotto senza consultare il medico. Qualora il medico decida di interrompere l'assunzione di questo medicinale, chiederà a lei o al suo bambino di diminuire lentamente la quantità assunta ogni giorno. Diminuendo lentamente la dose si riduce il rischio di avere una crisi epilettica e uno stato epilettico.

Dai tre ai sei mesi dopo l'ultima dose di Fintepla, lei o il suo bambino dovrete eseguire un ecocardiogramma.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Molto comune:** può riguardare più di una 1 persona su 10

- appetito ridotto
- sonnolenza
- diarrea
- stanchezza

**Comune:** possono riguardare fino a 1 persona su 10

- bronchite
- comportamento anormale
- rapidi cambiamenti d'umore
- aggressione
- agitazione
- insonnia
- tremore delle mani, delle braccia o delle gambe
- problemi di coordinazione dei movimenti, di deambulazione e di equilibrio
- tono muscolare ridotto
- crisi epilettiche
- crisi epilettiche persistenti (stato epilettico)
- sonno profondo e prolungato (letargia)
- perdita di peso
- stitichezza
- aumento della produzione di saliva
- vomito
- eruzione cutanea
- basso livello di zucchero nel sangue
- prolattina nel sangue aumentata

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- irritabilità
- sindrome da serotonina
- elevata pressione sanguigna nelle arterie dei polmoni (ipertensione arteriosa polmonare)
- cardiopatia valvolare

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se osserva uno degli effetti indesiderati sopra elencati.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Fintepla**

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non refrigerare o congelare.
- Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.
- Se si perde o si danneggia una siringa, o non si riesce a leggere gli indicatori di dosaggio su una siringa, utilizzarne un'altra fornita nella confezione, o rivolgersi al farmacista.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Fintepla**

Il principio attivo è chiamato fenfluramina. Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina (come 2,5 mg di fenfluramina cloridrato).

Gli altri componenti sono:

- sodio etil-p-idrossibenzoato (E 215)
- sodio metil-p-idrossibenzoato (E 219)
- sucralosio (E 955)
- idrossietilcellulosa (E 1525)
- sodio fosfato monobasico (E 339)
- sodio fosfato dibasico (E 339)
- aroma di ciliegia in polvere:
  - acacia (E 414)
  - glucosio (mais)
  - etile benzoato
  - preparazioni aromatiche naturali
  - sostanze aromatiche naturali
  - sostanze aromatiche
  - maltodestrina (mais)
  - zolfo diossido (E 220)
- potassio citrato (E 332)
- acido citrico monoidrato (E 330)
- acqua per preparazioni iniettabili

### **Descrizione dell'aspetto di Fintepla e contenuto della confezione**

- Fintepla soluzione orale è fornita sotto forma di liquido limpido, incolore e leggermente viscoso al gusto di ciliegia.
- La soluzione è disponibile in un flacone bianco dotato di tappo a prova di bambino e di manomissione.
- Ogni scatola contiene uno dei seguenti tipi:
  - flacone contenente 60 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL
  - flacone contenente 120 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL
  - flacone contenente 250 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL
  - flacone contenente 360 mL di soluzione orale, un adattatore per flacone, due siringhe per somministrazione orale da 3 mL con graduazioni da 0,1 mL e due siringhe da 6 mL con graduazioni da 0,2 mL.

- È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

O

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

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

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

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

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

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

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

**Kύπρος**  
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**  
Medfiles SIA  
Tel: . +371 67 370 250

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

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

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

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

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

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

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

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.