

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Glucosio (mais): 0,627 mg/mL

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Popolazione pediatrica (bambini di età pari o superiore ai 2 anni) e adulta

Tabella 1. Raccomandazioni posologiche per la sindrome di Dravet

	<u>senza</u> stiripentolo	<u>con</u> stiripentolo
Dose iniziale – prima settimana	0,1 mg/kg da assumere due volte al giorno (0,2 mg/kg/die)	
Giorno 7 – seconda settimana*	0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die)	Dose di mantenimento 0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die)
Giorno 14 – Ulteriore titolazione, ove applicabile*	0,35 mg/kg due volte al giorno (0,7 mg/kg/die)	Non applicabile
Dose massima raccomandata	26 mg (13 mg due volte al giorno, ossia 6,0 mL due volte al giorno)	17 mg (8,6 mg due volte al giorno, ossia 4,0 mL due volte al giorno)

* Per i pazienti che tollerano fenfluramina e richiedono un'ulteriore riduzione delle crisi epilettiche. Per i pazienti che richiedono una titolazione più rapida, la dose può essere aumentata ogni 4 giorni.

Se la dose calcolata è pari o inferiore a 3,0 mL, si deve utilizzare la siringa da 3 mL con la stampa verde.

Se la dose calcolata è superiore a 3,0 mL, si deve utilizzare la siringa da 6 mL con la stampa porpora. La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduato più vicino.

Tabella 2. Raccomandazioni posologiche per la sindrome di Lennox-Gastaut

Dose iniziale – Prima settimana	0,1 mg/kg da assumere due volte al giorno (0,2 mg/kg/die)
Giorno 7 – Seconda settimana**	0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die)
Giorno 14 – Dose di mantenimento**	0,35 mg/kg due volte al giorno (0,7 mg/kg/die)
Dose massima raccomandata	26 mg (13 mg due volte al giorno, ossia 6,0 mL due volte al giorno)

**In base alla tolleranza, il dosaggio deve essere aumentato al dosaggio di mantenimento raccomandato (ossia Giorno 14).

Se la dose calcolata è pari o inferiore a 3,0 mL, si deve utilizzare la siringa da 3 mL con la stampa verde.

Se la dose calcolata è superiore a 3,0 mL, si deve utilizzare la siringa da 6 mL con la stampa porpora. La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduato più vicino.

Interruzione del trattamento

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

Popolazioni speciali

Pazienti affetti da compromissione renale

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

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

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

Pazienti affetti da compromissione epatica

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

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

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

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

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Fintepla deve essere somministrato per via orale.

Fintepla può essere assunto con o senza cibo.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Cardiopatía valvolare aortica o mitralica.

Ipertensione arteriosa polmonare.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cardiopatía valvolare aortica o mitralica e ipertensione arteriosa polmonare

Per i casi segnalati di cardiopatía valvolare probabilmente indotta da fenfluramina a dosi piú elevate, utilizzata per il trattamento dell'obesità in età adulta, è necessario eseguire un monitoraggio cardiaco mediante ecocardiografia. I pazienti con cardiopatía valvolare o ipertensione arteriosa polmonare sono stati esclusi dagli studi clinici controllati di fenfluramina per il trattamento della sindrome di Dravet e della sindrome di Lennox-Gastaut. Durante questi studi, non è stata osservata alcuna cardiopatía valvolare.

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

Il monitoraggio mediante ecocardiogramma deve essere effettuato ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni anno. Qualora un ecocardiogramma indichi variazioni valvolari patologiche, deve essere preso in considerazione un ecocardiogramma di follow-up in un lasso di tempo anticipato per valutare se l'anomalia è persistente. Qualora si osservino anomalie patologiche sull'ecocardiogramma, si raccomanda di valutare il beneficio, rispetto al rischio, di continuare il trattamento a base di fenfluramina con il medico prescrittore, con chi assiste il paziente e con il cardiologo.

Dopo l'interruzione del trattamento per qualsiasi motivo, deve essere effettuato un ecocardiogramma finale 3-6 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con fenfluramina.

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

È stata segnalata un'associazione di fenfluramina a ipertensione arteriosa polmonare, con l'uso in passato a dosi piú elevate per il trattamento dell'obesità degli adulti. Nel programma clinico non è stata osservata ipertensione arteriosa polmonare, ma i dati post-marketing mostrano che può verificarsi anche con le dosi utilizzate per il trattamento dell'epilessia (vedere paragrafo 4.8).

