

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar FINTEPLA con seguridad y eficacia. Consulte la información de prescripción completa de FINTEPLA.

FINTEPLA® (fenfluramina) solución oral
Aprobación inicial de los EE. UU: 1973

ADVERTENCIA: CARDIOPATÍA VALVULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Existe una asociación entre los fármacos serotoninérgicos con actividad agonista del receptor 5-HT_{2B}, incluida la fenfluramina (el ingrediente activo de FINTEPLA) y las cardiopatías y la hipertensión arterial pulmonar. (5.1)
- Se requieren ecocardiogramas antes, durante y después del tratamiento con FINTEPLA. (2.1, 2.6, 5.1)
- FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido llamado FINTEPLA REMS. (5.2)

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosis y administración (2.2, 2.3, 2.4)

3/2023

INDICACIONES Y USO

FINTEPLA está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años o más. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- FINTEPLA se administrará por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos. (2.2)
- Síndrome de Dravet
 - La dosis inicial y de mantenimiento inicial es de 0.1 mg/kg dos veces al día, que puede aumentarse semanalmente en función de la eficacia y tolerabilidad. (2.2)
 - La dosis máxima de mantenimiento diario de FINTEPLA es de 0.35 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 26 mg). (2.2)
- Síndrome de Lennox-Gastaut
 - La dosis inicial es de 0.1 mg/kg dos veces al día, que debe aumentarse semanalmente en función de la tolerabilidad. (2.2)
 - La dosis de mantenimiento recomendada de FINTEPLA es de 0.35 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 26 mg). (2.2)
- Síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut
 - Se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes que toman estiripentol más clobazam de forma concomitante: la dosis de mantenimiento máxima diaria de FINTEPLA es de 0.2 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 17 mg). (2.2, 2.3, 2.4, 7.1)
- Se recomienda modificar la dosis en pacientes:
 - Que toman inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP3D6 (2.3, 7.1)
 - Con insuficiencia renal grave (2.4, 8.6)
 - Con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (2.5, 8.7)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Solución oral: 2.2 mg/ml de fenfluramina (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la fenfluramina o a cualquiera de los excipientes de FINTEPLA (4)
- En el plazo de 14 días desde la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa debido a un mayor riesgo de síndrome de serotonina (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Disminución del apetito y del peso: informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar disminución del apetito y del peso. (5.3)
- Somnolencia, sedación y letargo: monitoree la somnolencia y la sedación. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que hayan ganado suficiente experiencia con FINTEPLA. (5.4)
- Comportamiento e ideas suicidas: monitoree a los pacientes para detectar conductas y pensamientos suicidas. (5.5)
- Retirada de fármacos antiepilépticos: FINTEPLA se debe retirar gradualmente para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico. (5.6)
- Síndrome de serotonina: Informe a los pacientes que el síndrome de serotonina es una afección potencialmente mortal y puede darse con FINTEPLA, especialmente con la administración concomitante de FINTEPLA con otros fármacos serotoninérgicos. (5.7)
- Aumento de la presión arterial: monitoree la presión arterial durante el tratamiento. (5.8)
- Glaucoma: interrumpa la terapia en pacientes con disminución aguda de la agudeza visual o dolor ocular. (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia al menos del 10 % y mayor que el placebo) en pacientes con síndrome de Dravet fueron disminución del apetito; somnolencia, sedación, letargo; diarrea; estreñimiento; ecocardiograma anormal; fatiga, malestar, astenia; ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha; aumento de la presión arterial; salivación, hipersecreción salival; piroxia; infección de las vías respiratorias altas; vómitos; disminución del peso; caída; estado epiléptico. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia al menos del 10 % y mayor que el placebo) en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut fueron diarrea; disminución del apetito; fatiga; somnolencia; vómitos. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con UCB, Inc. al 1 844-599-2273 o FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Se requiere un ajuste de la dosis para los pacientes que toman estiripentol más clobazam. (2.2, 2.3, 7.1)
- Inhibidores potentes de CYP1A2, CYP2D6: se recomienda un ajuste de la dosis. (2.3, 7.1)
- Inductores potentes de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4: se recomienda evitar la administración conjunta con FINTEPLA. Si la administración conjunta es necesaria, considere un aumento de la dosis de FINTEPLA. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: según los datos de animales, puede causar daño fetal (8.1)
- No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia hepática. (8.7)

