

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina (come 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 come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per 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

*Pazienti che **non** assumono stiripentolo*

La dose iniziale è di 0,1 mg/kg due volte al giorno (0,2 mg/kg/die).

Dopo 7 giorni, per i pazienti che tollerano fenfluramina e necessitano di un'ulteriore riduzione delle crisi, la dose può essere aumentata a 0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die).

Dopo altri 7 giorni, per i pazienti che tollerano fenfluramina e necessitano di un'ulteriore riduzione delle crisi, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 0,35 mg/kg due volte al giorno (0,7 mg/kg/die), che costituisce la dose di mantenimento raccomandata.

Per i pazienti che necessitano di una titolazione più rapida, la dose può essere aumentata ogni 4 giorni. Non deve essere superata la dose giornaliera massima di 26 mg (13 mg due volte al giorno, ossia 6,0 mL due volte al giorno).

La dose in mL da somministrare due volte al giorno può essere determinata come segue:

Tabella 1: tabella posologica in mL per pazienti che **non** assumono stiripentolo

Schema di titolazione raccomandato, senza stiripentolo	Dose da somministrare due volte al giorno (mg/kg)	Peso (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Dose iniziale	0,1	0,5 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
Giorno 7	0,2	0,8 mL	1,2 mL	1,6 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,8 mL	3,2 mL	3,6 mL	4,0 mL	4,4 mL	4,8 mL	5,2 mL	5,6 mL
Giorno 14	0,35	1,6 mL	2,4 mL	3,2 mL	4,0 mL	4,8 mL	5,6 mL	6,0 mL	6,0 mL	6,0 mL	6,0 mL	6,0 mL	6,0 mL	6,0 mL

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.

Pazienti che assumono stiripentolo

La dose iniziale è di 0,1 mg/kg due volte al giorno (0,2 mg/kg/die).

Dopo 7 giorni, per i pazienti che tollerano fenfluramina e necessitano di un'ulteriore riduzione delle crisi, la dose può essere aumentata a 0,2 mg/kg due volte al giorno (0,4 mg/kg/die), che costituisce la dose di mantenimento raccomandata.

Per i pazienti che necessitano di una titolazione più rapida, la dose può essere aumentata ogni 4 giorni. Non deve essere superata una dose totale di 17 mg (8,6 mg due volte al giorno, ossia 4,0 mL due volte al giorno).

La dose in mL da somministrare due volte al giorno può essere determinata come segue:

Tabella 2: tabella posologica in mL per pazienti che assumono stiripentolo

Schema di titolazione raccomandato, con stiripentolo	Dose da somministrare due volte al giorno (mg/kg)	Peso (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Dose iniziale	0,1	0,5 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
Giorno 7	0,2	1,0 mL	1,5 mL	2,0 mL	2,5 mL	3,0 mL	3,6 mL	4,0 mL	4,0 mL	4,0 mL	4,0 mL	4,0 mL	4,0 mL	4,0 mL

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.

Popolazioni speciali

Pazienti affetti da compromissione renale

Non sono disponibili dati clinici nei soggetti affetti da compromissione renale.

Pazienti affetti da compromissione epatica

Non sono disponibili dati clinici nei soggetti affetti da compromissione epatica.

La somministrazione a pazienti affetti da compromissione epatica moderata o severa non è raccomandata.

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 e 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 più elevate, utilizzata per il trattamento dell'obesità in età adulta, è necessario eseguire un monitoraggio cardiaco mediante ecocardiografia. Negli studi clinici controllati di fenfluramina per il trattamento della sindrome di Dravet, 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.

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

È stata segnalata un'associazione di fenfluramina a ipertensione arteriosa polmonare, con l'uso in passato a dosi più elevate per il trattamento dell'obesità degli adulti. Nel programma clinico non è stata osservata ipertensione arteriosa polmonare, ma a causa della bassa incidenza di questa malattia, l'esperienza derivante dalla sperimentazione clinica con fenfluramina è inadeguata per determinare se fenfluramina aumenta il rischio di ipertensione arteriosa polmonare nei pazienti con sindrome di Dravet.