Qualora i risultati dell'ecocardiogramma suggerissero un'ipertensione arteriosa polmonare, è necessario eseguire un ecocardiogramma ripetuto il prima possibile e non oltre 3 mesi, a conferma di tali risultati. Se il risultato dell'ecocardiogramma è confermato come indicativo di un aumento della probabilità di ipertensione arteriosa polmonare, definita "probabilità intermedia" secondo le linee guida della Società europea di cardiologia (ESC) e della Società europea di pneumologia (ERS) del 2015, ciò dovrebbe portare a una valutazione del beneficio/rischio di una prosecuzione di Fintepla da parte del medico prescrittore, di chi assiste il paziente e del cardiologo. Qualora il risultato dell'ecocardiogramma, previa conferma, suggerisse un'alta probabilità di ipertensione arteriosa polmonare, come definita dalle linee guida ESC ed ERS del 2015, si raccomanda di interrompere il trattamento con fenfluramina.

Appetito ridotto e calo ponderale

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

Programma di accesso controllato di Fintepla

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

Sonnolenza

Fenfluramina può indurre sonnolenza.

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

Comportamento e ideazione suicidari

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

Sindrome da serotonina

Come per altri agenti serotoninergici, con un trattamento a base di fenfluramina può manifestarsi la sindrome da serotonina, un'affezione potenzialmente pericolosa per la vita, in particolare con l'uso concomitante di altri agenti serotoninergici (tra cui SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici o triptani); con agenti che compromettono il metabolismo della serotonina come gli IMAO; o con antipsicotici che possono influenzare i sistemi di neurotrasmissione serotoninergica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con fenfluramina e altri agenti serotoninergici che può ripercuotersi sui sistemi serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

Aumento della frequenza delle crisi epilettiche

Come per altri medicinali antiepilettici, durante il trattamento con fenfluramina può verificarsi un aumento clinicamente rilevante della frequenza delle crisi, che può richiedere un aggiustamento della

dose di fenfluramina e/o dei medicinali antiepilettici concomitanti, oppure l'interruzione di fenfluramina, se il rapporto beneficio/rischio dovesse risultare negativo.

Ciproeptadina

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

Glaucoma

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

Effetto degli induttori del CYP1A2 e del CYP2B6

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

Effetto degli inibitori del CYP1A2 o del CYP2D6

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

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

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

Eccipienti

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

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

Interazioni farmacocinetiche

Studi clinici

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

Negli studi di fase 3 allo stato stazionario, la somministrazione concomitante di 0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die), per un massimo di 17 mg/die, di fenfluramina con un regime standard di medicinali antiepilettici a base di stiripentolo più clobazam e/o valproato ha determinato un aumento del 130% dell'AUC₀₋₂₄ di fenfluramina e una diminuzione del 60% dell'AUC₀₋₂₄ di norfenfluramina, rispetto a 0,35 mg/kg due volte al giorno (0,7 mg/kg/die), per un massimo di 26 mg/die, di fenfluramina senza stiripentolo (vedere paragrafo 4.2).

Effetto di cannabidiolo o stazionario su fenfluramina

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

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

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

Effetto di inibitori del CYP1A2 o del CYP2D6

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

La somministrazione concomitante di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina con paroxetina (un forte inibitore del CYP2D6) allo stato stazionario (30 mg una volta al giorno) in

volontari sani ha aumentato l' AUC_{0-t} di fenfluramina di 1,8 volte e la C_{max} di 1,1 volte, e ha diminuito l' AUC_{0-t} di norfenfluramina di 1,2 volte e la C_{max} di 1,3 volte rispetto a fenfluramina somministrata in monoterapia.

Studi in vitro

Effetti di fenfluramina su altri medicinali

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

Effetti di fenfluramina sui substrati del CYP2D6

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

Effetti di fenfluramina sui substrati del CYP2B6 e del CYP3A4

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

Effetti di fenfluramina sui substrati del MATE1

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

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

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza per la sindrome di Dravet

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono appetito ridotto (34,7%), diarrea (19,9%), infezione delle vie respiratorie superiori (18,1%), ecocardiogramma anormale* (18,1%), stanchezza (18,1%), piressia (17,6%), glucosio ematico diminuito (14,4%) e sonnolenza (13,0%).

**Ovvero tracce di rigurgito mitralico e lieve rigurgito mitralico e tracce di rigurgito aortico, che sono ritenuti fisiologici.*

Riassunto del profilo di sicurezza per la sindrome di Lennox-Gastaut

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono appetito ridotto (27,8%), stanchezza (18,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (15,9%), sonnolenza (13,6%), diarrea (11,9%) e vomito (10,8%).

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 3: Reazioni avverse per la sindrome di Dravet

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Bronchite	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici		Comportamento anormale Aggressione Agitazione Insonnia Sbalzi d'umore	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Atassia Ipotonia	

		Letargia Crisi epilettica Stato epilettico Tremore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Ipertensione arteriosa polmonare
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Stipsi Ipersecrezione salivare	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza		
Esami diagnostici	Glucosio ematico diminuito Ecocardiogramma anormale*	Peso diminuito Prolattina ematica aumentata	

*Ovvero tracce di rigurgito mitralico e lieve rigurgito mitralico e tracce di rigurgito aortico, che sono ritenuti fisiologici.

