

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fintepla 2,2 mg/ml solución oral

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mililitro contiene 2,2 mg de fenfluramina (como clorhidrato de fenfluramina).

### Excipiente(s) con efecto conocido

Glucosa (de maíz): 0,627 mg/ml

Etilparahidroxibenzoato sódico (E215) 0,23 mg/ml

Metilparahidroxibenzoato sódico (E219): 2,3 mg/ml

Dióxido sulfuroso (E220): 0,000009 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral.

Líquido transparente, incoloro y ligeramente viscoso, con un pH de 5.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Fintepla está indicado para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad igual o mayores.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Fintepla lo deben iniciar y supervisar médicos que tengan experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

El medicamento Fintepla se prescribe y se dispensa conforme al programa de acceso controlado de Fintepla (ver sección 4.4).

## Posología

### *Pacientes pediátricos (niños de 2 años y mayores) y adultos*

**Tabla 1: Recomendaciones posológicas para el síndrome de Dravet**

	<b><u>sin</u></b> estiripentol	<b><u>con</u></b> estiripentol
Dosis de inicio: primera semana	0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día)	
Día 7: segunda semana*	0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)	Dosis de mantenimiento 0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)
Día 14: ajuste adicional según proceda*	0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día)	No procede
Dosis máxima recomendada	26 mg (13 mg dos veces al día, es decir, 6,0 ml dos veces al día)	17 mg (8,6 mg dos veces al día, es decir, 4,0 ml dos veces al día)

\*Para los pacientes que toleran fenfluramina y requieren reducir más las crisis convulsivas. Para los pacientes que requieren un ajuste más rápido, se puede incrementar la dosis cada 4 días.

Si la dosis calculada es de 3,0 ml o menos, se debe utilizar la jeringa de impresión verde de 3 ml.  
Si la dosis calculada es superior a los 3,0 ml, se debe utilizar la jeringa de impresión púrpura de 6 ml.  
La dosis calculada se debe redondear al incremento graduado más próximo.

**Tabla 2: Recomendaciones posológicas para el síndrome de Lennox-Gastaut**

Dosis de inicio: primera semana	0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día)
Día 7: segunda semana**	0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)
Día 14: dosis de mantenimiento**	0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día)
Dosis máxima recomendada	26 mg (13 mg dos veces al día, es decir, 6,0 ml dos veces al día)

\*\*La dosis debe aumentarse según la tolerabilidad hasta la dosis de mantenimiento recomendada (es decir, día 14).

Si la dosis calculada es de 3,0 ml o menos, se debe utilizar la jeringa de impresión verde de 3 ml.  
Si la dosis calculada es superior a los 3,0 ml, se debe utilizar la jeringa de impresión púrpura de 6 ml.  
La dosis calculada se debe redondear al incremento graduado más próximo.

### *Interrupción del tratamiento*

Antes de interrumpir el tratamiento se reducirá gradualmente la dosis. Como ocurre con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la interrupción abrupta, siempre que sea posible, para reducir el riesgo de un aumento en la frecuencia de crisis convulsivas y el status epilepticus. Se debe

realizar un último ecocardiograma entre 3 y 6 meses después de la última dosis del tratamiento con fenfluramina.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Por lo general, no se recomienda ajustar la dosis cuando Fintepla se administra a pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, sin embargo, se puede considerar un ajuste más lento. Si se notifican reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 5.2).

Fintepla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal. Se desconoce si fenfluramina o su metabolito activo, norfenfluramina, son dializables.

No hay datos clínicos específicos sobre el uso de Fintepla con estiripentol en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, no se recomienda el uso de Fintepla en pacientes con insuficiencia renal tratados con estiripentol.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Por lo general, no se recomienda ajustar la dosis cuando Fintepla se administra sin estiripentol de forma concomitante a pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase A y B). En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) que no reciban estiripentol de forma concomitante, la dosis máxima es de 0,2 mg/kg dos veces al día y la dosis diaria total máxima es de 17 mg.

Existen escasos datos clínicos sobre el uso de Fintepla con estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

En los pacientes con insuficiencia hepática se puede considerar un ajuste de dosis más lento. Si se notifican reacciones adversas, puede ser necesaria una reducción de la dosis (ver sección 5.2).

No hay datos clínicos sobre el uso de Fintepla con estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Por tanto, no se recomienda el uso de Fintepla en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave tratados con estiripentol.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No hay datos sobre el uso de Fintepla en pacientes de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Fintepla en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Fintepla se debe administrar por vía oral.

Fintepla puede tomarse con o sin alimentos.

Fintepla es compatible con las sondas de administración gástrica y nasogástrica disponibles (ver sección 6.6).

Fintepla contiene una cantidad muy limitada de carbohidratos digeribles y es compatible con la dieta cetogénica.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Valvulopatía aórtica o mitral.

Hipertensión arterial pulmonar.

Dentro de los 14 días posteriores a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa debido a un aumento del riesgo de padecer síndrome serotoninérgico.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Valvulopatía aórtica o mitral e hipertensión arterial pulmonar

Debido a los casos comunicados de valvulopatía que pueden haber tenido su causa en fenfluramina a dosis más elevadas cuando se usa para el tratamiento de la obesidad adulta, se debe realizar la monitorización cardiaca mediante ecocardiograma. Los pacientes con valvulopatía o hipertensión arterial pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos controlados de fenfluramina para el tratamiento del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. No se observaron valvulopatías durante estos estudios.

Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben realizarse un ecocardiograma para determinar la situación basal (véase la sección 4.3) y descartar cualquier valvulopatía o hipertensión pulmonar preexistente.

La monitorización ecocardiográfica debe realizarse cada 6 meses durante los 2 primeros años y después cada año. Si un ecocardiograma indica cambios valvulares patológicos, se debe evaluar la necesidad de realizar otro ecocardiograma de seguimiento con mayor frecuencia para evaluar si la anomalía es persistente. Si se observan anomalías patológicas en el ecocardiograma, se recomienda evaluar la relación de beneficio-riesgo para continuar el tratamiento con fenfluramina, cosa que debe discutirse con el médico prescriptor, con la persona encargada de la atención al paciente y con el cardiólogo.

Cuando el tratamiento se interrumpa por cualquier motivo, se debe realizar un último ecocardiograma entre 3 y 6 meses después de la última dosis del tratamiento con fenfluramina.

Si el tratamiento se detiene debido a que aparece una valvulopatía aórtica o mitral, se debe proporcionar un seguimiento y una monitorización adecuados conforme a las directrices locales para el tratamiento de estas valvulopatías.

Al utilizarse en el pasado dosis más elevadas para tratar la obesidad en adultos, se notificaron casos en que fenfluramina estaba asociada a la hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar no se observó en el programa clínico, pero los datos poscomercialización muestran que también puede producirse con las dosis utilizadas para tratar la epilepsia (ver sección 4.8).

Si los resultados del ecocardiograma apuntan a una hipertensión arterial pulmonar, se debe repetir dicho ecocardiograma tan pronto como sea posible y antes de pasados 3 meses para confirmar estos resultados. Si los resultados del ecocardiograma sugieren de una manera confirmada un aumento de la probabilidad de hipertensión arterial pulmonar tal y como definen para «probabilidad intermedia» en sus directrices de 2015 la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology - ESC) y la Sociedad Europea del Sistema Respiratorio (European Respiratory Society - ERS), se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo que supondría continuar con Fintepla por parte del médico prescriptor, el cuidador y el cardiólogo. Si el ecocardiograma detecta, y se confirma, una alta probabilidad de hipertensión arterial pulmonar, según se describe en las Directrices de 2015 de ESC y ERS, se recomienda detener el tratamiento con fenfluramina.

##### Disminución del apetito y pérdida de peso

Fenfluramina puede causar reducción del apetito y pérdida de peso (ver sección 4.8). Se puede presentar un efecto aditivo en la disminución del apetito cuando fenfluramina se combina con otros antiepilépticos, como por ejemplo estiripentol. La reducción del peso parece estar relacionada con la dosis. La mayoría de los pacientes volvieron a ganar peso con el paso del tiempo cuando continuaban con el tratamiento. El peso del paciente se debe someter a monitorización. Se debe realizar una

evaluación del beneficio/riesgo antes de comenzar el tratamiento con fenfluramina en los pacientes que tengan historial de anorexia o bulimia nerviosa.

#### Programa de acceso controlado a Fintepla

Se ha creado un programa de acceso controlado para 1) evitar el uso fraudulento de este medicamento en la gestión del peso de pacientes obesos y 2) confirmar que los médicos que lo recetan han sido informados de la necesidad de realizar la monitorización cardíaca periódica de los pacientes que toman Fintepla.

#### Somnolencia

Fenfluramina puede causar somnolencia.

Otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, pueden potenciar el efecto de somnolencia de fenfluramina (ver las secciones 4.5 y 4.7).

#### Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de los ensayos controlados con placebo y aleatorizados referentes a medicamentos antiepilépticos que no incluían fenfluramina ha mostrado un pequeño riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este efecto y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con fenfluramina. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que acudan al médico inmediatamente si aparecen signos de ideación o comportamiento suicidas.

#### Síndrome serotoninérgico

Como pasa con los otros agentes serotoninérgicos, se puede producir el síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede resultar mortal, en el tratamiento con fenfluramina, en particular cuando se produce el uso simultáneo de otros agentes serotoninérgicos (incluidos los ISRS, los IRSN, los antidepresivos tricíclicos o los triptanos); con agentes que alteran el metabolismo serotoninérgico como los IMAO; o con antipsicóticos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia y descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos y diarrea).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con fenfluramina y otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

#### Mayor frecuencia de las crisis convulsivas

Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, se puede producir un aumento clínicamente significativo de la frecuencia de las crisis convulsivas durante el tratamiento con fenfluramina, lo cual puede exigir un ajuste de la dosis de fenfluramina y/o los medicamentos antiepilépticos concomitantes, o bien la retirada de fenfluramina si la relación beneficio/riesgo es negativa.

#### Ciproheptadina

Ciproheptadina es un potente antagonista del receptor serotoninérgico y, por lo tanto, puede reducir la eficacia de fenfluramina. Si se añade ciproheptadina al tratamiento con fenfluramina, se debe monitorizar a los pacientes para comprobar que no empeoran las crisis convulsivas. Si se inicia el tratamiento con fenfluramina en un paciente que está tomando ciproheptadina, la eficacia de fenfluramina puede reducirse.

### Glaucoma

La fenfluramina puede provocar midriasis y puede precipitar el glaucoma de ángulo cerrado. Finalice el tratamiento de los pacientes que presenten una reducción aguda de la agudeza visual. Evalúe la finalización del tratamiento si hay dolor ocular y no se puede determinar otra causa.