Vea el punto 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 3/2023

ADVERTENCIA: CARDIOPATÍA VALVULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Evaluaciones antes de iniciar el tratamiento con FINTEPLA
 - 2.2 Información sobre dosificación
 - 2.3 Modificaciones de dosis para pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6 (SD y SLG)
 - 2.4 Modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (SD y SLG)
 - 2.5 Evaluaciones durante y después de la administración de FINTEPLA
 - 2.6 Instrucciones de administración
 - 2.7 Discontinuación de FINTEPLA
- 3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar
 - 5.2 Programa FINTEPLA RÉMS
 - 5.3 Disminución del apetito y del peso
 - 5.4 Somnolencia, sedación y letargo
 - 5.5 Comportamiento e ideas suicidas
 - 5.6 Retiro de fármacos antiepilépticos
 - 5.7 Síndrome de serotonina
 - 5.8 Aumento de la presión arterial
 - 5.9 Glaucoma
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Efecto de otros fármacos sobre FINTEPLA

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 7.2 Efectos de los antagonistas de los receptores de serotonina
- 7.3 Fármacos serotoninérgicos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Hembras y machos con potencial reproductivo
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia renal
 - 8.7 Insuficiencia hepática
- 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**
 - 9.1 Sustancia controlada
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Síndrome de Dravet
 - 14.2 Síndrome de Lennox-Gastaut
- 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
 - 16.1 Cómo se suministra
 - 16.2 Almacenamiento y manipulación
- 17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

FICHA DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: CARDIOPATÍA VALVULAR E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Existe una asociación entre los fármacos serotoninérgicos con actividad agonista del receptor 5-HT_{2B}, incluida la fenfluramina (el ingrediente activo de FINTEPLA) y la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Se requieren ecocardiogramas antes, durante y después del tratamiento con FINTEPLA. Se deben considerar los beneficios frente a los riesgos de iniciar o continuar con FINTEPLA, en función de los hallazgos del ecocardiograma. [vea *Dosis y administración (2.1, 2.6)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Debido a los riesgos de la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar, FINTEPLA está disponible únicamente a través de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) llamado FINTEPLA REMS [vea *Advertencias y precauciones (5.2)*].

1 INDICACIONES Y USO

FINTEPLA está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet (SD) y al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en pacientes de 2 años o más.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluaciones antes de iniciar el tratamiento con FINTEPLA

Antes de iniciar el tratamiento con FINTEPLA, se obtendrá una evaluación del ecocardiograma para evaluar la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar [vea *Dosis y administración (2.5)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.2 Información sobre dosificación

FINTEPLA se administrará por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Síndrome de Dravet

- La dosis inicial y de mantenimiento inicial es de 0.1 mg/kg dos veces al día en pacientes con síndrome de Dravet, que puede aumentarse semanalmente en función de la eficacia y tolerabilidad. La [Tabla 1](#) proporciona el programa de ajuste de dosis recomendado, si es necesario.
- Los pacientes con síndrome de Dravet que no reciben estiripentol concomitante, toleran FINTEPLA en 0.1 mg/kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 0.35 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 26 mg).

- Los pacientes con síndrome de Dravet que toman estiripentol más clobazam de manera concomitante, toleran FINTEPLA en 0.1 mg/kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 0.2 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 17 mg) [vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Síndrome de Lennox-Gastaut

- La dosis inicial para pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut es de 0.1 mg/kg dos veces al día, que debe aumentarse semanalmente en función de la tolerabilidad. La [Tabla 1](#) proporciona el programa de ajuste de dosis recomendado.
- Los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que no reciben estiripentol concomitante que toleran FINTEPLA deben ajustarse a la dosis de mantenimiento recomendada de 0.35 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 26 mg).
- Los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que reciben estiripentol concomitante más clobazam y toleran FINTEPLA deben ajustarse a la dosis de mantenimiento recomendada de 0.2 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 17 mg) [vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Tabla 1: Programa de ajuste de dosis recomendado de FINTEPLA*