Tabella 4. Reazioni avverse per la sindrome di Lennox-Gastaut

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Bronchite Influenza Infezione polmonare
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Aggressione
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Crisi epilettica Stato epilettico Letargia Tremore
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito	Stipsi Ipersecrezione salivare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	
Esami diagnostici		Prolattina ematica aumentata Peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Caduta

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Appetito ridotto e calo ponderale

Fenfluramina può determinare appetito ridotto e calo ponderale. Nelle sperimentazioni controllate su bambini e giovani adulti con sindrome di Dravet il 34,7% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava una reazione avversa di appetito ridotto, rispetto al 7,6% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo, e circa il 18,9% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava un calo ponderale $\geq 7\%$ del loro peso al basale, rispetto al 2,4% dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. Nelle sperimentazioni cliniche controllate su bambini e adulti con sindrome di Lennox-

Gastaut, il 27,8% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava una reazione avversa di appetito ridotto, rispetto all'11,5% dei pazienti ai quali era stato somministrato il placebo, e circa il 4% dei pazienti trattati con fenfluramina presentava un calo ponderale $\geq 7\%$ del loro peso basale, rispetto allo 0% dei pazienti ai quali era stato somministrato il placebo. Le diminuzioni di appetito e di peso sembravano essere dipendenti dalla dose. La maggior parte dei soggetti ha ripreso ad aumentare di peso nel tempo, continuando il trattamento con fenfluramina.

Stato epilettico e crisi epilettiche

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

Nelle sperimentazioni controllate su pazienti con sindrome di Dravet, le crisi epilettiche sono state segnalate meno frequentemente nei pazienti trattati con fenfluramina (5,1%) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (9,8%). Tuttavia, le crisi epilettiche valutate come correlate al medicinale in studio sono state segnalate più comunemente nei pazienti trattati con fenfluramina rispetto al placebo; nello specifico il 2,8% dei pazienti trattati con fenfluramina rispetto all'1,5% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. Nella sperimentazione sulla LGS, sono state segnalate crisi epilettiche con frequenza simile nei pazienti trattati con fenfluramina (6,8%) e nei pazienti che hanno ricevuto il placebo (6,9%). Tuttavia, le crisi epilettiche valutate come correlate al medicinale in studio sono state segnalate più comunemente nei pazienti trattati con fenfluramina rispetto al placebo, 6,3% dei pazienti trattati con fenfluramina rispetto all'1,1% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Nella sperimentazione di fase 3 sulla LGS, il numero medio di giorni all'insorgenza di eventi di crisi epilettica dopo l'inizio del trattamento è stato di 26,3 giorni nel gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die, 31,3 giorni nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die e 31,3 giorni nel gruppo con placebo.

Valutazioni ecocardiografiche di sicurezza

Negli studi controllati con placebo e negli studi di estensione in aperto, lo sviluppo di cardiopatia valvolare e ipertensione arteriosa polmonare sono stati valutati mediante ecocardiografia per 341 pazienti con sindrome di Dravet e 263 pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut. Nessun paziente ha manifestato un quadro di cardiopatia valvolare o ipertensione arteriosa polmonare negli studi controllati con placebo o durante gli studi di estensione in aperto con esposizione fino a 3 anni. Negli studi in doppio cieco sulla sindrome di Dravet, sono state segnalate tracce di rigurgito valvolare mitralico nel 17,9% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die (n = 7/39), nel 23,3% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,4 mg/kg/die (n = 10/43), nel 22,5% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die (n = 9/40) e nel 9,5% dei pazienti nel gruppo con placebo (n = 8/84). Un lieve rigurgito valvolare mitralico è stato segnalato nel 2,3% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,4 mg/kg/die (n = 1/43). Tracce di rigurgito valvolare aortico sono state segnalate nel 7,9% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die (n = 3/40). Nello studio in doppio cieco sulla sindrome di Lennox-Gastaut, tracce di rigurgito valvolare mitralico sono state segnalate nel 14,8% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die (n = 13/89), nel 17,6% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die (n = 15/87) e nel 22,1% dei pazienti nel gruppo con placebo (n = 19/87). Un lieve rigurgito valvolare mitralico è stato segnalato nell'1,1% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,7 mg/kg/die (n = 1/87). Tracce di rigurgito valvolare aortico sono state segnalate nel 5,6% dei pazienti nel gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die (n = 5/89) e nel 2,3% dei pazienti nel gruppo con placebo (n = 2/87). Un paziente di 11 anni nel gruppo con fenfluramina 0,2 mg/kg/die ha manifestato un lieve rigurgito valvolare aortico. Non sono state osservate anomalie nella morfologia valvolare e, dopo valutazione diagnostica mediante ecocardiogramma transesofageo, il risultato è stato riclassificato come assente. Le tracce di rigurgito mitralico e il lieve rigurgito mitralico e le tracce di rigurgito aortico costituiscono tutti risultati non patologici, come definito linee guida ESC ed ERS