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'afezione 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.

Forti induttori del CYP1A2 o del CYP2B6

La somministrazione concomitante con forti induttori del CYP1A2 o del CYP2B6 può ridurre le concentrazioni plasmatiche di fenfluramina (vedere paragrafo 4.5).

È opportuno prendere in considerazione un aumento del dosaggio di fenfluramina quando somministrata in concomitanza con un forte induttore del CYP1A2 o del CYP2B6; la dose massima giornaliera non deve essere superata.

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 di sodio (23 mg) per la dose massima giornaliera di 12 mL, vale a dire che è essenzialmente “privo di 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.

Studi in vitro

La somministrazione concomitante con forti induttori del CYP1A2 o del CYP2B6 può ridurre le concentrazioni plasmatiche di fenfluramina.

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 noreclobazam, 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 limitati (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

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono appetito ridotto (44,2 %), diarrea (30,8 %), piressia (25,6 %), stanchezza (25,6%), infezione delle vie respiratorie superiori (20,5 %), letargia (17,5 %), sonnolenza (15,4 %) e bronchite (11,6 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con fenfluramina in studi clinici controllati con placebo sono elencate nella tabella sottostante secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$) o comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabella 3: reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori	Infezione auricolare
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Comportamento anormale Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	Letargia Sonnolenza Stato epilettico Tremore	
Patologie gastrointestinali	Stipsi Diarrea Vomito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza	
Esami diagnostici	Glucosio ematico diminuito Ecocardiogramma anormale (tracce di rigurgito) Peso diminuito	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Caduta	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sicurezza a lungo termine

In una sperimentazione in aperto, fenfluramina è stata utilizzata da 330 pazienti per un massimo di 3 anni. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state appetito ridotto (18,8 %), ecocardiogramma anormale (tracce di rigurgito) (8,2 %), peso diminuito (6,1 %) e comportamento anormale (5,2 %).

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 34,4 % dei pazienti trattati con fenfluramina presentava appetito ridotto, rispetto all'8,3 % dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo e circa il 18,9 % dei pazienti trattati con fenfluramina presentava un calo ponderale ≥ 7 % del loro peso al basale, rispetto al 2,4 % dei pazienti ai quali era stato somministrato 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

Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3, la frequenza osservata dello stato epilettico è stata del 2,4 % nel gruppo con placebo e del 6,6 % nel gruppo con fenfluramina. Non ci sono state interruzioni a causa dello stato epilettico.

Valutazioni ecocardiografiche di sicurezza del rigurgito valvolare

La possibile insorgenza di cardiopatia valvolare è stata valutata negli studi di estensione controllati con placebo e in aperto per un periodo di 3 anni.

Nessun paziente sottoposto al trattamento ha sviluppato alcuna cardiopatia valvolare negli studi in doppio cieco o durante lo studio di estensione in aperto per un periodo di 3 anni. Sono state segnalate tracce di rigurgito della valvola mitralica nel 17,9 % dei soggetti del gruppo trattato con 0,2 mg/kg/die (n = 7/39), nel 22,5 % del gruppo trattato con 0,7 mg/kg/die (n = 9/40), nel 20,9 % del gruppo trattato con 0,4 mg/kg/die (n = 9/43) e nel 9,5 % del gruppo con placebo (n = 8/84). Un lieve rigurgito mitralico è stato segnalato nel 2,3 % del gruppo trattato con 0,4 mg/kg/die (n = 1/43). Tracce di rigurgito aortico sono state segnalate nel 7,9 % dei soggetti trattati con 0,7 mg/kg/die (n = 3/40). Tuttavia, le tracce o il lieve rigurgito mitralico, e le tracce di rigurgito aortico costituiscono tutti risultati non patologici, come definito dalle linee guida ESC ed ERS del 2015. Tutte le incidenze segnalate sono risultate transitorie.

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.

Secondo quanto riferito, il trattamento dell'intossicazione da fenfluramina deve includere la lavanda gastrica. 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 non è nota.