	Sin estiripentol concomitante*		Con estiripentol concomitante más clobazam	
	Dosis basada en el peso	Dosis diaria total máxima±	Dosis basada en el peso	Dosis diaria total máxima±
Dosis inicial+	0.1 mg/kg dos veces al día	26 mg	0.1 mg/kg dos veces al día	17 mg
Día 7	0.2 mg/kg dos veces al día	26 mg	0.15 mg/kg dos veces al día	17 mg
Día 14**	0.35 mg/kg dos veces al día	26 mg	0.2 mg/kg dos veces al día	17 mg

* Para los pacientes que no están en tratamiento concomitante con estiripentol en los que se justifica un ajuste de dosis más rápido, la dosis puede aumentarse cada 4 días.

+ Para los pacientes con síndrome de Dravet, la dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica a la dosis máxima recomendada, según sea necesario.

** Para los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, la dosis debe aumentarse en función de la tolerancia a la dosis de mantenimiento recomendada (es decir, el día 14).

± Para la dosis máxima con uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6 o en pacientes con insuficiencia renal grave, vea Dosis y administración 2.3, 2.4, 2.5.

2.3 Modificaciones de dosis para pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6 (SD y SLG)

Para los pacientes con uso concomitante de FINTEPLA con un inhibidor potente de CYP1A2 o CYP2D6, se recomienda una dosis total máxima diaria de 20 mg sin estiripentol concomitante y 17 mg con estiripentol concomitante más clobazam. [Vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

2.4 Modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (SD y SLG)

En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 ml/min/1.73 m²), se recomienda una dosis total máxima diaria de 20 mg sin estiripentol concomitante y 17 mg con estiripentol concomitante más clobazam [vea *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

2.5 Modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave

Consulte la Tabla 2 para ver los ajustes de la dosis y las recomendaciones para pacientes con insuficiencia hepática [ver *Uso en determinadas poblaciones (8.7)*].

Tabla 2: Modificaciones de la dosis y recomendaciones de FINTEPLA para pacientes con insuficiencia hepática

Clasificación del deterioro hepático	Sin estiripentol concomitante	Con estiripentol concomitante más clobazam
	Dosis diaria total máxima	Dosis diaria total máxima
Leve (Child-Pugh A)	20 mg	13 mg*
Moderada (Child-Pugh B)	20 mg	Uso no recomendado
Grave (Child-Pugh C)	17 mg	Uso no recomendado

* ajuste la dosis según lo recomendado [ver *Dosis y administración (2.2)*]

2.6 Evaluaciones durante y después de la administración de FINTEPLA

Para evaluar la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar, se realizará una evaluación del ecocardiograma cada 6 meses durante el tratamiento con FINTEPLA, y entre 3 y 6 meses después de la última dosis de FINTEPLA [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.7 Instrucciones de administración

La farmacia proporcionará un dispositivo de medición calibrado (una jeringa oral de 3 ml o bien de 6 ml) y se recomienda medir y administrar la dosis prescrita exacta [vea *Cómo se*

suministra/Almacenamiento y manipulación (16.1)]. Una cucharada o una cucharadita doméstica no es un dispositivo de medición adecuado y no debe usarse.

Deseche la solución oral de FINTEPLA sin usar restante después de 3 meses de apertura del frasco o la fecha de “Desechar después de” del frasco, lo que ocurra antes.

FINTEPLA es compatible con tubos gástricos y nasogástricos de alimentación gástrica disponibles comercialmente.

2.8 Discontinuación de FINTEPLA

Al discontinuar el tratamiento con FINTEPLA, la dosis debe reducirse gradualmente. Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, se debe evitar la discontinuación súbita cuando sea posible para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico [*vea Advertencias y precauciones (5.6)]*.

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES

Solución oral: 2.2 mg/ml de fenfluramina como líquido transparente, incoloro y con sabor a cereza.