2015. Nei casi in cui sono state osservate tracce di rigurgito mitralico o aortico, i risultati sono stati spesso transitori. Nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata in un bambino ipertensione arteriosa polmonare associata alla fenfluramina (10,12 mg/die) per la sindrome di Dravet. Il paziente ha interrotto la fenfluramina e la reazione si è risolta dopo l'interruzione (vedere paragrafo 4.4).

Letargia, sonnolenza e stanchezza

Nelle sperimentazioni controllate su soggetti con sindrome di Dravet, la letargia è stata segnalata comunemente nel 9,7%, e sonnolenza e stanchezza/astenia sono state segnalate molto comunemente, nel 13,0% e 18,1%, rispettivamente, nei gruppi di trattamento con fenfluramina combinati. Nello studio controllato sulla sindrome di Lennox-Gastaut, la letargia è stata comunemente segnalata nel 4% dei soggetti. Stanchezza/Astenia e sonnolenza sono state segnalate molto comunemente nel 18,8% e 13,6% dei soggetti, rispettivamente. La maggior parte delle reazioni avverse di letargia, sonnolenza e stanchezza/astenia è stata segnalata nelle prime 2 settimane di trattamento con fenfluramina ed era di severità lieve o moderata. Le interruzioni dovute a letargia, sonnolenza e stanchezza/astenia sono state rare e, nella maggior parte dei casi, questi eventi avversi si sono risolti o sono migliorati con il proseguire del trattamento. Nelle sperimentazioni controllate sulla sindrome di Dravet, lo 0,8% e 1,6% dei soggetti nei gruppi di trattamento con fenfluramina combinati ha sospeso il medicinale a causa del manifestarsi di letargia e sonnolenza, rispettivamente. Nello studio sulla LGS, l'1,7% dei soggetti nel gruppo in trattamento con fenfluramina ha sospeso il medicinale a causa del manifestarsi di sonnolenza.

Patologie gastrointestinali

Nella sperimentazione controllata di fase 3 sulla LGS in bambini e giovani adulti, diarrea (11,9%) e vomito (10,8%) sono stati osservati più frequentemente nei gruppi con fenfluramina combinati rispetto al gruppo con placebo (4,6% e 5,7%, rispettivamente) durante i periodi di titolazione e mantenimento di 14 settimane. Il tempo medio all'insorgenza di diarrea nei gruppi con fenfluramina è stato di 25,0 e 26,1 giorni nei gruppi 0,2 mg/kg/die e 0,8 mg/kg/die, rispettivamente, rispetto ai 46,0 giorni nel gruppo con placebo, mentre il tempo medio all'insorgenza di vomito nei gruppi con fenfluramina è stato di 29,8 e 29,1 giorni nei gruppi 0,2 mg/kg/die e 0,8 mg/kg/die, rispettivamente, rispetto ai 42,8 giorni nel gruppo con placebo.

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

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

Infezioni ed infestazioni

Nella sperimentazione controllata di fase 3 sulla LGS in bambini e giovani adulti, l'infezione delle vie respiratorie superiori (7,4%) è stata osservata più frequentemente nei gruppi con fenfluramina combinati rispetto al gruppo con placebo (3,4%) durante i periodi di titolazione e mantenimento di 14 settimane. Il tempo medio all'insorgenza di infezione delle vie respiratorie superiori nei gruppi con fenfluramina è stato di 42,9 giorni e 40,8 giorni nei gruppi 0,2 mg/kg/die e 0,8 mg/kg/die, rispettivamente, vs 46,7 giorni nel gruppo con placebo.

Nello studio controllato sulla LGS, è stata segnalata una frequenza più elevata di infezioni nel braccio di trattamento attivo per la fascia di età 2-6 anni. Le incidenze combinate di infezioni delle vie respiratorie superiori (comprese faringite streptococcica, faringotonsillite, rinite, sinusite e infezione virale delle vie respiratorie superiori) sono state più comunemente segnalate nel 14,2% dei soggetti nel gruppo di trattamento con fenfluramina. Bronchite (2,3%), influenza (2,3%), otite media (1,1%) e infezione polmonare (2,3%) sono state segnalate comunemente. La maggior parte di queste infezioni è

stata segnalata per 2 o più soggetti nel gruppo di trattamento con fenfluramina e non è stata osservata nel gruppo con placebo. Nella sperimentazione controllata sulla LGS, durante la fase in aperto, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, gastroenterite virale e infezione polmonare sono state osservate più frequentemente nei gruppi a dose più alta. Il tempo medio all'insorgenza di questi eventi è stato di 6,0-155,1 giorni, 107,1-212,5 giorni e 155,7-320,7 giorni nei gruppi con dose media giornaliera da > 0 a < 0,4 mg/kg/die, da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die e ≥ 0,6 mg/kg/die, rispettivamente.