### Efecto de los inductores de CYP1A2 y CYP2B6

La administración conjunta con inductores fuertes de CYP1A2 o CYP2B6 reducirá las concentraciones plasmáticas de fenfluramina, lo que puede reducir la eficacia de fenfluramina (ver sección 4.5). Si se considera necesaria la administración conjunta de un inductor fuerte de CYP1A2 o CYP2B6 con fenfluramina, se debe supervisar al paciente por si disminuye la eficacia y se podría considerar un aumento de la dosis de fenfluramina siempre que no supere el doble de la dosis máxima diaria (52 mg/día) (ver sección 4.2). Si se interrumpe la administración de un inductor fuerte de CYP1A2 o CYP2B6 durante el tratamiento de mantenimiento con fenfluramina, considere la reducción gradual de la dosis de fenfluramina a la dosis administrada antes de iniciar el inductor (ver sección 4.2).

### Efecto de los inhibidores de CYP1A2 o CYP2D6

El inicio de un tratamiento concomitante con un inhibidor fuerte de CYP1A2 o CYP2D6 puede dar lugar a una mayor exposición y, por lo tanto, se deben controlar las reacciones adversas y puede ser necesario reducir la dosis en algunos pacientes.

La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina con fluvoxamina (un inhibidor fuerte de CYP1A2) en estado de equilibrio (50 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó el AUC<sub>0-t</sub> de fenfluramina en una proporción de 2,1 veces y la C<sub>máx</sub> en una proporción de 1,2 veces, y disminuyó el AUC<sub>0-t</sub> de norfenfluramina en una proporción de 1,3 veces y la C<sub>máx</sub> en una proporción de 1,4 veces, en comparación con fenfluramina administrada en monoterapia.

La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina con paroxetina (un inhibidor fuerte de CYP2D6) en estado de equilibrio (30 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó el AUC<sub>0-t</sub> de fenfluramina en una proporción de 1,8 veces y la C<sub>máx</sub> en una proporción de 1,1 veces, y redujo el AUC<sub>0-t</sub> de norfenfluramina en una proporción de 1,2 veces y la C<sub>máx</sub> en una proporción de 1,3 veces, en comparación con fenfluramina administrada en monoterapia.

### Excipientes

Este medicamento contiene etil para-hidroxibenzoato sódico (E215) y metil parahidroxibenzoato sódico (E219) que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También contiene dióxido de azufre (E220) que raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves y broncoespasmo.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Puede perjudicar los dientes.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por la dosis máxima diaria de 12 ml; esto es, esencialmente «exento de sodio».

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas con otros depresores del sistema nervioso central aumentan el riesgo de depresión grave del sistema nervioso central. Ejemplos de dichos depresores son otros agentes serotoninérgicos (como ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos o triptanos); agentes que alteran el metabolismo serotoninérgico como los IMAO; o antipsicóticos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos (ver las secciones 4.3 y 4.4).

##### Interacciones farmacocinéticas

###### *Estudios clínicos*

###### Efecto de estiripentol en tratamiento permanente más clobazam y/o valproato sobre fenfluramina

En tratamiento permanente, en los estudios de fase 3, la administración conjunta de 0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día), con un máximo de 17 mg/día, de fenfluramina con una pauta posológica estándar antiépiléptica de estiripentol más clobazam y/o valproato, dio como lugar un aumento del 130 % en la AUC<sub>0-24</sub> de fenfluramina y una reducción en la AUC<sub>0-24</sub> de norfenfluramina del 60 %, comparada con los resultados que se obtuvieron con 0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día) con un máximo de 26 mg/día, de fenfluramina sin estiripentol (ver sección 4.2).

###### Efecto de cannabidiol en tratamiento permanente sobre fenfluramina

La administración conjunta de una sola dosis de fenfluramina a razón de 0,35 mg/kg con dosis repetidas de cannabidiol aumentó la AUC<sub>0-INF</sub> de fenfluramina en un 59 % y la C<sub>max</sub> en un 10 % y redujo la AUC<sub>0-INF</sub> de norfenfluramina en un 22 % y la C<sub>max</sub> en un 33 %, si se compara con fenfluramina administrada sola. La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina, con dosis repetidas de cannabidiol, no afectó a la farmacocinética de cannabidiol, si se compara con los resultados obtenidos cuando solo se administraba cannabidiol. No fue necesario ningún ajuste de la dosis cuando fenfluramina se administraba junto con cannabidiol.

###### Efecto de la rifampicina (inductor fuerte de CYP3A y 2C19, e inductor moderado de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 2C9) o de los inductores fuertes de CYP1A2 o CYP2B6

La rifampicina induce numerosas enzimas CYP que metabolizan la fenfluramina y la norfenfluramina. La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina con rifampicina en estado de equilibrio (600 mg una vez al día) en voluntarios sanos disminuyó la AUC<sub>0-t</sub> de fenfluramina en un 58 % y la C<sub>max</sub> en un 40 %, y disminuyó la AUC<sub>0-t</sub> de norfenfluramina en un 50%, y aumentó la C<sub>max</sub> de norfenfluramina en un 13 %, en comparación con fenfluramina administrada en monoterapia. Puede ser necesario un aumento de la dosis de fenfluramina cuando se administra junto con rifampicina o un inductor fuerte de CYP1A2 o CYP2B6 (ver sección 4.4).

###### Efecto de los inhibidores de CYP1A2 o CYP2D6

La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina con fluvoxamina (un inhibidor fuerte del CYP1A2) en estado de equilibrio (50 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó la AUC<sub>0-t</sub> de la fenfluramina en una proporción de 2,1 veces y la C<sub>max</sub> en una proporción de 1,2 veces, y disminuyó la AUC<sub>0-t</sub> de la norfenfluramina en una proporción de 1,3 veces y la C<sub>max</sub> en una proporción de 1,4 veces, en comparación con fenfluramina administrada en monoterapia.

La administración conjunta de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina con paroxetina (un inhibidor fuerte del CYP2D6) en estado de equilibrio (30 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó la AUC<sub>0-t</sub> de fenfluramina en una proporción de 1,8 veces y la C<sub>max</sub> en una proporción de 1,1 veces, y disminuyó la AUC<sub>0-t</sub> de norfenfluramina en una proporción de 1,2 veces y la C<sub>max</sub> en una proporción de 1,3 veces, en comparación con fenfluramina administrada en monoterapia.

## *Estudios in vitro*

### *Efectos de fenfluramina sobre otros medicamentos*

La administración conjunta de una sola dosis de 0,7 mg/kg de fenfluramina, junto con una sola dosis de una combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico no influyó en la farmacocinética de estiripentol ni en la farmacocinética del clobazam o de su metabolito el N-desmetilnorclobazam, ni tampoco en la farmacocinética del ácido valproico, si se compara con la combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico por separado.

### *Efecto de fenfluramina sobre los sustratos de CYP2D6*

Los estudios *in vitro* indican que la fenfluramina puede inhibir el CYP2D6. Se ha comunicado que las concentraciones de la desipramina en estado de equilibrio aumentan aproximadamente al doble con la administración concomitante de la fenfluramina. La administración conjunta de la fenfluramina con sustratos del CYP2D6 puede aumentar la concentración plasmática de estos sustratos.

### *Efecto de fenfluramina sobre los sustratos de CYP2B6 y CYP3A4*

Los estudios *in vitro* indican que fenfluramina puede inducir la CYP2B6 y puede inducir la CYP3A4 intestinal. La administración conjunta de fenfluramina con sustratos de CYP2B6 o CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estos sustratos.

### *Efecto de fenfluramina sobre los sustratos de MATE1*

Los estudios *in vitro* indican que norfenfluramina (el principal metabolito, farmacológicamente activo) puede inhibir MATE1 en concentraciones clínicamente relevantes. La administración conjunta de fenfluramina con sustratos de MATE1 puede aumentar la concentración plasmática de estos sustratos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de fenfluramina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, en ausencia de toxicidad materna o paterna (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Fintepla durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si fenfluramina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que fenfluramina/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en niños lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se han observado efectos de fenfluramina sobre la fertilidad humana a dosis clínicas de 104 mg/día. Sin embargo, los estudios en animales sugieren que Fintepla puede afectar posiblemente a la fertilidad femenina (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Fintepla sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que puede causar cierta somnolencia y fatiga. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan vehículos ni operen máquinas hasta que vean por su experiencia cómo se pueden ver afectados de manera negativa (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad para el síndrome de Dravet

Las reacciones adversas que se comunican con mayor frecuencia son disminución del apetito (34,7 %), diarrea (19,9 %), infección respiratoria de vías altas (18,1 %), anomalías en el ecocardiograma\* (18,1 %), fatiga (18,1 %), pirexia (17,6 %), reducción de la glucemia (14,4 %) y somnolencia (13,0 %).

\* *Consistieron en regurgitación mitral marginal y leve, así como regurgitación aórtica marginal, que se consideraron fisiológicas.*

##### Resumen del perfil de seguridad para el síndrome de Lennox-Gastaut

Las reacciones adversas que se comunican con mayor frecuencia son disminución del apetito (27,8 %), fatiga (18,8 %), infección respiratoria de vías altas (15,9 %), somnolencia (13,6 %), diarrea (11,9 %) y vómitos (10,8 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en los estudios clínicos de fenfluramina con control mediante placebo y a partir de la vigilancia poscomercialización se indican en la tabla de más abajo según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3. Reacciones adversas para el síndrome de Dravet**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria de vías altas	Bronquitis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Comportamiento anómalo Agresividad Agitación Insomnio Cambios de humor	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Ataxia Hipotonía Letargo Crisis convulsiva Status epilepticus Temblor	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Hipertensión arterial pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Estreñimiento Hipersecreción salival	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Fatiga		
Exploraciones complementarias	Reducción de la glucemia Anomalías en el ecocardiograma*	Pérdida de peso Elevación de la prolactina en sangre	

\* Consistieron en regurgitación mitral marginal y leve, así como regurgitación aórtica marginal, que se consideraron fisiológicas.

**Tabla 4. Reacciones adversas para el síndrome de Lennox-Gastaut**

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección respiratoria de vías altas	Bronquitis Gripe Neumonía
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Agresividad
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Crisis convulsiva Status epilepticus Letargo Temblor
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos	Estreñimiento Hipersecreción de saliva
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	
Exploraciones complementarias		Elevación de la prolactina en sangre Pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Disminución del apetito y pérdida de peso*

Fenfluramina puede causar una reducción del apetito y pérdida de peso. En los ensayos controlados de niños y adultos jóvenes que sufrían el síndrome de Dravet, el 34,7 % de los pacientes tratados con fenfluramina presentaban una reacción adversa de reducción del apetito, si se compara con el 7,6 % de los pacientes que recibían placebo y aproximadamente el 18,9 % de los pacientes tratados con fenfluramina presentaban una reducción del peso  $\geq 7$  % respecto de su peso basal, comparado con el 2,4 % de los pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos controlados de niños y adultos con síndrome de Lennox-Gastaut, el 27,8 % de los pacientes tratados con fenfluramina presentaban una reacción adversa de disminución del apetito, comparado con el 11,5 % de los pacientes con placebo, y aproximadamente el 4 % de los pacientes tratados con fenfluramina presentaban una

reducción del peso  $\geq 7$  % respecto de su peso basal, comparado con el 0 % de los pacientes que recibían placebo. La reducción del apetito y del peso parece estar relacionada con la dosis. La mayoría de los pacientes volvieron a aumentar de peso con el paso del tiempo cuando continuaban con el tratamiento de fenfluramina.