Efficacia clinica

Bambini e giovani adulti

L'efficacia di fenfluramina nei bambini e nei giovani adulti affetti da sindrome di Dravet è stata valutata in due studi randomizzati, multicentrici e controllati con placebo.

Lo studio 1 (N = 119) era uno studio a 3 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 2 settimane e da un periodo di mantenimento di 12 settimane per un totale di 14 settimane di trattamento. 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, con un intervallo di 2-18 anni. La maggioranza dei pazienti era di età ≥ 6 anni (73,9 %) e la minoranza < 6 anni (26,1 %), maschi (53,8 %) e bianchi (82,4 %). 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. Al momento dell'ingresso nello studio, i pazienti assumevano da uno a cinque medicinali antiepilettici. I medicinali antiepilettici più frequentemente utilizzati in concomitanza (≥ 25 % in totale) erano valproato (59,6 %), clobazam (58,8 %) e topiramato (25,2 %). 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.

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 4: studio 1 e studio 2 (precedentemente denominato 1504): risultati degli endpoint di efficacia primaria e secondaria selezionati

		Studio 1			Studio 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die	Placebo + stiripentolo	Fenfluramina 0,4 mg/kg/die + stiripentolo
Frequenza delle crisi epilettiche	N	39	39	40	44	43
	al basale. Mediana (min, max)	34,0 (3,3; 147,3)	17,5 (4,8; 623,5)	21,2 (4,9; 127,0)	10,7 (2,7; 162,7)	14,3 (2,7; 213,3)
Periodo di mantenimento	N	39	39	40	44	42
	alla fine del periodo di mantenimento. Mediana (min, max)	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
	Riduzione della frequenza media mensile delle crisi epilettiche	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001

		Studio 1			Studio 2	
		Placebo	Fenfluramina 0,2 mg/kg/die	Fenfluramina 0,7 mg/kg/die	Placebo + stiripentolo	Fenfluramina 0,4 mg/kg/die + stiripentolo
	corretta al basale rispetto al placebo					
% 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 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	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 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	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 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Intervallo più lungo senza crisi (mediana)		9,5 giorni	15,0 giorni p = 0,035	25,0 giorni p < 0,001	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 pediatriche, 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 che hanno partecipato allo studio 1 e allo studio 2 hanno potuto partecipare a uno studio di estensione in aperto. L'obiettivo primario dello studio in aperto era l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di fenfluramina a dosi da 0,2 a 0,7 mg/kg/die, per cui la dose di fenfluramina poteva essere titolata per ottimizzare il trattamento. I dati riportati si riferiscono a 330 pazienti che hanno partecipato allo studio in aperto e sono stati trattati con fenfluramina per un massimo di 3 anni (periodo di trattamento mediano: 631 giorni; intervallo: 7-1086). Complessivamente, il 23 % dei soggetti ha interrotto la partecipazione allo studio durante il periodo del trattamento di estensione in aperto, di cui il 15 % a causa della mancanza di efficacia e l'1 % a causa di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei 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 di norfenfluramina sono state studiate in soggetti sani e in pazienti pediatrici affetti da sindrome di Dravet.

Assorbimento

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 11,7 ng/mL e 16,1 ng/mL dopo una dose di, rispettivamente, 0,354 mg/kg oppure 0,78 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 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 1400 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 1030 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 3240 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.

La biodisponibilità assoluta di fenfluramina è di circa il 75-83 %. Non vi è stato alcun effetto del cibo sulla farmacocinetica di fenfluramina o di norfenfluramina.

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, 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 dei prodotti correlati a fenfluramina, con oltre il 90 % della dose somministrata eliminata nelle urine come composto originario o metaboliti. Non esistono dati clinici umani sull'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di fenfluramina e di norfenfluramina.

Compromissione epatica

Non sono stati rinvenuti studi sull'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di fenfluramina negli adulti o nei bambini. Dato il metabolismo epatico di fenfluramina, le concentrazioni plasmatiche del medicinale possono risentirne nei pazienti con una significativa compromissione epatica. I soggetti con compromissione epatica moderata o severa sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche di fase 3.