Tutti gli eventi segnalati di nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, gastroenterite virale erano di severità lieve o moderata. Due casi di infezione polmonare severa sono stati segnalati nel gruppo con dose media giornaliera da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die durante la fase in aperto della sperimentazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia clinica

Sindrome di Dravet

Bambini e giovani adulti con sindrome di Dravet

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

Lo studio 1 (N = 119) e lo studio 3 (N = 143) sono le analisi prospettive unite dei primi 119 pazienti arruolati (studio 1) e dei pazienti rimanenti 143 arruolati successivamente (studio 3) da 2 studi identici in doppio cieco, controllati con placebo, ZX008-1501 e ZX008-1502. Lo studio 1501 e lo studio 1502 sono stati condotti in parallelo e il disegno era identico: studi a 3 bracci, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo, che consistevano in un periodo di riferimento

di 6 settimane, seguito da un periodo di titolazione di 2 settimane e da un periodo di mantenimento di 12 settimane per un totale di 14 settimane di trattamento. I pazienti in trattamento concomitante con lo stiripentolo non sono stati arruolati in questi studi. I pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1:1 a una delle due dosi di fenfluramina (0,7 mg/kg/die oppure 0,2 mg/kg/die, per un massimo di 26 mg/die) o al placebo. L'età media (deviazione standard) dei pazienti arruolati nello studio 1 era di 9,0 (4,7) anni ed era di 9,3 (4,7) anni nello studio 3, con un intervallo di 2-18 anni. La maggioranza dei pazienti era di età ≥ 6 anni (73,9% nello studio 1 e 74,6% nello studio 3). Tutti i pazienti arruolati non erano stati adeguatamente tenuti sotto controllo con almeno un medicinale antiepilettico, con o senza stimolazione del nervo vagale e/o dieta chetogenica; i medicinali antiepilettici più frequentemente utilizzati in concomitanza ($\geq 25\%$ in totale) erano valproato, clobazam, topiramato e levetiracetam. Nello studio 1, la frequenza mediana al basale delle crisi epilettiche per 28 giorni è stata di 34,0, 17,5, e 21,2 rispettivamente nei gruppi con placebo, fenfluramina 0,2 mg/kg/die e fenfluramina 0,7 mg/kg/die. Nello studio 3, la frequenza mediana al basale delle crisi epilettiche per 28 giorni è stata di 12,7, 18,0, e 13,0 rispettivamente nei gruppi con placebo, fenfluramina 0,2 mg/kg/die e fenfluramina 0,7 mg/kg/die.

Tabella 5. Sindrome di Dravet: studio 1 e studio 3 (precedentemente denominato 1504) - risultati degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati

		Studio 1			Studio 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die	Placebo + stiripentolo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die + stiripentolo	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die
Frequenza delle crisi epilettiche	N	40	39	40	48	46	48
	al basale.	34,0	17,5	21,2	12,7	18,0	13,0
	Mediana (min, max)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(4,0;229,3)	(4,0; 1 464,0)	(2,7; 2 700,7)
Periodo di mantenimento	N	39	39	40	48	46	48
	alla fine del periodo di mantenimento.	25,7	17,1	4,9	10,6 (1,0; 139,0)	7,6	3,2
	Mediana (min, max)	(3,6; 204,7)	(0,0; 194,3)	(0; 105,5)		(0,0; 2 006,8)	(0,0; 3 651,7)
	Riduzione della frequenza media mensile delle crisi epilettiche corretta al basale rispetto al placebo	-	36,7% p = 0,016	67,3% p < 0,001	-	49,3% p < 0,0001	65,7% p < 0,0001
% di riduzione delle crisi epilettiche	Numero (%) di pazienti con $\geq 50\%$ di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale Dimensione dell'effetto ¹ Rischio relativo	4 (10,3%)	17 (43,6%) ES = 33,3% RR: 4,25	29 (72,5%) ES = 62,2% RR: 7,07	4 (8,3%)	21 (45,7%) ES = 37,3% RR: 5,48	33 (68,8%) ES = 60,4% RR: 8,25
	Numero (%) di pazienti con $\geq 75\%$ di	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% %