4 CONTRAINDICACIONES

FINTEPLA está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la fenfluramina o a cualquiera de los excipientes de FINTEPLA [*vea Descripción (10)]*
- Uso concomitante, o en el plazo de los 14 días de administración de inhibidores de la monoaminoxidasa debido a un mayor riesgo de síndrome de serotonina [*vea Advertencias y precauciones (5.7)]*

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar

Debido a la asociación entre los fármacos serotoninérgicos con actividad agonista del receptor 5-HT_{2B}, incluida la fenfluramina (el ingrediente activo de FINTEPLA), la cardiopatía valvular (CV) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), se requiere una monitorización cardíaca antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y después de que concluya el tratamiento con FINTEPLA. La monitorización cardíaca mediante ecocardiograma puede identificar evidencia de cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar antes de que un paciente presente síntomas, lo que ayuda a la detección temprana de estas afecciones. En ensayos clínicos para SD y SLG de hasta 3 años de duración, ningún paciente que recibió FINTEPLA desarrolló cardiopatía valvular o hipertensión arterial pulmonar [*vea Recuadro de advertencia y reacciones adversas (6.1)]*.

Monitorización

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben someterse a un ecocardiograma para evaluar la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar.

Los ecocardiogramas deben repetirse cada 6 meses y una vez 3 a 6 meses después del tratamiento con FINTEPLA.

Si se observa cualquiera de los siguientes signos mediante un ecocardiograma, el médico que emite la receta debe considerar los beneficios en comparación con los riesgos de iniciar o continuar el tratamiento con FINTEPLA:

- Anomalía valvular o nueva anomalía mediante ecocardiograma.
- CV según lo indicado por regurgitación aórtica leve o mayor, o regurgitación mitral moderada o mayor, con características adicionales de CV (p. ej., engrosamiento de la válvula o movimiento restrictivo de la válvula).
- HAP indicada por el aumento de la presión de la arteria pulmonar/de las cavidades derechas del corazón (presión arterial pulmonar sistólica >35 mmHg).

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de un REMS [*vea Advertencias y precauciones (5.2)*].

5.2 Programa FINTEPLA REMS

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa de distribución restringido llamado programa de FINTEPLA REMS debido al riesgo de cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar [*vea Advertencias y precauciones (5.1)*].

Los requisitos notables del programa REMS de FINTEPLA incluyen:

- Los médicos que recetan deben estar certificados mediante la inscripción en el programa de REMS de FINTEPLA.
- Los médicos que recetan deben aconsejar a los pacientes que reciban FINTEPLA sobre el riesgo de cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar, sobre cómo reconocer signos y síntomas de cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar, la necesidad de un valor inicial (pretratamiento) y una monitorización cardíaca periódica mediante ecocardiograma durante el tratamiento con FINTEPLA y una monitorización cardíaca después del tratamiento con FINTEPLA.
- Los pacientes deben inscribirse en el programa REMS y cumplir con los requisitos de monitoreo en curso [*vea Advertencias y precauciones (5.1)*].
- La farmacia debe estar certificada al inscribirse en el programa REMS y solo debe dispensarse a los pacientes que estén autorizados a recibir FINTEPLA.
- Los mayoristas y distribuidores solo deben distribuir a farmacias certificadas.

Puede obtener más información en www.FinteplaREMS.com o si llama al 1-877-964-3649.

5.3 Disminución del apetito y del peso

FINTEPLA puede causar disminuciones del apetito y el peso. En los estudios controlados con placebo en personas con SD (estudio 1 y estudio 2 combinados), aproximadamente el 37 % de los pacientes tratados con FINTEPLA notificaron, como reacción adversa, disminución del apetito y aproximadamente el 9 % notificaron disminución del peso, en comparación con el 8 % y el 1 %, respectivamente, de los pacientes con placebo. En el estudio controlado con placebo en personas con SLG (estudio 3), aproximadamente el 28 % de los pacientes tratados con FINTEPLA notificaron, como reacción adversa, disminución del apetito y aproximadamente el 5 % notificaron disminución del peso, en comparación con el 15 % y el 2 %, respectivamente, de