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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. La conoscenza della potenziale tossicità a lungo termine, compreso il potenziale cancerogeno, è tuttavia ancora limitata.

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.

Presentazioni:

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

Zogenix ROI Limited,
Trinity House,
Charleston Road,
Ranelagh,
Dublino 6,
D06 C8X4
Irlanda

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:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei 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

Zogenix ROI Limited,
Trinity House,
Charleston Road,
Ranelagh,
Dublino 6,
D06 C8X4,
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 dei 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 dei 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 del potenziale rischio di cardiopatia valvolare e di ipertensione arteriosa polmonare.

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

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

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

- cardiopatia valvolare (VHD)
- ipertensione arteriosa polmonare (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
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 degli importanti rischi potenziali di VHD e di PAH (obiettivo primario) e del ritardo di crescita (obiettivo secondario). Inoltre, i dati sulla frequenza del monitoraggio ecocardiografico contribuiranno a valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.	Relazione finale: ottobre 2031

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Scatola di cartone esterna

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale
fenfluramina

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

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

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

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data della prima apertura del flacone: __ / __ / ____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

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

Zogenix ROI Limited
Trinity House
Charleston Road
Ranelagh
Dublino 6
D06 C8X4
Irlanda

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Fintepla

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI DALL’UOMO

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale
fenfluramina

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione orale

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

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

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

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data della prima apertura del flacone: __ / __ / ____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare o congelare.

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

Zogenix ROI Limited
Trinity House
Charleston Road
Ranelagh
Dublino 6
D06 C8X4
Irlanda

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Fintepla

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI DALL’UOMO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Fintepla 2,2 mg/mL soluzione orale fenfluramina

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

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

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

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Fintepla e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Fintepla
3. Come prendere Fintepla
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fintepla
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fintepla e a cosa serve

Fintepla contiene il principio attivo fenfluramina.

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

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

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

Non prenda Fintepla

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

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

Avvertenze e precauzioni

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

- lei o il suo bambino avete un glaucoma;
- lei o il suo bambino avete avuto pensieri relativi a farvi del male o a uccidervi;
- lei o il suo bambino state assumendo un medicinale chiamato ciproeptadina, utilizzato per il trattamento di allergie o per migliorare l'appetito.

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

Analisi e controlli

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

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

“Sindrome da serotonina”

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

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

Prestare attenzione ai segni della sindrome da serotonina che includono:

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

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

Altri medicinali e Fintepla

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

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

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

- stiripentolo, un medicinale per l'epilessia, poiché può rendersi necessario ridurre la dose di Fintepla;
- “triptani”, IMAO, SNRI o SSRI (vedere sopra alla voce “Sindrome da serotonina”);
- carbamazepina, primidone, rifampicina, fenobarbital e altri barbiturici, fenitoina ed efavirenz, poiché può rendersi necessario aumentare la dose di Fintepla.

Consulti inoltre il medico o il farmacista se lei o suo figlio fumate poiché può rendersi necessario aumentare la dose di Fintepla.

Gravidanza e allattamento

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

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

Fintepla contiene anidride solforosa (E 220)

che raramente può provocare reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Fintepla contiene glucosio

che può essere dannoso per i denti.

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

Fintepla contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 12 mL, ossia è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Fintepla