		Studio 1			Studio 3		
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die	Placebo + stiripentolo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die + stiripentolo	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die
	riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale Dimensione dell'effetto ¹ Rischio relativo						RR: 11,50
	Numero (%) di pazienti con ≥ 100% di riduzione delle crisi epilettiche mensili – variazione rispetto al basale Dimensione dell'effetto ¹	0 (0%)	6 (15,4%) ES = 15,4%	6 (15,0%) ES = 15,0%	0 (0%)	1 (2,2%)	10 (2,8%)
	Intervallo più lungo senza crisi (mediana)	9,5 giorni	15,0 giorni p = 0,035	25,0 giorni p < 0,001	10,0 giorni	18,5 giorni p = 0,0002	30 giorni p < 0,0001
	Titolazione + periodo di mantenimento						

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

Lo studio 2 (precedentemente denominato 1504) (N = 87) era uno studio a 2 bracci, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, che consisteva in un periodo di riferimento di 6 settimane, seguito da un periodo di titolazione di 3 settimane e da un periodo di mantenimento di 12 settimane per un totale di 15 settimane di trattamento. I pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1 a fenfluramina 0,4 mg/kg/die (per un massimo di 17 mg/die) o al placebo aggiunto al loro regime standard di cura fisso a base di stiripentolo (più clobazam e/o valproato) ed eventualmente di altri medicinali antiepilettici. L'età media (deviazione standard) dei pazienti arruolati nello studio 2 era di 9,1 (4,80) anni, con un intervallo di 2-19 anni. La maggioranza dei pazienti era di età ≥ 6 anni (72,4%) e la minoranza < 6 anni (27,6%), maschi (57,5%) e, laddove riportato, bianchi (59,8%). Tutti i soggetti arruolati non erano stati adeguatamente tenuti sotto controllo con almeno un medicinale antiepilettico, che comprendeva stiripentolo, con o senza stimolazione del nervo vagale e/o dieta chetogenica. La frequenza mediana al basale delle crisi epilettiche per 28 giorni è stata di 10,7 e 14,3 rispettivamente nei gruppi con placebo e fenfluramina 0,4 mg/kg/die.

Tabella 6. Sindrome di Dravet: studio 2 (precedentemente denominato studio ZX008-1504) - risultati degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati

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

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

Adulti

La popolazione affetta da sindrome di Dravet nello studio 1 e nello studio 2 era costituita prevalentemente da pazienti pediatrici, con solo 7 pazienti adulti di età compresa tra i 18 e i 19 anni (3,4%), e quindi sono stati ottenuti dati limitati sull'efficacia e la sicurezza nella popolazione adulta affetta da sindrome di Dravet.

Dati in aperto

I pazienti con sindrome di Dravet dello Studio 1 e dello Studio 2 potevano partecipare a uno studio di estensione in aperto (Studio 5). L'obiettivo primario dello studio in aperto consisteva nel valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di fenfluramina a dosi da 0,2 a 0,7 mg/kg/die, laddove la dose di fenfluramina poteva essere titolata per ottimizzare il trattamento. I dati riportati si riferiscono ai 330 pazienti che hanno partecipato allo studio in aperto e ricevuto fenfluramina fino a 3 anni (periodo di trattamento mediano: 631 giorni; intervallo: 7-1 086). Complessivamente, il 23% dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio durante il periodo del trattamento di estensione in aperto, di cui il 15% per mancanza di efficacia e l'1% a seguito del manifestarsi di eventi avversi.

Sindrome di Lennox-Gastaut

Bambini e adulti con sindrome di Lennox-Gastaut

L'efficacia di fenfluramina per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut in pazienti di età da 2 a 35 anni è stata valutata nell'ambito di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 4, Parte 1).

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

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

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

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

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

Tabella 7. Sindrome di Lennox-Gastaut: risultati relativi agli endpoints selezionati nello Studio 4, Parte 1 (Periodo di Mantenimento)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die (N = 87)
Endpoint primario: variazione percentuale rispetto al BL nella DSF durante M		
DSF – Statistiche riassuntive ^a		
Mediana al BL	53,00	82,00
Mediana durante M	47,33	55,73
Variazione percentuale mediana rispetto al BL durante M	-7,28	-27,16
Modello non parametrico ^b		

	Placebo (N = 87)	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die (N = 87)
Valore p per il confronto con placebo	—	0,0018
Stima HL per la differenza mediana (A-P)		
Stima (ES)	—	-20 (5,795)
IC al 95%	—	-31,61, -8,89
Endpoint secondario principale: Percentuale di Pazienti con Riduzione \geq 50% rispetto al BL nella DSF (Tasso di Risposta del 50%) durante M		
Riduzione \geq 50% nella DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valore p per il confronto con placebo ^c		0,0044
Endpoint secondario principale: Percentuale di Pazienti con miglioramento^d nella valutazione dello Sperimentatore sulla scala CGI-I alla Fine di M		
Soggetti con punteggio di 1, 2 o 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valore p rispetto al placebo ^e		0,0567

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

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

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

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

I pazienti Lennox-Gastaut che completavano la Parte 1 dello Studio 4 potevano partecipare alla Parte 2, uno studio di estensione in aperto, di 52 settimane, a dose flessibile. L'obiettivo primario dello Studio 4, Parte 2 era valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di fenfluramina a dosi da 0,2 mg/kg/die a 0,7 mg/kg/die. Tutti i pazienti ricevevano fenfluramina 0,2 mg/kg/die per 1 mese, dopodiché la dose veniva titolata al fine di ottimizzare il trattamento.