#### *Status epilepticus y crisis convulsivas*

En los ensayos clínicos de fase 3 del síndrome de Dravet, la frecuencia observada del status epilepticus fue del 1,5 % en el grupo de placebo y del 5,1 % en el grupo combinado de fenfluramina. En el ensayo clínico de fase 3 del SLG, la frecuencia observada del status epilepticus fue del 1,1 % en el grupo de placebo y del 1,1 % en el grupo de fenfluramina. No se produjeron interrupciones por el status epilepticus en los ensayos clínicos de fase 3 del síndrome de Dravet y del SLG.

En los ensayos controlados en pacientes con síndrome de Dravet, las crisis convulsivas se comunicaron con menor frecuencia en los pacientes tratados con fenfluramina (5,1 %) que en los pacientes tratados con placebo (9,8 %). Sin embargo, las crisis convulsivas que se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio en la evaluación se comunicaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con fenfluramina que en los tratados con placebo, esto es, en el 2,8 % de los pacientes tratados con fenfluramina en comparación con el 1,5 % de los que recibieron placebo. En el ensayo del SLG, las crisis convulsivas se comunicaron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con fenfluramina (6,8 %) y en los pacientes con placebo (6,9 %). Sin embargo, las crisis convulsivas que se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio en la evaluación fueron más frecuentes en los pacientes tratados con fenfluramina que en quienes recibieron placebo, con el 6,3 % de los pacientes tratados con fenfluramina, comparado con el 1,1 % de los pacientes con placebo.

La media de los días transcurridos hasta la aparición de los acontecimientos de crisis convulsivas en el ensayo de fase 3 del SLG tras el inicio del tratamiento fue de 26,3 días en el grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina, 31,3 días en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina y 31,3 días en el grupo de placebo.

#### *Evaluaciones de seguridad ecocardiográficas*

La valvulopatía y la hipertensión arterial pulmonar se evaluaron en estudios controlados con placebo y estudios de extensión abiertos mediante ecocardiografía en 341 pacientes con síndrome de Dravet y 263 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Ningún paciente experimentó valvulopatía ni hipertensión arterial pulmonar en los estudios controlados con placebo ni durante los estudios de extensión abiertos con una exposición de hasta 3 años. En los estudios a doble ciego del síndrome de Dravet, la regurgitación marginal de la válvula mitral se observó en el 17,9 % de los pacientes del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina (n = 7/39), el 23,3 % del grupo de 0,4 mg/kg/día de fenfluramina (n = 10/43), el 22,5 % del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 9/40) y el 9,5 % del grupo de placebo (n = 8/84). Se comunicó regurgitación mitral leve en el 2,3 % del grupo de 0,4 mg/kg/día de fenfluramina (n = 1/43). Se comunicó regurgitación aórtica marginal en el 7,9 % de los pacientes del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 3/40). En el estudio a doble ciego del síndrome de Lennox-Gastaut, se comunicó regurgitación marginal de la válvula mitral en el 14,8 % de los pacientes del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina (n = 13/89), el 17,6 % del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 15/87) y el 22,1 % del grupo de placebo (n = 19/87). Se comunicó regurgitación mitral leve en el 1,1 % de los pacientes del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 1/87). Se comunicó regurgitación aórtica marginal en el 5,6 % de los pacientes del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina (n = 5/89) y el 2,3 % del grupo de placebo (n = 2/87). Un paciente de 11 años de edad del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina mostró regurgitación leve de la válvula aórtica. No se observaron anomalías de la morfología valvular y, tras una evaluación diagnóstica mediante ecocardiografía transesofágica, el hallazgo se clasificó como ausente. La regurgitación mitral marginal y leve y la regurgitación aórtica marginal son hallazgos no patológicos según definen las Directrices de 2015 de ESC y ERS. Cuando se observó regurgitación mitral o aórtica marginal, los resultados fueron a menudo transitorios. Tras la comercialización, se ha notificado hipertensión arterial pulmonar asociada a fenfluramina (10,12 mg/día) en un niño con síndrome de Dravet. El paciente interrumpió el tratamiento con fenfluramina y la reacción se resolvió tras la interrupción (ver sección 4.4).

### *Letargo, somnolencia y fatiga*

En los ensayos clínicos en sujetos con síndrome de Dravet, el letargo se comunicó de forma frecuente, en el 9,7 %, y la somnolencia y la fatiga/astenia fueron muy frecuentes, con el 13,0 % y el 18,1 % de los grupos combinados de tratamiento con fenfluramina respectivamente. En el estudio controlado del síndrome de Lennox-Gastaut, el letargo fue frecuente, con el 4 % de los sujetos. La fatiga/astenia y la somnolencia fueron muy frecuentes, con el 18,8 % y el 13,6 % de los sujetos, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas de letargo, somnolencia y fatiga/astenia se comunicaron en las 2 primeras semanas de tratamiento con fenfluramina y fueron de intensidad leve o moderada. La interrupción debido a letargo, somnolencia y fatiga/astenia fue rara y, en la mayoría de los casos, estos acontecimientos adversos se resolvieron o mejoraron con la continuación del tratamiento. En los ensayos controlados del síndrome de Dravet, el 0,8 % y el 1,6 % de los sujetos de los grupos combinados de tratamiento con fenfluramina la interrumpieron debido a letargo y somnolencia respectivamente. En el estudio del SLG, el 1,7 % de los sujetos de los grupos de tratamiento con fenfluramina la interrumpieron debido a somnolencia.

### *Trastornos gastrointestinales*

En el ensayo controlado de fase 3 del SLG en niños y adultos jóvenes, la diarrea (11,9 %) y los vómitos (10,8 %) se observaron con más frecuencia en los grupos combinados de fenfluramina que en el grupo de placebo (4,6 % y 5,7 %, respectivamente) durante las 14 semanas de los periodos de ajuste de la dosis y mantenimiento. El tiempo medio hasta la aparición de la diarrea en los grupos de fenfluramina fue de 25,0 y 26,1 días en los grupos de 0,2 mg/kg/día y 0,8 mg/kg/día respectivamente, comparado con los 46,0 días del grupo de placebo, mientras que el tiempo medio hasta la aparición de los vómitos en los grupos de fenfluramina fue de 29,8 y 29,1 días en los grupos de 0,2 mg/kg/día y 0,8 mg/kg/día respectivamente, comparado con los 42,8 días del grupo de placebo.

En el ensayo controlado del SLG y hasta el ensayo abierto, la diarrea y el estreñimiento se observaron con más frecuencia en los grupos de dosis más altas. El tiempo medio hasta la aparición de la diarrea fue de 215,7 días, 95,2 días y 79,6 días en los grupos de dosis diaria media de  $>0$  a  $<0,4$  mg/kg/día, de  $0,4$  a  $<0,6$  mg/kg/día y  $\geq 0,6$  mg/kg/día respectivamente, mientras que el tiempo medio hasta la aparición del estreñimiento fue de 113,0 días, 173,7 días y 140,1 días en los grupos de dosis diaria media de  $>0$  a  $<0,4$  mg/kg/día, de  $0,4$  a  $<0,6$  mg/kg/día y  $\geq 0,6$  mg/kg/día respectivamente.

Todos los acontecimientos de diarrea y estreñimiento notificados fueron de intensidad leve o moderada.

### *Trastornos de infecciones e infestaciones*

En el ensayo controlado de fase 3 del SLG en niños y adultos jóvenes, las infecciones de las vías respiratorias altas (7,4 %) se observaron con más frecuencia en los grupos combinados de fenfluramina que en el grupo de placebo (3,4 %) durante las 14 semanas de los periodos de ajuste de la dosis y mantenimiento. El tiempo medio hasta la aparición de las infecciones de las vías respiratorias altas en los grupos de fenfluramina fue de 42,9 días y 40,8 días en los grupos de 0,2 mg/kg/día y 0,8 mg/kg/día respectivamente, comparado con 46,7 días en el grupo de placebo.

En el estudio controlado del SLG, se notificó una frecuencia mayor de infecciones en el grupo activo del grupo de edad de 2 a 6 años. La incidencia combinada de las infecciones de las vías respiratorias altas (como la faringitis estreptocócica, la faringoamigdalitis, la rinitis, la sinusitis y las infecciones víricas de las vías respiratorias altas) fue más frecuente en el 14,2 % de los sujetos del grupo de tratamiento con fenfluramina. Fueron frecuentes la bronquitis (2,3 %), la gripe (2,3 %), la otitis media (1,1 %) y la neumonía (2,3 %). La mayoría de estas infecciones se dieron en 2 sujetos o más del grupo de tratamiento con fenfluramina y en ninguno del grupo de placebo.

En el ensayo controlado del SLG hasta el ensayo abierto, la nasofaringitis, las infecciones de las vías respiratorias altas, la gastroenteritis vírica y la neumonía se observaron con más frecuencia en los grupos de dosis altas. El tiempo medio hasta la aparición de estos acontecimientos fue de 6,0 a 155,1 días, de 107,1 a 212,5 días y de 155,7 a 320,7 días en los grupos de dosis diaria media de  $>0$  a  $<0,4$  mg/kg/día, de  $0,4$  a  $<0,6$  mg/kg/día y de  $\geq 0,6$  mg/kg/día respectivamente.

Todos los acontecimientos comunicados de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y gastroenteritis vírica fueron de intensidad leve o moderada. Se comunicaron dos casos de neumonía grave en el grupo de dosis media de 0,4 a >0,6 mg/kg/día durante la parte abierta del ensayo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Solo se han comunicado unos pocos datos referentes a los efectos clínicos y la gestión de la sobredosis por fenfluramina. Agitación, mareo, confusión, sofocos, temblores (o escalofríos), fiebre, sudor, dolor abdominal, hiperventilación y pupilas dilatadas que no reaccionan son efectos que se notificaron a dosis de fenfluramina mucho más elevadas que las que se utilizan en el programa de ensayos clínicos.

Se deben supervisar minuciosamente las funciones vitales y se debe administrar un tratamiento de soporte en el caso de convulsiones, arritmias o dificultades respiratorias.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX26.

#### Mecanismo de acción

Fenfluramina es un agente de liberación de la serotonina y por lo tanto estimula diversos subtipos del receptor 5-HT mediante la liberación de serotonina. Fenfluramina puede reducir las crisis convulsivas actuando como agonista de determinados receptores serotoninérgicos en el cerebro, incluidos los receptores 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> y también actúa sobre el receptor sigma-1. Se desconoce el modo preciso de acción de fenfluramina en el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.

#### Eficacia clínica

##### **Síndrome de Dravet**

###### *Niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet*

Se evaluó la efectividad de fenfluramina en niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet en tres estudios aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos (1501, 1502, 1504).