los pacientes con placebo [vea *Reacciones adversas (6.1)*]. Al final de los estudios controlados, el 19 % (estudios 1 y 2 combinados) de los pacientes con SD y el 7 % (estudio 3) de los pacientes con SLG, tratados con FINTEPLA, tuvieron una disminución medida del peso del 7 % o superior con respecto al valor inicial del peso, en comparación con el 2 % (estudios 1 y 2) y el 0 % (estudio 3) de los pacientes con placebo. Esta disminución de peso medida estuvo relacionada con la dosis. En los estudios controlados en personas con SD, el 26 % de los pacientes tratados con FINTEPLA 0.7 mg/kg/día (estudio 1), el 19 % de los pacientes tratados con FINTEPLA 0.4 mg/kg/día en combinación con estiripentol (estudio 2) y el 13 % de los pacientes tratados con FINTEPLA 0.2 mg/kg/día (estudio 1) experimentaron al menos un 7 % de disminución del peso con respecto al valor inicial. En los estudios controlados en personas con SLG, el 9 % de los pacientes tratados con FINTEPLA 0.7 mg/kg/día (estudio 3) y el 6 % de los pacientes tratados con FINTEPLA 0.2 mg/kg/día (estudio 3) experimentaron al menos un 7 % de disminución del peso con respecto al valor inicial. Aproximadamente la mitad de los pacientes con SLG y la mayoría de los pacientes con SD reanudaron los aumentos de peso previstos durante los estudios de extensión abiertos. Dada la frecuencia de estas reacciones adversas, se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento de pacientes pediátricos tratados con FINTEPLA. El peso se debe monitorear regularmente durante el tratamiento con FINTEPLA y se deben considerar modificaciones de la dosis si se observa una disminución del peso.

5.4 Somnolencia, sedación y letargo

FINTEPLA puede causar somnolencia, sedación y letargo. En los estudios controlados en personas con SD (estudio 1 y estudio 2 combinados), la incidencia de somnolencia, sedación y letargo fue del 25 % en los pacientes tratados con FINTEPLA, en comparación con el 11 % de los pacientes con placebo. En el estudio controlado en personas con SLG (estudio 3), la incidencia de somnolencia, sedación y letargo fue del 19 % en los pacientes tratados con FINTEPLA, en comparación con el 16 % de los pacientes con placebo. En general, estos efectos pueden disminuir con el tratamiento continuado [vea *Reacciones adversas (6.1)*].

Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, podrían potenciar estos efectos de FINTEPLA. Los médicos que recetan deben monitorear a los pacientes para comprobar la somnolencia y la sedación, y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que hayan ganado suficiente experiencia con FINTEPLA para determinar si afecta negativamente a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

5.5 Comportamiento e ideas suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido FINTEPLA, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser supervisados para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia complementaria y monoterapia adyuvante) de 11 FAE distintos que no incluían FINTEPLA mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble del riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, intervalo de confianza del 95 %: 1.2, 2.7) de pensamiento o conducta suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron

una media de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas o ideas suicidas entre 27 863 pacientes tratados con FAE fue del 0.43 %, en comparación con el 0.24 % en 16 029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se produjeron cuatro suicidios en los pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se observó el aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAE ya 1 semana después de iniciar el tratamiento con fármacos con FAE y persistía durante el tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se prolongaron más de 24 semanas, no pudo evaluarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente coherente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con los FAE de diversos mecanismos de acción y un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 3: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con fármacos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con fármaco/incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes con fármaco adicional con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con enfermedades psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar FINTEPLA o cualquier otro FAE debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los FAE se asocian a la morbilidad y a un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en algún paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada.

5.6 Retiro de fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los FAE, FINTEPLA generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico. Si se necesita el retiro debido a una reacción adversa grave, se puede considerar la discontinuación rápida.