Dei 172 soggetti LGS trattati con Fintepla per \geq 12 mesi, il 46,5% ha ricevuto una dose media giornaliera da 0,4 a < 0,6 mg/kg/die, il 33,7% una dose media giornaliera \geq 0,6 mg/kg/die, il 19,8% una dose media giornaliera da > 0 a < 0,4 mg/kg/die.

I dati riportati si riferiscono a 247 pazienti arruolati nella Parte 2 dello Studio 4 che hanno ricevuto fenfluramina per una durata mediana di 364 giorni (intervallo: 19-542 giorni). Un totale di 143 soggetti aveva completato lo studio, 19 soggetti stavano ancora partecipando e 85 soggetti si erano ritirati. I motivi più comuni per l'interruzione sono stati la mancanza di efficacia (55 [22,3%]), l'insorgenza di eventi avversi (13 [5,3%]) e il ritiro del soggetto (13 [5,3%]).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica

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

Assorbimento

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Trasportatori

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Polimorfismi genetici

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

Compromissione renale

L'eliminazione renale è la via di eliminazione predominante di fenfluramina, con oltre il 90% della dose somministrata eliminata nelle urine come composto originario o metaboliti. In uno studio comparativo sulla farmacocinetica di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina tra soggetti con compromissione renale severa (determinata dalla modifica della dieta nella malattia renale con una velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 mL/min/1,73m²) e volontari sani a confronto, la C_{max} e l'AUC_{0-t} di fenfluramina sono aumentate, rispettivamente, del 20% e dell'87% nella compromissione renale severa. Questi aumenti nelle esposizioni a fenfluramina non sono clinicamente significativi. Nei soggetti con compromissione renale severa sono state osservate variazioni minori e non significative nell'AUC_{0-t} e nella C_{max} di norfenfluramina. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose quando Fintepla è somministrato a pazienti con compromissione renale da lieve a severa, tuttavia, può essere presa in considerazione una titolazione più graduale. Se si segnalano reazioni avverse, può rendersi necessaria una riduzione della dose.

Compromissione epatica

In uno studio comparativo sulla farmacocinetica di una dose singola pari a 0,35 mg/kg di fenfluramina in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (Classe Child-Pugh A, B o C, rispettivamente), l'AUC_{0-t} di fenfluramina è aumentata del 95% nei soggetti con compromissione epatica lieve, del 113% nei soggetti con compromissione epatica moderata, e del 185% nei soggetti con compromissione epatica severa rispetto ai soggetti corrispondenti con funzionalità epatica

normale. Gli aumenti nella C_{max} di fenfluramina variavano dal 19% al 29% nella compromissione epatica. Le esposizioni sistemiche di norfenfluramina erano lievemente aumentate fino al 18% (AUC_{0-}) o diminuite fino al 45% (C_{max}) nei soggetti con compromissione epatica. Nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa, l'emivita media di eliminazione plasmatica della fenfluramina è aumentata rispettivamente a 34,5 ore, 41,1 ore e 54,6 ore, rispetto a 22,8 ore nei soggetti con funzionalità epatica normale. La corrispondente emivita media di eliminazione plasmatica della norfenfluramina è stata rispettivamente di 54 ore, 72,5 ore e 69,0 ore., rispetto a 30,2 ore nei soggetti con funzionalità epatica normale. Le differenze nelle esposizioni nella compromissione epatica lieve e moderata non sono considerate clinicamente significative. Il dosaggio di fenfluramina deve essere ridotto nei pazienti con compromissione epatica severa. [vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione per le popolazioni speciali].

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

Peso corporeo

La clearance del medicinale e l'esposizione alla farmacocinetica di fenfluramina e di norfenfluramina sono costanti in un ampio spettro di IMC (da 12,3 a 35 kg/m²).