El estudio 1 (n = 119) y el estudio 3 (n = 143) constituyen los análisis prospectivos combinados de los primeros 119 pacientes inscritos (estudio 1) y los demás pacientes inscritos posteriormente (estudio 3) en 2 estudios idénticos doble ciego y controlados con placebo, ZX008-1501 y ZX008-1502. Los estudios 1501 y 1502 se realizaron en paralelo con un diseño idéntico: estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, con 3 grupos y multicéntricos, con un periodo basal de 6 semanas, un periodo de ajuste de la dosis de 2 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas, para una duración total del tratamiento de 14 semanas. Los pacientes que tomaban estiripentol de forma concomitante no fueron inscritos en estos estudios. Los pacientes elegibles fueron aleatorizados en una relación 1:1:1 a una de las dos dosis de fenfluramina (0,7 mg/kg al día o 0,2 mg/kg al día, con un máximo de 26 mg/día) o placebo. La media (desviación estándar) de edad de los pacientes inscritos fue de 9,0 (4,7) años en el estudio 1 y de 9,3 (4,7) años en el estudio 3, en un

intervalo de 2 a 18 años. La mayoría de los pacientes tenían una edad  $\geq 6$  años (73,9 % en el estudio 1 y 74,6 % en el estudio 3). Todos los pacientes inscritos presentaban un control inadecuado de la enfermedad con un mínimo de un medicamento antiepiléptico, con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetogénica, los medicamentos antiepilépticos concomitantes utilizados con mayor frecuencia ( $\geq 25$  % en total) fueron valproato, clobazam, topiramato y levetiracetam.

En el estudio 1, la mediana de la frecuencia basal de crisis convulsivas en 28 días fue de 34,0, 17,5 y 21,2 en los grupos de placebo, fenfluramina 0,2 mg/kg al día y fenfluramina 0,7 mg/kg al día, respectivamente. En el estudio 3, la mediana de la frecuencia basal de crisis convulsivas en 28 días fue de 12,7, 18,0 y 13,0 en los grupos de placebo, fenfluramina 0,2 mg/kg al día y fenfluramina 0,7 mg/kg al día, respectivamente.

**Tabla 5. Síndrome de Dravet: resultados de las variables de eficacia principal y secundarias seleccionadas del estudio 1 y el estudio 3**

		Estudio 1			Estudio 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día
<b>Frecuencia de las crisis convulsivas</b>	N	40	39	40	48	46	48
	Basal. Mediana (mín, máx)	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	12,7 (4,0, 229,3)	18,0 (4,0, 1464,0)	13,0 (2,7, 2700,7)
<b>Periodo de mantenimiento</b>	N	39	39	40	48	46	48
	Al final del periodo de mantenimiento. Mediana (mín, máx)	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	10,6 (1,0 139,0)	7,6 (0,0, 2006,8)	3,2 (0,0, 3651,7)
	Reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas mensual media comparada con el placebo y ajustada a la situación basal	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p <0,001	-	49,3 % p <0,0001	65,7 % p <0,0001
<b>% de reducción en las crisis convulsivas</b>	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 50$ % de las crisis convulsivas mensuales respecto a la situación basal	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) ES = 37,3 % RR: 5,48	35 (68,8 %) ES = 60,4 % RR: 8,25
	Tamaño del efecto <sup>1</sup> Riesgo relativo						
	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 75$ % de las crisis convulsivas mensuales respecto a la situación basal	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

		Estudio 1			Estudio 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día	Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día
	Tamaño del efecto <sup>1</sup> Riesgo relativo						
	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 100\%$ de las crisis convulsivas mensuales respecto a la situación basal Tamaño del efecto <sup>1</sup>	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
	<b>Intervalo más prolongado sin crisis convulsivas (mediana)</b>	9,5 días	15,0 días p = 0,035	25,0 días p <0,001	10,0 días	18,5 días p = 0,0002	30 días p <0,0001
	<b>Periodo de ajuste de la dosis + mantenimiento</b>						

<sup>1</sup> Tamaño del efecto (ES) (diferencia de riesgos) calculado como proporción de Activo-Placebo; RR: Riesgo relativo.

El estudio 2 (conocido anteriormente como 1504) (N = 87) fue un estudio paralelo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de 2 brazos, controlado por placebo, que tras 6 semanas de situación basal, continuó con un periodo de ajuste de la dosis de 3 semanas y un periodo de mantenimiento de 12 semanas, con un total de 15 semanas de tratamiento. Los pacientes que cumplían los requisitos se sometieron a aleatorización a razón de 1:1 a fenfluramina 0,4 mg/kg/día (máximo 17 mg/día) o al placebo añadido a su tratamiento estándar estable con estiripentol (más clobazam y/o valproato) y posiblemente otros medicamentos antiepilépticos. La edad media (desviación estándar) de los pacientes participantes en el estudio 2 fue de 9,1 años (4,80 años) con un intervalo de 2 a 19 años. Los pacientes tenían  $\geq 6$  años de edad (72,4 %) <6 años (27,6 %), varones (57,5 %), y, cuando se notificaba este dato, blancos (59,8 %). La enfermedad de los participantes no se podía controlar adecuadamente con al menos un medicamento antiepiléptico, que podía ser estiripentol, con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetogénica. La mediana de la frecuencia basal de crisis convulsivas durante 28 días fue de 10,7 y 14,3 en los grupos de placebo y de fenfluramina a razón de 0,4 mg/kg/día, respectivamente.

**Tabla 6. Síndrome de Dravet: resultados de las variables de eficacia principal y secundarias seleccionadas del estudio 2 (conocido anteriormente como estudio ZX008-1504)**

		Estudio 2	
		Placebo + estiripentol	Fenfluramina 0,4 mg/kg/día + estiripentol
<b>Frecuencia de las crisis convulsivas</b>	N	44	43
	Basal.	10,7	14,3
	Mediana (mín, máx)	(2,7, 162,7)	(2,7, 213,3)
<b>Periodo de mantenimiento</b>	N	44	42
	Al final del periodo de mantenimiento.	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Mediana (mín, máx)		
	Reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas mensual	-	54,9 % p <0,001

		<b>Estudio 2</b>	
		<b>Placebo + estiripentol</b>	<b>Fenfluramina 0,4 mg/kg/día + estiripentol</b>
	media comparada con el placebo y ajustada a la situación basal		
<b>% de reducción en las crisis convulsivas</b>	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 50$ % de las crisis convulsivas mensuales respecto a la situación basal Tamaño del efecto <sup>1</sup> Riesgo relativo	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES = 45,7 RR: 6,02
<b>Periodo de mantenimiento</b>	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 75$ % de las crisis convulsivas mensuales respecto a la situación basal Tamaño del efecto <sup>1</sup> Riesgo relativo	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
	Número (%) de pacientes con una reducción $\geq 100$ % de las crisis convulsivas mensuales respecto de la situación basal Tamaño del efecto <sup>1</sup>	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
<b>Intervalo más prolongado sin crisis (mediana)</b>		13,0 días	22,0 días p = 0,004
<b>Periodo de ajuste de la dosis + mantenimiento</b>			

<sup>1</sup> Tamaño del efecto (ES) (diferencia de riesgos) calculado como proporción de Activo-Placebo; RR: Riesgo relativo.

### *Adultos*

La población con el síndrome de Dravet en el estudio 1 y en el estudio 2 estaba constituida predominantemente por pacientes pediátricos y solamente 7 de los pacientes eran adultos de edades de 18-19 años (3,4 %), y por lo tanto se obtuvieron unos datos limitados de eficacia y seguridad en la población adulta con síndrome de Dravet.

### Datos abiertos

Los pacientes con síndrome de Dravet que participaron en el estudio 1 y en el estudio 2 podían participar en un estudio de extensión abierto (estudio 5). El objetivo principal del estudio abierto fue determinar la efectividad y la seguridad a largo plazo de la fenfluramina en las dosis de entre 0,2 y 0,7 mg/kg/día, con lo cual se podía ajustar la dosis de fenfluramina para optimizar el tratamiento. Se dan los datos correspondientes a 330 pacientes que participaron en el estudio abierto y recibieron fenfluramina durante un máximo de 3 años (mediana del periodo de tratamiento: 631 días; intervalo: 7 a 1086). Un 23 % de los pacientes interrumpieron su participación en el estudio durante el periodo de tratamiento con extensión abierta, de ellos un 15 % por falta de eficacia y un 1 % por acontecimientos adversos.

## Síndrome de Lennox-Gastaut

### *Niños y adultos jóvenes con síndrome de Lennox-Gastaut*

La efectividad de fenfluramina para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de entre 2 y 35 años de edad se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (parte 1 del estudio 4).

En la parte 1 del estudio 4 se comparó una dosis de 0,7 mg/kg/día (N = 87) y una dosis de 0,2 mg/kg/día (N = 89) (hasta una dosis diaria máxima de 26 mg/kg) de fenfluramina con un placebo. Los pacientes tenían diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut y no estaban bien controlados con al menos un antiepiléptico, con o sin estimulación del nervio vago o dieta cetogénica. El estudio tenía un periodo basal de 4 semanas, durante el cual los pacientes debían tener un mínimo de 8 crisis convulsivas con caída tomando un tratamiento antiepiléptico estable. Las crisis convulsivas con caída incluían: crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, tónico-clónicas generalizadas secundarias, tónicas, atónicas o tónico-atónicas causantes de caída confirmada. El periodo basal se siguió de la aleatorización a un periodo de ajuste de la dosis de 2 semanas y un periodo de mantenimiento posterior de 12 semanas en el que la dosis de fenfluramina permanecía estable.

En la parte 1 del estudio 4, el 99 % de los pacientes tomaban entre 1 y 4 antiepilépticos concomitantes. Los antiepilépticos concomitantes usados con más frecuencia (en al menos el 25 % de los pacientes) eran el clobazam (45,2 %), la lamotrigina (33,5 %) y el valproato (55,9 %).

La variable principal de la eficacia de la parte 1 del estudio 4 era el cambio porcentual respecto del periodo basal en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días durante las 14 semanas de los periodos combinados de ajuste de la dosis y mantenimiento (es decir, el periodo de tratamiento) en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina comparado con el grupo de placebo. Las variables secundarias clave eran la proporción de pacientes que lograban una reducción  $\geq 50$  % respecto del periodo basal en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina comparado con el grupo de placebo y la proporción de pacientes que lograban una mejora (mejora mínima, considerable y muy grande) en la Impresión global del clínico: Mejora (CGI-I) evaluada por el investigador principal en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina comparado con el grupo de placebo.

En la parte 1 del estudio 4, la mediana del cambio porcentual respecto del periodo basal (reducción) en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días fue significativamente mayor en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina comparado con el grupo de placebo (tabla 6). Se observó una reducción de las crisis convulsivas con caída en las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con fenfluramina y el efecto se mantuvo uniforme durante el periodo de tratamiento de 14 semanas.

En los sujetos con  $\geq 124$  crisis convulsivas con caída por 28 días durante el periodo basal, la reducción de la FCC se situó en el -19,98 %, el -7,37 % y el -11,21 % en los sujetos del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina, el grupo de 0,2 mg/kg/día y el grupo de placebo respectivamente.