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

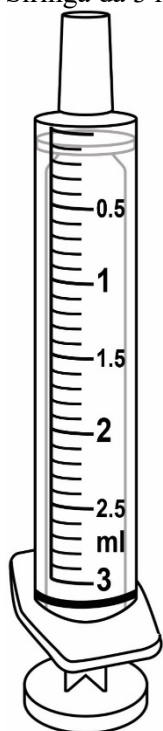
Dose da assumere

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

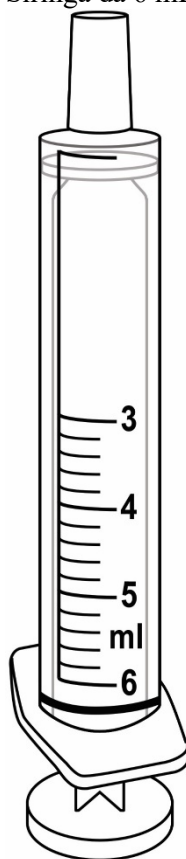
Assunzione del medicinale

- Prenda questo medicinale per bocca.
- Prenda il medicinale con il cibo o tra un pasto e l'altro.
- La soluzione orale Fintepla è compatibile con una dieta chetogenica.
- Il medicinale è un liquido. Utilizzare le siringhe per somministrazione orale fornite per misurare la dose, come illustrato di seguito.
- Utilizzare la siringa verde da 3 mL per dosi fino a 3,0 mL.
- Utilizzare la siringa porpora da 6 mL per dosi tra 3,2 mL e 6,0 mL.
- La soluzione orale Fintepla è compatibile con la maggior parte dei sondini per l'alimentazione enterale.
- Per sciacquare il sondino per l'alimentazione, riempire d'acqua la siringa utilizzata per la somministrazione e sciacquare il sondino. Ripetere l'operazione per 3 volte.

Siringa da 3 mL: verde



Siringa da 6 mL: porpora





Scrivere sulla confezione la data della prima apertura del flacone.

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

Inserimento dell'adattatore per flacone:

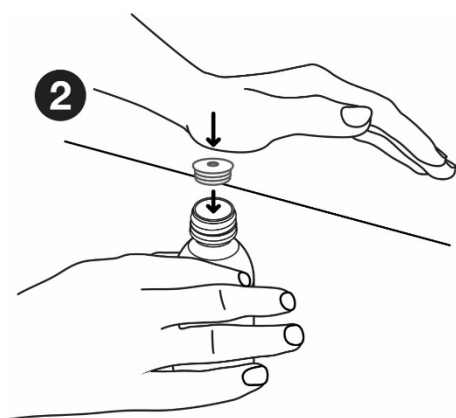
quando si apre il flacone per la prima volta, deve essere inserito l'adattatore.

Lavare e asciugare le mani.

Rimuovere l'adattatore per il flacone dal suo imballaggio.

Posizionare il flacone su una superficie piana e stabile.

Aprire il flacone.



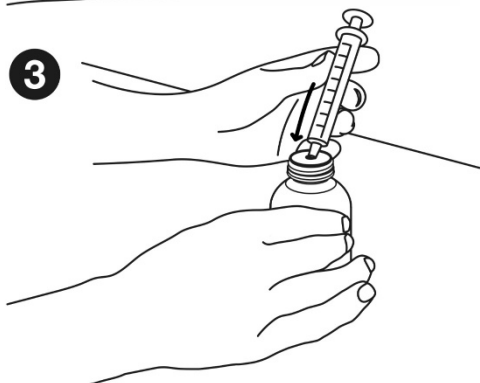
Tenere il flacone con fermezza.