Genere

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

Etnia

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Riproduzione e sviluppo

La somministrazione di fenfluramina a femmine di ratti e conigli in gravidanza ha prodotto prove di tossicità sullo sviluppo a dosi associate alla tossicità materna.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su ratti si è verificata una diminuzione del peso corporeo fetale e un aumento dell'incidenza di malformazioni esterne e malformazioni scheletriche a dosi elevate e solo in associazione a tossicità materna. La dose intermedia, che non ha rivelato risultati

inerenti al feto, è stata associata a esposizioni plasmatiche (AUC) cinque volte superiori a quelle ottenute secondo la dose massima raccomandata di Fintepla per l'uomo.

Gli effetti di fenfluramina in uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su conigli hanno incluso un aumento dei riassorbimenti con conseguente aumento della perdita successiva all'impianto, verificatosi a tutte le dosi secondariamente alla tossicità materna da fenfluramina (calo ponderale e diminuzione del consumo di cibo). Sono stati osservati ulteriori segni clinici di pupille dilatate, frequenza respiratoria aumentata e tremori. Non si sono riscontrate malformazioni o mutazioni esterne, viscerali o scheletriche legate a fenfluramina a qualsiasi dose. La dose più bassa con conseguente tossicità materna e perdita successiva all'impianto è stata associata a esposizioni plasmatiche (AUC) inferiori a quelle ottenute secondo la dose massima raccomandata di Fintepla per l'uomo.

Fenfluramina e norfenfluramina hanno attraversato la placenta negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su ratti e conigli. Le esposizioni plasmatiche nei feti di ratto sono risultate più elevate dal punto di vista della concentrazione rispetto alle madri, mentre le esposizioni plasmatiche nei conigli sono risultate comparabili dal punto di vista della concentrazione nelle madri e nei feti; tuttavia, gli effetti nei feti umani non sono noti.

In uno studio pre- e post-natale condotto su ratti, la tossicità materna è stata associata a un aumento nella nascita di feti morti a dosi elevate. La dose intermedia, che non ha mostrato effetti avversi sulle generazioni F₀ e F₁, è stata associata a esposizioni plasmatiche (AUC) cinque volte superiori a quelle ottenute nell'uomo alla dose massima raccomandata di Fintepla. Nella prima generazione di prole non vi sono stati effetti sulla funzione riproduttiva generale.

In uno studio condotto su ratti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce non vi è stato alcun effetto sulla fertilità maschile *in vivo*. Nelle femmine, è stata osservata una riduzione dell'indice di fertilità (definito dalla proporzione di accoppiamenti che hanno portato a gravidanze) che è stata considerata correlata agli effetti nelle femmine. Gli effetti osservati sono stati una minore quantità di corpi lutei, un numero significativamente inferiore di siti di impianto e una percentuale più elevata di perdite antecedenti e successive all'impianto. La riduzione dell'indice di fertilità si è verificata a dosi tossiche per la madre. La dose più bassa a cui non si sono manifestati effetti sull'indice di fertilità è stata correlata alle esposizioni plasmatiche (AUC) approssimativamente equivalenti a quelle nell'uomo alla dose massima raccomandata di Fintepla.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni:

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Inserimento dell'adattatore per flacone

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

Lavare e asciugare le mani.

Rimuovere l'imballaggio dell'adattatore per flacone.

Posizionare il flacone su una superficie piana e stabile.

Aprire il flacone.

Tenere il flacone con fermezza.

Allineare l'adattatore con la parte superiore aperta del flacone.
Spingere l'adattatore all'interno del flacone utilizzando il palmo della mano.
L'adattatore deve essere a livello della parte superiore del flacone.
L'adattatore per il flacone non deve essere rimosso dopo ogni utilizzo.
Il tappo del flacone può essere avvitato con l'adattatore inserito.

Pulizia della siringa

Separare lo stantuffo dalla siringa per sciacquare ogni parte.
Sciacquare la siringa per somministrazione orale con acqua pulita e lasciarla asciugare all'aria dopo ogni utilizzo.
Sciacquare la parte interna della siringa e lo stantuffo.
La siringa e lo stantuffo possono essere lavati in lavastoviglie.
È possibile aspirare nella siringa acqua pulita con lo stantuffo e spingerla fuori più volte per pulire la siringa.
Prima dell'utilizzo successivo, la siringa e lo stantuffo devono essere completamente asciutti.

Sondini per l'alimentazione

La soluzione orale Fintepla è compatibile con la maggior parte dei sondini per l'alimentazione enterale.
Per sciacquare il sondino per l'alimentazione, riempire d'acqua la siringa utilizzata per la somministrazione e sciacquare il sondino. Ripetere l'operazione per 3 volte.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

Inoltre, il CAP deve essere attuato per confermare che i medici prescrittori sono stati informati della necessità di un monitoraggio cardiaco periodico nei pazienti che assumono Fintepla a causa dell'importante potenziale rischio di cardiopatia valvolare e dell'importante rischio identificato di ipertensione arteriosa polmonare.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

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

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