**Tabla 7. Síndrome de Lennox-Gastaut: resultados de las variables seleccionadas en la parte 1 del estudio 4 (periodo de mantenimiento)**

	<b>Placebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramina 0,7 mg/kg/día (N = 87)</b>
<b>Variable principal: cambio porcentual respecto al PB en la FCC durante el M</b>		
Estadísticas resumidas de la FCC <sup>a</sup>		
Mediana en el PB	53,00	82,00
Mediana durante el M	47,33	55,73

	<b>Placebo (N = 87)</b>	<b>Fenfluramina 0,7 mg/kg/día (N = 87)</b>
Mediana del cambio porcentual respecto al PB durante el M	-7,28	-27,16
<b>Modelo no paramétrico<sup>b</sup></b>		
Valor de la p en la comparación con el placebo	—	0,0018
<b>Estimación de HL para la mediana de la diferencia (A-P)</b>		
Estimación (err. est.)	—	-20 (5,795)
IC del 95 %	—	-31,61, -8,89
<b>Variable secundaria clave: porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 50 % respecto del PB en la FCC (tasa de pacientes con respuesta del 50 %) durante el M</b>		
Reducción ≥ 50 % en la FCC, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valor de p para la comparación con el placebo <sup>c</sup>		0,0044
<b>Variable secundaria clave: porcentaje de pacientes con mejora<sup>d</sup> en la evaluación del investigador CGI-I al final del M</b>		
Sujetos con puntuación 1, 2 o 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valor de p frente al placebo <sup>e</sup>		0,0567

ANCOVA = análisis de la covarianza; A-P = grupo activo-grupo de placebo; PB = periodo basal; CGI I = Impresión global del clínico; Mejora; IC = intervalo de confianza; FCC = frecuencia de las crisis con caída por 28 días; HL = Hodges-Lehmann; Err. est. = error estándar; AD+M = periodos de ajuste de la dosis y mantenimiento

- Los valores del PB, AD+M y cambio porcentual respecto del PB en el M para la frecuencia de las crisis convulsivas por 28 días se presentan a la escala original.
- Los resultados se basan en un modelo ANCOVA no paramétrico con el grupo de tratamiento (3 niveles) y las categorías del peso (<37,5 kg, ≥37,5 kg) como factores, el rango la frecuencia de las crisis convulsivas del PB como covariable y el rango del cambio porcentual respecto del PB en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el tratamiento (M) como respuesta
- A partir de un modelo de regresión logística que comprendía una variable de la respuesta categórica (reducción porcentual conseguida, sí o no), las categorías del grupo del peso (<37,5 kg, ≥37,5 kg) y la FCC basal como covariable.
- Mejora mínima, considerable o muy grande.
- A partir de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel en la que se comparó el tratamiento activo con el placebo tras ajustar por las categorías del peso.

La mediana de la reducción porcentual respecto del periodo basal en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días con la dosis inferior de fenfluramina (0,2 mg/kg/día) durante el periodo de mantenimiento no alcanzó significación estadística en comparación con el placebo (mediana del cambio entre el grupo de pacientes con 0,2 y el de placebo y el cambio porcentual respecto del periodo basal durante el periodo de mantenimiento, -11,48 [IC del 95 %, -26,61; 3,31]).

El tipo de crisis convulsiva con una mayor mediana de cambio porcentual respecto del inicio en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con el grupo de placebo fueron las crisis convulsivas tónico-clónicas (-45,7 % con 0,7 mg/kg/día de fenfluramina [n = 38] frente a 3,7 % con placebo [n = 38]).

Los pacientes con Lennox-Gastaut que finalizaron la parte 1 del estudio 4 pudieron participar en la parte 2, un estudio de extensión abierto de dosis flexible y 52 semanas. El objetivo principal de la parte 2 del estudio 4 era evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de fenfluramina a dosis de entre 0,2 mg/kg/día y 0,7 mg/kg/día. Todos los pacientes recibieron 0,2 mg/kg/día de fenfluramina durante 1 mes y luego la dosis se ajustó para optimizar el tratamiento.

De los 172 sujetos con SLG tratados con Fintepla durante ≥ 12 meses, el 46,5 % recibieron una dosis diaria media de entre 0,4 y < 0,6 mg/kg/día, el 33,7 % recibieron una dosis diaria media ≥ 0,6 mg/kg/día y el 19,8 %, una dosis diaria media de entre >0 y < 0,4 mg/kg/día.

Se proporcionan los datos de 247 pacientes que se inscribieron en la parte 2 del estudio 4 y recibieron fenfluramina durante 364 días de mediana (intervalo: 19 a 542 días). Hubo 143 sujetos que habían finalizado el estudio, 19 sujetos que seguían participando y 85 sujetos que se habían retirado. El motivo más frecuente de la interrupción de la participación fue la falta de eficacia (55 [22,3 %]), los acontecimientos adversos (13 [5,3 %]) y la retirada por parte del sujeto (13 [5,3 %]).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Fintepla en uno o más grupos de población pediátrica en el síndrome de Dravet (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Farmacocinética

La farmacocinética de fenfluramina y de norfenfluramina se estudió en sujetos sanos, en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet y en pacientes pediátricos y adultos con síndrome de Lennox-Gastaut.

### Absorción

Fenfluramina tiene un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{\max}$ ) de entre 3 y 5 horas en estado de equilibrio. La biodisponibilidad absoluta de fenfluramina es del 68 % al 83 % aproximadamente. No hubo efecto de los alimentos sobre la farmacocinética de fenfluramina ni de norfenfluramina.

En el caso de fenfluramina, la  $C_{\max}$  se presenta ~3 h tras una sola dosis oral en voluntarios sanos y es de 28,6 ng/ml tras una dosis de 0,35 mg/kg y 59,3 ng/ml tras una dosis de 0,7 mg/kg de fenfluramina. La  $AUC_{\text{inf}}$  es de 673 ng × h/ml y de 1660 ng × h/ml tras 0,35 mg/kg y de 0,7 mg/kg, respectivamente. En el caso de norfenfluramina, la  $C_{\max}$  se produce ~12 h tras una sola dosis oral en voluntarios sanos y es de 11,7 ng/ml y de 16,1 ng/ml tras una dosis de 0,354 mg/kg o 0,78 mg/kg, respectivamente. La  $AUC_{\text{inf}}$  es de 798 ng × h/ml y de ~800 ng × h/ml tras 0,35 mg/kg y 0,7 mg/kg, respectivamente. La  $C_{\max}$  y la  $AUC_{\text{inf}}$  de fenfluramina parecen ser proporcionales respecto de la dosis en el intervalo de dosis de 0,35 a 0,7 mg/kg en voluntarios sanos. La  $C_{\max}$  y la  $AUC_{\text{inf}}$  de norfenfluramina son inferiores al valor proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,35 a 0,7 mg/kg en voluntarios sanos. El incremento de  $AUC_{\text{inf}}$  fue de 0,5 veces para la dosis de 0,7 mg/kg, comparado con los resultados de la dosis de 0,35 mg/kg. El incremento de  $C_{\max}$  fue de 0,7 veces en el caso de la dosis de 0,7 mg/kg comparado con lo que ocurre con la dosis de 0,35 mg/kg.

En los pacientes pediátricos con síndrome de Dravet, tras recibir una dosis de fenfluramina de 0,2 mg/kg/día, administrada dos veces al día, la exposición en régimen permanente ( $AUC_{0-24}$ ) es de 371 ng\*h/ml en el caso de fenfluramina y de 222 ng\*h/ml en el caso de norfenfluramina. En el caso de los pacientes pediátricos, tras recibir una dosis de fenfluramina de 0,7 mg/kg/día, administrada dos veces al día con un máximo de 26 mg/día, la  $AUC_{0-24}$  en régimen permanente es de 1400 ng\*h/ml de fenfluramina y de 869 ng\*h/ml de norfenfluramina tras una dosis de 0,7 mg/kg/día, administrada dos veces al día.  $C_{\max,ss}$  fue de 68,6 ng/ml para fenfluramina y de 37,8 ng/ml para norfenfluramina. En el caso de administración concomitante de estiripentol, la  $AUC_{0-24}$  del estado de equilibrio es de 1030 ng\*h/ml para fenfluramina y de 139 ng\*h/ml para norfenfluramina tras una dosis de 0,2 mg/kg/día, administrada dos veces al día; la  $AUC_{0-24}$  de régimen permanente es de 3240 ng\*h/ml para fenfluramina y de 364 ng\*h/ml para norfenfluramina tras una dosis de 0,35 mg/kg/día, administrada dos veces al día.

En los pacientes pediátricos y adultos con síndrome de Lennox-Gastaut que reciben 0,7 mg/kg/día de Fintepla administrado dos veces al día, hasta una dosis diaria total de 26 mg de fenfluramina, la

exposición sistémica en estado de equilibrio ( $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-24}$ ) a fenfluramina es ligeramente inferior a la media, pero no se considera significativamente distinta de la de los pacientes con síndrome de Dravet.

La vida media en plasma de fenfluramina y de norfenfluramina indica que se alcanzará aproximadamente el 94 % del estado de equilibrio en unos 4 días para fenfluramina y en unos 5 días para norfenfluramina (4 vidas medias). En sujetos sanos, el coeficiente de acumulación de  $C_{\text{máx}}$  es de 3,7 veces para fenfluramina y de 6,4 veces para norfenfluramina, y el coeficiente de acumulación de  $AUC_{0-24}$  es de 2,6 veces para fenfluramina y de 3,7 veces para norfenfluramina.

### Distribución

Fenfluramina se une al 50 % a proteínas plasmáticas *in vitro* y su unión es independiente de las distintas concentraciones de fenfluramina. El volumen geométrico medio (CV%) de distribución ( $V_z/F$ ) de fenfluramina es de 11,9 (16,5 %) l/kg tras la administración oral de fenfluramina en sujetos sanos.

### Biotransformación

Más del 75 % de fenfluramina se metaboliza a norfenfluramina antes de su eliminación, principalmente por parte de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6. A continuación, norfenfluramina se desamina y se oxida para formar metabolitos inactivos. Se desconoce el grado en que estos metabolitos inactivos están presentes en el plasma y en la orina. Se desconoce la participación de enzimas distintas de las CYP (por ejemplo, UGT) en el metabolismo de norfenfluramina, pero los datos de la bibliografía indican que norfenfluramina puede glucuronizarse en un grado significativo.

### Transportadores

Fenfluramina y norfenfluramina no eran sustratos *in vitro* de la P-glucoproteína, la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

### Eliminación

La mayor parte de una dosis de fenfluramina de administración oral (>90 %) se excreta a través de la orina, principalmente como metabolito; menos del 5 % se encuentra en las heces. La eliminación (CL/F) media geométrica (CV%) de fenfluramina es de 6,9 l/h (29 %) y la vida media es de 20 horas tras la administración oral de fenfluramina en sujetos sanos. La vida media de la eliminación de norfenfluramina es ~30 h.

### Poblaciones especiales

#### *Polimorfismo genético*

No se observó ningún impacto del genotipo de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, ni de CYP3A4 en la farmacocinética de fenfluramina ni de norfenfluramina.