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

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

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

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

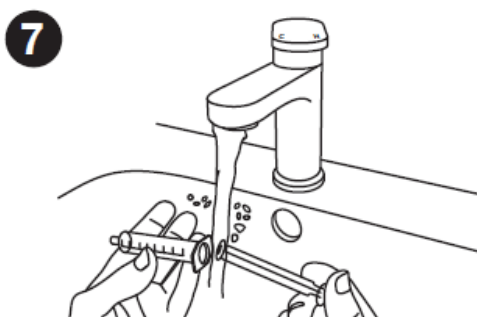
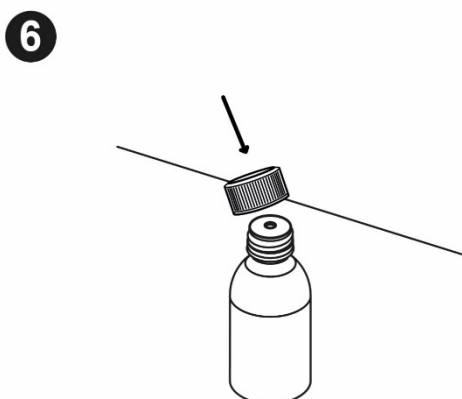
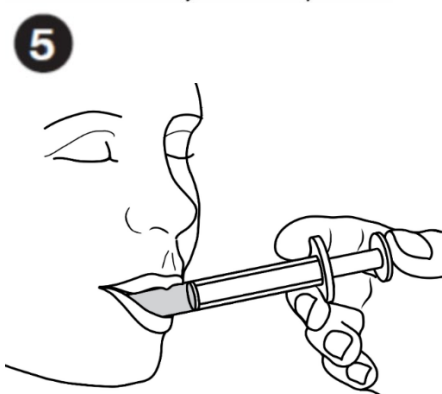
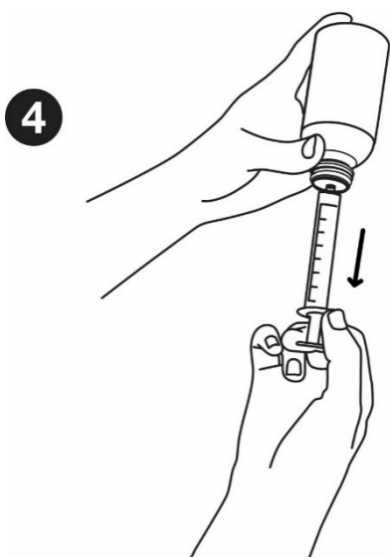


Assunzione del medicinale:

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

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

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



Tenere insieme la siringa per somministrazione orale e il flacone e capovolgerli.
Tirare lentamente lo stantuffo per prelevare la giusta dose.
Tenere insieme la siringa per somministrazione orale e il flacone e poi rigirarli.
Tenendo con fermezza il flacone, estrarre delicatamente la siringa per somministrazione orale dall'adattatore.

Posizionare l'estremità della siringa per somministrazione orale contro l'interno della guancia del paziente.
Spingere delicatamente lo stantuffo fino a quando non è completamente premuto.
Rimarrà una piccola quantità nell'estremità della siringa. È normale.
Non iniettare il medicinale nella parte posteriore della gola, in quanto potrebbe causare soffocamento.

Rimettere il tappo sul flacone e girare fino a quando non si ferma.
Lasciare sempre l'adattatore inserito nel flacone.

Pulizia della siringa:
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.
È possibile aspirare acqua pulita nella siringa con lo stantuffo e spingerla fuori più volte per pulire la siringa.
È possibile separare lo stantuffo dalla siringa per sciacquare ogni parte.
Si può lavare la siringa e lo stantuffo in lavastoviglie.
Prima dell'utilizzo successivo, la siringa e lo stantuffo devono essere completamente asciutti.

Se lei o il suo bambino prendete più Fintepla di quanto deve

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

Se lei o il suo bambino dimenticate di prendere Fintepla

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

Se lei o il suo bambino interrompete il trattamento con Fintepla

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

Sei mesi dopo l'ultima dose di Fintepla, lei o il suo bambino dovrete eseguire un ecocardiogramma.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

- tendenza alle cadute
- diarrea
- vomito
- perdita di peso
- stipsi
- perdita di appetito
- temperatura elevata
- basso livello di zucchero nel sangue
- ecocardiogramma anormale
- sensazione di stanchezza, sonnolenza o debolezza
- infezione del torace e bronchite
- tremore delle mani, delle braccia o delle gambe
- crisi epilettiche persistenti (stato epilettico)

Comune: possono riguardare fino a 1 persona su 10

- irritabilità
- infezione auricolare
- comportamento anormale

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Fintepla

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fintepla

Il principio attivo è chiamato fenfluramina. Ogni mL contiene 2,2 mg di fenfluramina.

Gli altri componenti sono:

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

Descrizione dell'aspetto di Fintepla e contenuto della confezione

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Zogenix ROI Limited,
Trinity House,
Charleston Road,
Ranelagh,
Dublino 6,
D06 C8X4,
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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