#### *Insuficiencia renal*

La eliminación renal es la ruta predominante de eliminación de la fenfluramina, donde más del 90 % de la dosis administrada se elimina en la orina como molécula padre, o bien como sus metabolitos. En un estudio en el que se comparó la farmacocinética de una sola dosis de 0,35 mg/kg de fenfluramina en sujetos con insuficiencia renal grave (determinada por la modificación de la dieta en la enfermedad renal, tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y voluntarios sanos emparejados, la  $C_{\text{máx}}$  y la  $AUC_{0-t}$  de fenfluramina aumentaron en un 20 % y un 87 %, respectivamente, en la insuficiencia renal grave. Estos aumentos en la exposición a fenfluramina no son clínicamente significativos. Se observaron cambios pequeños e insignificantes en la  $AUC_{0-t}$  y la  $C_{\text{máx}}$  de norfenfluramina en sujetos con insuficiencia renal grave. No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se administra Fintepla a pacientes con insuficiencia renal leve o grave, sin embargo, se puede

considerar un ajuste más lento. Si se notifican reacciones adversas, quizá sea necesario reducir la dosis.

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio en el que se comparó la farmacocinética de una dosis única de 0,35 mg/kg de fenfluramina en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh clase A, B o C, respectivamente), la  $AUC_{0-t}$  de fenfluramina aumentó en un 95 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, en un 113 % en los sujetos con insuficiencia hepática moderada y en un 185 % en los sujetos con insuficiencia hepática grave, en comparación con los sujetos emparejados con función hepática normal. Los aumentos de la  $C_{máx}$  de fenfluramina se situaron entre el 19 % y el 29 % en la insuficiencia hepática. Las exposiciones sistémicas a norfenfluramina aumentaron ligeramente en un 18 % ( $AUC_{0-t}$ ), como máximo, o descendieron en un 45 % ( $C_{máx}$ ), como máximo, en los sujetos con insuficiencia hepática. En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, la semivida de eliminación en plasma promedio de fenfluramina aumentó hasta las 34,5 horas, 41,1 horas y 54,6 horas, respectivamente, en comparación con las 22,8 horas en los sujetos con función hepática normal. La semivida de eliminación en plasma promedio correspondiente de norfenfluramina fue de 54,0 horas, 72,5 horas y 69,0 horas, respectivamente, en comparación con las 30,2 horas en los sujetos con función hepática normal. Las diferencias en las exposiciones en la insuficiencia hepática leve y moderada no se consideran clínicamente significativas. La dosis de fenfluramina debe reducirse en los pacientes con insuficiencia hepática grave [ver sección 4.2, Posología y forma de administración para poblaciones especiales].

El análisis retrospectivo de las exposiciones en estado de equilibrio a fenfluramina y norfenfluramina en la Cohorte 2 del Estudio 2 (n=12) indicó que, en los ensayos de fase 3, no se produjeron cambios clínicamente significativos en ausencia o presencia de dosis estables de estiripentol en pacientes con síndrome de Dravet clasificados como con insuficiencia hepática leve, en comparación con aquellos con un funcionamiento hepático normal ( $AST/ALT$  y  $BILI \leq LSN$ ).

No se recomienda el uso de fenfluramina en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave tratados con estiripentol.

#### *Peso corporal*

La eliminación del medicamento y la exposición de la farmacocinética de fenfluramina y de norfenfluramina eran coherentes en un amplio intervalo de índices de peso corporal (12,3 a 35 kg/m<sup>2</sup>).

#### *Género*

La farmacocinética de fenfluramina y de norfenfluramina fue coherente en hombres y mujeres.

#### *Raza*

La evaluación estaba limitada por la reducida cantidad de sujetos no blancos en la muestra de manera que no se puede extraer ninguna conclusión del efecto de la raza sobre la farmacocinética. Los polimorfos genéticos de las enzimas que metabolizan fenfluramina son iguales en las distintas razas; solamente difiere su frecuencia. Por lo tanto, aunque la exposición media puede diferir ligeramente según la raza, se puede esperar que el intervalo de la exposición sea similar.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un estudio de lactación, se administró a las ratas dosis orales de dexfenfluramina radiomarcada a razón de 1,2 mg/kg y se recogieron muestras de plasma y de leche durante las 24 horas siguientes a la administración de la dosis. En la leche se encontró tanto dexfenfluramina como nordexfenfluramina a las 2 horas de la administración de la dosis y los niveles se fueron reduciendo a lo largo de 24 horas. No se encontró dexfenfluramina en la leche a las 24 horas. A las 24 horas se presentaba en pequeñas cantidades nordexfenfluramina. La tasa de radiactividad leche:plasma fue de  $9 \pm 2$  a las 2 horas y de  $5 \pm 1$  a las 24 horas. Tomando como comparación el peso corporal, la dosis humana equivalente (0,2 mg/kg de dexfenfluramina) es inferior a la dosis máxima recomendada en humanos de Fintepla.

## Reproducción y desarrollo

Fenfluramina y norfenfluramina atravesaron la placenta en ratas y conejas preñadas. Las exposiciones plasmáticas en los fetos de las ratas fueron superiores a las que presentaban las madres, mientras que las exposiciones plasmáticas en los conejos fueron comparables entre las madres y los fetos; sin embargo, se desconocen los efectos en los fetos humanos.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas se produjo una reducción del peso corporal fetal y un aumento en la incidencia de malformaciones externas y esqueléticas con la dosis alta, asociados a la toxicidad materna. No se observaron anomalías fetales a exposiciones al menos cinco veces superiores al AUC plasmática en los seres humanos que recibieron la dosis terapéutica máxima recomendada de Fintepla.

No se determinaron malformaciones o variaciones externas, viscerales o esqueléticas relacionadas con fenfluramina en un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, pero se evidenció un aumento de las pérdidas postimplantación con todas las dosis como consecuencia de la toxicidad materna de fenfluramina (pérdida de peso corporal y disminución del consumo de alimentos). Se observaron signos clínicos adicionales como pupilas dilatadas, aumento de la frecuencia respiratoria y temblores. Las exposiciones plasmáticas (AUC) en conejos fueron inferiores a las de los seres humanos a la dosis terapéutica máxima recomendada de Fintepla.

En un estudio prenatal y posnatal en ratas, la toxicidad materna se asoció a un aumento de la mortinatalidad con la dosis alta. No se confirmaron efectos adversos en las generaciones F<sub>0</sub> y F<sub>1</sub> a exposiciones plasmáticas (AUC) cinco veces superiores a las de los seres humanos a la dosis terapéutica máxima recomendada de Fintepla. En la primera generación de crías, no hubo efectos en la función reproductora general.

Fenfluramina no afectó al rendimiento reproductivo de las ratas macho. En las hembras, se observó una reducción del índice de fertilidad (definido por la proporción de apareamientos que dieron lugar a gestaciones) a dosis maternalmente tóxicas que se correlacionó con un número menor de cuerpos lúteos, un número significativamente menor de lugares de implantación y un mayor porcentaje de pérdidas pre y post implantación. No se observaron efectos en el índice de fertilidad a exposiciones plasmáticas (AUC) aproximadamente equivalentes a las de los seres humanos a la dosis terapéutica máxima recomendada de Fintepla.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Etil parahidroxibenzoato sódico (E 215)  
Metil parahidroxibenzoato sódico (E 219)  
Sucralosa (E 955)  
Hidroxietilcelulosa (E 1525)  
Fosfato monosódico (E 339)  
Fosfato disódico (E 339)  
Polvo con aroma de cerezas:  
Acacia (E 414)  
Glucosa (de maíz)  
Etilbenzoato  
Preparaciones aromatizantes naturales  
Sustancias aromatizantes naturales  
Sustancias aromatizantes  
Maltodextrina (maíz)  
Dióxido sulfuroso (E 220)

Citrato potásico (E 332)  
Ácido cítrico monohidratado (E 330)  
Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### Periodo de validez tras su apertura

Este medicamento debe utilizarse antes de transcurridos 3 meses desde la apertura del frasco.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No refrigerar o congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Fintepla se presenta en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un tapón de protección para niños y a prueba de manipulación, embalado en cartón, con un adaptador de frasco de presión fabricado con polietileno de baja densidad (LDPE) y con LDPE/poliestireno y con jeringas de LDPE/HDPE para toma oral. La jeringa para toma oral incluida en el pack se debería utilizar para administrar la dosis prescrita.

### Presentaciones:

Frasco que contiene 60 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.

Frasco con 120 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.

Frasco con 250 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.

Frasco con 360 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### Inserción del adaptador de frasco:

Cuando el frasco se abre por primera vez, es necesario presionar el adaptador de frasco para que entre en él.

Lávese y séquese las manos.

Retire el embalaje del adaptador de frasco.

Coloque el frasco sobre una superficie plana y dura.

Abra el frasco.

Sujete el frasco con firmeza.

Alinee el adaptador con la apertura superior del frasco.

Empuje el adaptador hacia el interior del frasco con la palma de la mano.  
El adaptador debe quedar a nivel con la parte superior del frasco.  
El adaptador no se debe retirar después de cada uso.  
La tapa se puede roscar en el frasco sin quitar para ello el adaptador.

#### Limpieza de la jeringa:

Separe el émbolo de la jeringa para lavar cada una de las partes.  
Lave la jeringa para toma oral con agua limpia y deje que se seque al aire después de cada uso.  
Lave el interior de la jeringa y el émbolo.  
La jeringa y el émbolo se pueden lavar en el lavavajillas.  
Para lavar la jeringa introduzca agua limpia en ella y expúlsela utilizando el émbolo. Repita este paso varias veces.  
La jeringa y el émbolo deben estar completamente secos antes del próximo uso.

#### Sondas de alimentación

Fintepla solución oral es compatible con la mayoría de las sondas de alimentación enteral.  
Para lavar la sonda de alimentación, rellene la jeringa que se va a utilizar para aplicar la dosis, con agua, y lave la sonda. Repita la operación 3 veces.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18/diciembre/2020

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Fintepla en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el

formato del material informativo y del programa de distribución controlada, lo que incluirá las formas de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El titular de la autorización de comercialización garantizará que en cada Estado miembro donde se comercialice Fintepla se implementa un **programa de acceso controlado** para evitar el uso fuera de las indicaciones autorizadas para la gestión del peso en pacientes obesos, ya que se sabe que la relación beneficio/riesgo en esta población es negativa.

Además, se implementará el programa de acceso controlado para confirmar que se ha informado a los médicos prescriptores de este medicamento sobre la necesidad de controlar periódicamente el funcionamiento cardíaco de los pacientes que toman Fintepla debido al importante riesgo potencial de valvulopatía y al importante riesgo identificado de hipertensión arterial pulmonar.

El titular de la autorización de comercialización debe garantizar que, en cada Estado miembro en que se comercializa Fintepla, todos los profesionales sanitarios que podrían prescribir este producto son conscientes del programa de acceso controlado y han recibido un paquete educativo compuesto por:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios

El material informativo para los profesionales sanitarios (**Guía para profesionales sanitarios**) abordará los riesgos siguientes:

- Valvulopatía
- Hipertensión arterial pulmonar
- Uso fuera de las indicaciones del prospecto para la gestión del peso

La Guía para profesionales sanitarios deberá contener la siguiente información esencial:

- Una breve información acerca de los antecedentes históricos de fenfluramina y su retirada del mercado debido al riesgo de valvulopatía y de hipertensión arterial pulmonar.
- El énfasis en que la indicación aprobada en la actualidad se debe respetar estrictamente y que el acceso, por lo tanto, está controlado garantizando que los médicos disponen de la información adecuada antes de prescribir el medicamento.
- Informar a los médicos acerca de las condiciones del programa de acceso controlado de Fintepla (tal y como se ha acordado a nivel nacional).
- Instrucciones sobre la detección, monitorización o tratamiento correcto ante la valvulopatía y de la hipertensión pulmonar arterial asociada a fenfluramina.
- Asesoramiento para animar a pacientes y a cuidadores a que inscriban a los pacientes en un registro de fenfluramina con el fin de recopilar datos de seguridad a largo plazo.

El material informativo para pacientes o cuidadores debe abordar los problemas siguientes:

- Valvulopatía
- Hipertensión arterial pulmonar

La **Guía para el paciente o cuidador** contendrá los siguientes elementos clave:

- Información sobre la importancia de la monitorización cardiaca periódica (ecocardiograma)
  - Formación acerca de la detección y el correcto tratamiento de la valvulopatía y de la hipertensión arterial pulmonar asociada a fenfluramina.
  - Invitación a participar en el registro de fenfluramina para recopilar datos de seguridad a largo plazo.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<b>Registro de Fintepla acerca de la seguridad a largo plazo</b> El titular de la autorización de comercialización realizará un registro de carácter observacional para proporcionar datos sobre la seguridad a largo plazo de fenfluramina en la práctica médica rutinaria, concentrándose en la caracterización y cuantificación del importante riesgo potencial de valvulopatía y al importante riesgo identificado de hipertensión arterial pulmonar (objetivo principal) y de retraso del crecimiento (objetivo secundario). Además, los datos sobre la frecuencia de la monitorización ecocardiográfica contribuirán a evaluar la efectividad de las medidas de minimización del riesgo.	Informe final: T1 de 2034

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja exterior**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fintepla 2,2 mg/ml solución oral  
fenfluramina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada mililitro contiene 2,2 mg de fenfluramina (como hidrocloreuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: E 215, E 219, Aroma de cereza (glucosa, E 220).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución oral

Frasco de 60 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 120 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 250 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 360 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Debe utilizarse antes de transcurridos 3 meses desde la primera apertura del frasco.

Fecha de la primera apertura del frasco \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No refrigerar o congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Fintepla

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

Frasco

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fintepla 2,2 mg/ml solución oral  
fenfluramina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada mililitro contiene 2,2 mg de fenfluramina (como hidrocloreuro).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: E 215, E 219, Aroma de cereza (glucosa, E 220).

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución oral

Frasco de 60 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 120 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 250 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml  
Frasco de 360 ml, adaptador de frasco, dos jeringas orales de 3 ml y dos jeringas orales de 6 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Debe utilizarse antes de transcurridos 3 meses desde la primera apertura del frasco.

Fecha de la primera apertura del frasco \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No refrigerar o congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Fintepla

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Fintepla 2,2 mg/ml solución oral fenfluramina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo/a, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o que su hijo/a, ya que puede perjudicarles.
- Si usted o su hijo/a experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Fintepla y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fintepla
3. Cómo tomar Fintepla
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fintepla
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Fintepla y para qué se utiliza

Fintepla contiene el principio activo fenfluramina.

Fintepla se usa para tratar las crisis convulsivas de los pacientes de 2 años de edad y mayores que tienen bien un tipo de epilepsia denominada síndrome de Dravet o uno denominado síndrome de Lennox-Gastaut. Puede ayudar a reducir el número y la gravedad de las crisis.

No se conoce exactamente cómo actúa Fintepla. Sin embargo, se cree que actúa aumentando la actividad cerebral de una sustancia denominada serotonina y el receptor sigma 1, lo cual puede reducir las crisis.

#### 2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a empiece a tomar Fintepla

##### No tome Fintepla

- si es alérgico a fenfluramina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si padece un problema cardíaco como la «valvulopatía» o la «hipertensión arterial pulmonar» (tensión arterial elevada en las arterias de los pulmones);
- si ha tomado unos medicamentos que se denominan inhibidores de la monoamino-oxidasa durante las últimas 2 semanas.

No tome Fintepla si se cumplen en su caso algunas de las condiciones anteriores. Si no está seguro/a, consulte al médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Fintepla.

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Fintepla si:

- usted o su hijo/a padece glaucoma;
- usted o su hijo/a ha tenido pensamientos relacionados con lesionarse o suicidarse;
- usted o su hijo/a está tomando un medicamento denominado ciproheptadina, que se utiliza para tratar alergias o para mejorar el apetito.

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso (o si tiene alguna duda), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Fintepla.

## **Análisis y controles**

Antes de comenzar el tratamiento con Fintepla, el médico debe revisar el estado del corazón del paciente con un ecocardiograma (ECO). El doctor verificará que las válvulas cardiacas no presentan ninguna anomalía y que la tensión arterial entre el corazón y los pulmones no es demasiado elevada. Una vez que el paciente haya comenzado a tomar Fintepla, tendrá que someterse a una ecocardiografía cada 6 meses durante los 2 primeros años y luego una vez al año. Si se detiene el tratamiento con Fintepla, el paciente tendrá que realizarse una ecocardiografía cuando hayan transcurrido 6 meses de la última dosis.

Su médico también deberá verificar su peso antes del tratamiento y durante el mismo ya que Fintepla puede provocar pérdida de peso.

## **«Síndrome serotoninérgico»**

Indique al médico o farmacéutico, antes de tomar Fintepla, si usted o su hijo/a está tomando medicamentos que puedan aumentar el nivel cerebral de la serotonina. Esto se debe a que tomar estos medicamentos junto con Fintepla puede provocar el síndrome serotoninérgico, un trastorno que puede tener un desenlace mortal. Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de serotonina son:

- «triptanos» (como el sumatriptán) que se utiliza para la migraña;
- medicamentos IMAO, que se usan para la depresión;
- medicamentos ISRS o IRSN, que se usan para la depresión y ansiedad.

Esté atento/a a los posibles síntomas del síndrome serotoninérgico, que incluyen:

- agitación, ver cosas que no existen (alucinaciones) o desmayos;
- problemas circulatorios y cardiacos como sentir el pulso acelerado, subidas y bajadas de la tensión sanguínea, alta temperatura corporal, sudores;
- temblores musculares y descoordinación;
- sensación de enfermedad o enfermedad real y diarrea.

Informe a su médico de inmediato si presenta alguno de esos efectos adversos que se han mencionado más arriba.

## **Otros medicamentos y Fintepla**

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Fintepla puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Fintepla.

Fintepla puede provocar somnolencia. El paciente puede sentir incluso más somnolencia si toma medicamentos como los antidepresivos o bien alcohol al mismo tiempo que Fintepla.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar:

- estiripentol, un medicamento para la epilepsia, ya que su dosis de Fintepla se podría tener que reducir;

- «triptanos», medicamentos IMAO, IRSN o ISRS, véase más arriba el apartado «Síndrome serotoninérgico»;
- carbamazepina, primidona, rifampicina, fenobarbital y otros barbitúricos, fenitoína o efavirenz, ya que quizás se deba aumentar la dosis de Fintepla.

También debe hablar con un médico o farmacéutico si usted o su hijo/a fuma, ya que quizás sea necesario aumentar la dosis de Fintepla.

### **Embarazo y lactancia**

Si la paciente o su hija está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Hable con su médico acerca de la conducción y de la utilización de las máquinas, o bien si usted o su hijo/a va a emprender actividades tales como el ciclismo u otros deportes, porque puede sentir somnolencia después de tomar este medicamento.

### **Fintepla contiene etil p-hidroxibenzoato sódico (E 215) y metil parahidroxibenzoato sódico (E 219)**

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### **Fintepla contiene dióxido de azufre (E 220)**

Raramente puede provocar reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo.

### **Fintepla contiene glucosa**

Puede perjudicar los dientes.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Fintepla contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg ) por 12 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Fintepla**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Qué cantidad debe tomar**

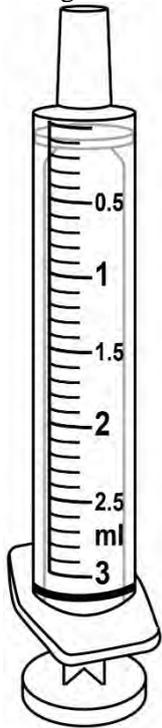
- El médico le indicará cuántos mililitros debe tomar en cada dosis.
- Tome el medicamento dos veces al día.
- El médico iniciará el tratamiento con el paciente con una dosis baja. Esta dosis se irá incrementando gradualmente según el nivel de eficacia del medicamento y de cómo afecte al paciente.
- La cantidad máxima que puede tomar el paciente es de 6 ml dos veces al día.
- Si está tomando estiripentol, la cantidad máxima que puede tomar es de 4 ml dos veces al día.
- No tome más que la dosis prescrita ya que puede tener graves efectos adversos.

### **Cómo tomar este medicamento**

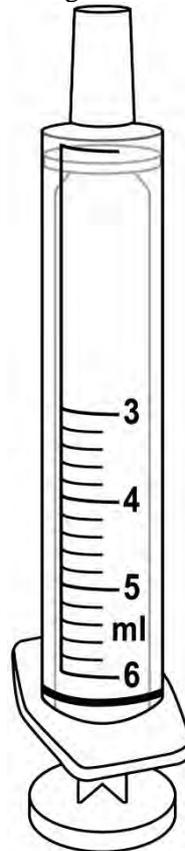
- Tome este medicamento por vía oral.
- Tome el medicamento con comida o entre comidas.
- Fintepla solución oral es compatible con una dieta cetogénica.
- El medicamento es un líquido. Utilice las jeringas para toma oral que se proporcionan para medir la dosis, tal y como se explica más abajo.
- Utilice la jeringa verde de 3 ml para dosis de hasta 3,0 ml.

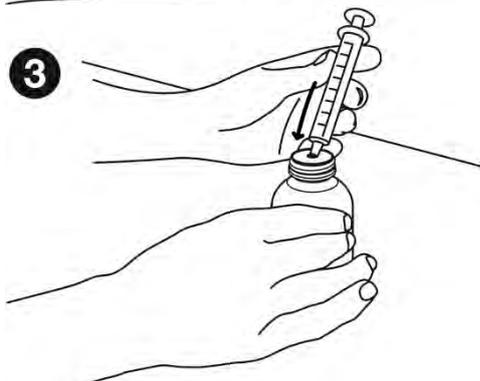
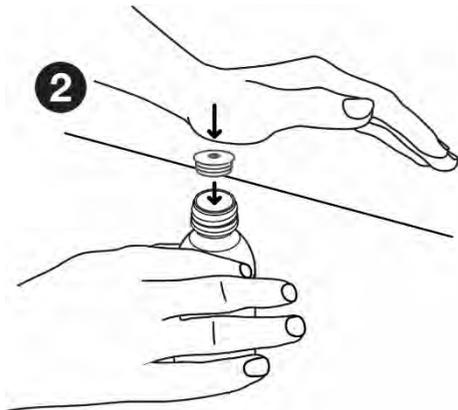
- Utilice la jeringa púrpura de 6 ml para dosis comprendidas entre 3,2 y 6,0 ml.
- Fintepla solución oral es compatible con la mayoría de las sondas de alimentación enteral.
- Para lavar la sonda de alimentación, rellene con agua la jeringa que se va a utilizar para aplicar la dosis y lave el tubo. Repita la operación 3 veces.

Jeringa de 3 ml - verde



Jeringa de 6 ml - púrpura





Escriba en la caja la fecha en que abrió el frasco por primera vez.

Debe colocar el adaptador del frasco la primera vez que lo abra. Las instrucciones siguientes indican cómo colocar el adaptador.

*Inserción del adaptador de frasco:*

Cuando el frasco se abre por primera vez, es necesario presionar el adaptador para que entre en él. Lávese y séquese las manos.

Retire el adaptador del frasco de su embalaje.

Coloque el frasco sobre una superficie plana y dura. Abra el frasco.

Sujete el frasco con firmeza.

Alinee el adaptador con la parte superior del frasco. Introduzca a presión el adaptador, con la palma de la mano, hasta que quede alineado con el nivel superior del frasco.

Deje el adaptador colocado después de utilizar el medicamento.

Enrosque el tapón del frasco sin quitar el adaptador.

*Toma del medicamento:*

Antes de medir la dosis, asegúrese de que el émbolo está introducido al máximo en la jeringa para toma oral.

Mantenga bien sujeto el frasco del medicamento sobre una superficie plana y dura.

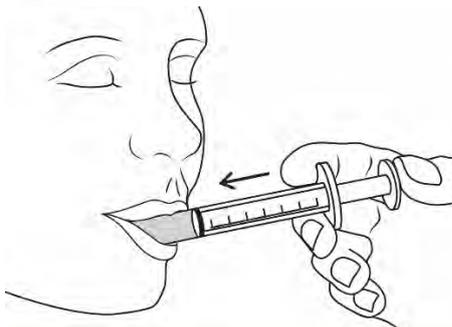
Introduzca el extremo de la jeringa para toma oral en el adaptador del frasco hasta que no se pueda empujar más.

Sujete y mantenga unidas la jeringa y el frasco y desles la vuelta, haciendo que queden boca abajo. Extraiga lentamente el émbolo de la jeringa para sacar la dosis correcta.

Sujete y mantenga unidas la jeringa y el frasco y desles la vuelta.

Sujetando el frasco con firmeza, saque suavemente la jeringa del adaptador.

5

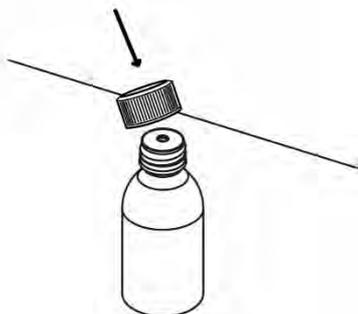


Coloque el extremo de la jeringa en el interior de la boca del paciente.

Empuje con suavidad el émbolo hasta que haya llegado al fondo. Quedará una pequeña cantidad en la punta de la jeringa. Es normal.

No lance el medicamento hacia la parte trasera de la garganta ya que esto podría provocar ahogamiento.

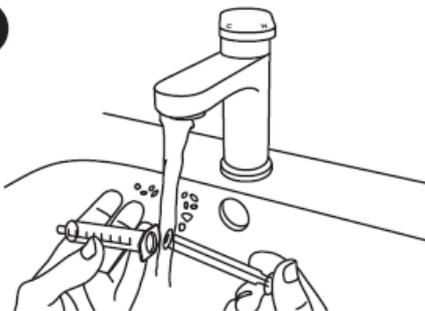
6



Vuelva a colocar el tapón en el frasco y enrósquelo hasta que haga tope.

Deje siempre el adaptador colocado en el frasco.

7



*Limpieza de la jeringa:*

Lave la jeringa con agua limpia y deje que se seque al aire después de cada uso.

Lave el interior de la jeringa y el émbolo.

Lave la jeringa utilizando el émbolo para introducir y expulsar agua limpia. Repita este paso varias veces.

Es correcto separar el émbolo de la jeringa y lavar cada parte.

La jeringa y el émbolo se pueden lavar en el lavavajillas.

La jeringa y el émbolo deben estar completamente secos antes del próximo uso.

**Si usted o su hijo/a toma más Fintepla del que debe, la actuación correcta es:**

Consultar con el médico o ir al hospital directamente. Llevar consigo el frasco del medicamento.

Pueden producirse los efectos siguientes: agitación, somnolencia o confusión, sofocos o calor, temblores o sudor.

**Si usted o su hijo/a se olvidó tomar Fintepla**

- Tómelo tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi la hora de tomar la siguiente dosis, sátese la dosis que se olvidó.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si usted o su hijo/a interrumpe el tratamiento con Fintepla**

No debe interrumpir el tratamiento con Fintepla sin hablar antes con su médico. Si su médico decide interrumpir el tratamiento con este medicamento, le pedirá que reduzca lentamente la cantidad que toma cada día. Reduciendo lentamente la dosis se reducirá el riesgo de sufrir crisis convulsivas y status epilepticus.

Seis meses después de la última dosis de Fintepla, el paciente deberá realizar un ecocardiograma.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### Síndrome de Dravet

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infección respiratoria de vías altas
- disminución del apetito
- somnolencia
- diarrea
- fiebre
- sentir cansancio, somnolencia o debilidad
- bajo nivel de azúcar en la sangre
- anomalías en el ecocardiograma

**Frecuentes:** pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- bronquitis
- comportamiento anómalo
- cambios de humor rápidos
- agresividad
- agitación
- insomnio
- temblor de manos, brazos o pies
- problemas para coordinar los movimientos, caminar y mantener el equilibrio
- disminución del tono muscular
- crisis convulsivas
- crisis de larga duración (status epilepticus)
- letargo
- pérdida de peso
- estreñimiento
- hipersecreción salival
- elevación de la prolactina en sangre

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- presión arterial elevada en las arterias de los pulmones (hipertensión arterial pulmonar)

##### Síndrome de Lennox-Gastaut

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- diarrea
- vómitos
- infección respiratoria de vías altas
- sentir cansancio, somnolencia o debilidad
- somnolencia

- pérdida del apetito

**Frecuentes:** pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- agresividad
- estreñimiento
- hipersecreción salival
- bronquitis
- gripe
- neumonía
- caídas
- pérdida de peso
- crisis convulsivas
- crisis de larga duración (status epilepticus)
- letargo
- temblores de las manos, los brazos o las piernas
- elevación de la prolactina en sangre

Informe a su médico o enfermero si advierte alguno de los efectos adversos de la lista anterior.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Fintepla**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No refrigerar o congelar.
- Debe utilizarse antes de transcurridos 3 meses de la primera apertura del frasco.
- Lave la jeringa después de cada utilización.
- Si se deteriora o se pierde una jeringa o bien no puede leer las marcas de la dosis que presenta, utilice otra jeringa para toma oral de las que están incluidas en el paquete o bien consulte con su farmacéutico.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Fintepla**

El principio activo es fenfluramina. Cada mililitro contiene 2,2 mg de fenfluramina (como clorhidrato de fenfluramina).

Los demás componentes son:

- Etilparahidroxibenzoato sódico (E 215)
- Metilparahidroxibenzoato sódico (E 219)
- Sucralosa (E 955)
- Hidroxietilcelulosa (E 1525)
- Fosfato monosódico (E 339)
- Fosfato disódico (E 339)

- Polvo con aroma de cerezas:
  - Acacia (E 414)
  - Glucosa (de maíz)
  - Etilbenzoato
  - Preparaciones aromatizantes naturales
  - Sustancias aromatizantes naturales
  - Sustancias aromatizantes
  - Maltodextrina (maíz)
  - Dióxido sulfuroso (E 220)
- Citrato potásico (E 332)
- Ácido cítrico monohidratado (E 330)
- Agua para preparaciones inyectables

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

- Fintempla solución oral se suministra como líquido claro, incoloro, ligeramente viscoso y con aroma de cerezas.
- La solución se presenta en un frasco blanco con un tapón de protección para niños y a prueba de manipulaciones.
- Cada caja contiene:
  - Frasco con 60 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.
  - Frasco con 120 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.
  - Frasco con 250 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.
  - Frasco con 360 ml de solución oral, un adaptador de frasco, dos jeringas para toma oral de 3 ml con graduaciones de 0,1 ml y dos jeringas de 6 ml con graduaciones de 0,2 ml.
- Puede que en su país solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: +370 5 246 16 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

**Danmark**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

**Deutschland**

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

**Eesti**

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

**Ísland**

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**

Medfiles SIA

Tel: . +371 67 370 250

**Magyarország**

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

**Malta**

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

**Nederland**

UCB Pharma B.V.

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

**Norge**

UCB Nordic A/S

Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**

UCB Pharma GmbH

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

**Polska**

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

Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

**ANEXO IV**  
**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS**  
**CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para fenfluramina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Dado el riesgo conocido de valvulopatía/hipertensión arterial pulmonar a dosis más altas de fenfluramina utilizadas en el pasado para tratar la obesidad en adultos, el primer caso probable de hipertensión arterial pulmonar en un niño tratado con dosis más bajas de fenfluramina (10,12 mg/día) para el síndrome de Dravet (caso inicial) es de especial importancia. La CV/HAP representa riesgos potenciales muy importantes de la fenfluramina para el tratamiento del síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut. Teniendo en cuenta la estimulación serotoninérgica del tejido de la válvula cardíaca como mecanismo de acción plausible y la asociación conocida entre la CV/HAP y las dosis más altas de fenfluramina utilizadas como supresor del apetito, el PRAC considera que este único caso justifica una actualización de la ficha técnica para proporcionar a los médicos las pruebas más actualizadas sobre este importante riesgo. La ficha técnica de los productos que contienen fenfluramina debe modificarse en consecuencia.

En vista de los datos disponibles, incluidos 18 informes posteriores a la comercialización de agresividad/ira con un resultado positivo en la retirada de la exposición y 19 informes posteriores a la comercialización con una latencia de inicio plausible, es posible al menos una relación causal entre la fenfluramina y la agresividad. Recientemente se añadió la agresividad a la tabla de RAM para el SD (variación EMEA/H/C/003933/II/018). El TAC propone añadir “agresividad” a la tabla de RAM para el SLG con la indicación de “frecuencia no conocida”. Sin embargo, dado que se notificó agresividad en el 1,1 % de los participantes tratados con fenfluramina en los ensayos clínicos, debe asignarse a la categoría de “frecuentes”.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

### **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para fenfluramina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fenfluramina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.