5.7 Síndrome de serotonina

El síndrome de serotonina, una afección potencialmente mortal, puede ocurrir con FINTEPLA, especialmente con la administración concomitante de FINTEPLA con otros fármacos serotoninérgicos, incluidos, entre otros, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) selectivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), fármacos antidepresivos tricíclicos (ATC), bupropión, triptanos, suplementos dietarios, (p. ej. hierba de San Juan, triptófano), fármacos que provocan un metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa, [IMAO], que están contraindicados con FINTEPLA) [vea *Contraindicaciones (4)*], dextrometorfano, litio, tramadol y antipsicóticos con actividad agonista serotoninérgica. Se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas del síndrome serotoninérgico, que incluyen cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), signos neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, incoordinación) o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Si se sospecha el síndrome de serotonina, el tratamiento con FINTEPLA debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento sintomático.

5.8 Aumento de la presión arterial

FINTEPLA puede causar un aumento de la presión arterial [vea *Reacciones adversas (6.1)*]. Se han notificado casos raros de una elevación significativa de la presión arterial, incluida la crisis hipertensiva, en pacientes adultos tratados con fenfluramina, incluidos los pacientes sin antecedentes de hipertensión. En ensayos clínicos de hasta 3 años de duración, ningún paciente pediátrico o adulto que recibió FINTEPLA desarrolló una crisis hipertensiva. Monitorear la presión arterial en pacientes tratados con FINTEPLA.

5.9 Glaucoma

La fenfluramina puede causar midriasis y puede provocar el glaucoma de ángulo cerrado. Considere interrumpir el tratamiento con FINTEPLA en pacientes con disminuciones agudas de la agudeza visual o dolor ocular.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otros lugares del etiquetado:

- Cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Disminución del apetito y del peso [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Somnolencia, sedación y letargo [vea *Advertencias y precauciones (5.4)*]

- Comportamiento e ideas suicidas [vea *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Retiro de fármacos antiepilépticos [vea *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Síndrome de serotonina [vea *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Aumento de la presión arterial [vea *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Glaucoma [vea *Advertencias y precauciones (5.9)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con síndrome de Dravet (SD), se trató a 341 pacientes con FINTEPLA, incluidos 312 pacientes tratados durante más de 6 meses, 284 pacientes tratados durante más de 1 año y 138 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), se trató a 262 pacientes con FINTEPLA, incluidos 219 pacientes tratados durante más de 6 meses, 172 pacientes tratados durante más de 1 año y 127 pacientes tratados durante más de 2 años.

Síndrome de Dravet

En los ensayos controlados con placebo en pacientes con SD que tomaban FAE concomitantes del estándar de atención, 122 pacientes recibieron tratamiento con FINTEPLA y 84 pacientes recibieron placebo [vea *Estudios clínicos (13.1)*]. La duración del tratamiento en estos ensayos fue de 16 semanas (estudio 1) o 17 semanas (estudio 2). En el estudio 1 y el estudio 2, la media de edad fue de 9 años (intervalo de 2 a 19 años) y aproximadamente el 46 % de los pacientes eran mujeres y el 74 % eran de raza blanca. Todos los pacientes estaban tomando al menos otro FAE.

En el estudio 1 y el estudio 2, las tasas de discontinuación como resultado de cualquier reacción adversa fueron del 13 %, 0 % y 7 % en los pacientes tratados con FINTEPLA 0.7 mg/kg/día, 0.2 mg/kg/día y 0.4 mg/kg/día en combinación con estiripentol, respectivamente, en comparación con el 6 % en los pacientes con placebo. La reacción adversa más frecuente que condujo a la discontinuación en los pacientes tratados con cualquier dosis de FINTEPLA fue somnolencia (3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en los pacientes tratados con FINTEPLA (incidencia al menos del 10 % y mayor que con placebo) fueron disminución del apetito; somnolencia, sedación, letargo; diarrea; estreñimiento; ecocardiograma anormal; fatiga, malestar, astenia; ataxia, trastorno de equilibrio, alteración de la marcha; aumento de la presión arterial; salivación, hipersecreción salival; pirexia; infección de las vías respiratorias altas; vómitos; disminución del peso; caída; estado epiléptico.

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas que se notificaron en el 5 % o más de los pacientes tratados con FINTEPLA y a una tasa mayor que los que recibían placebo durante las fases de ajuste de dosis y mantenimiento del estudio 1 y del estudio 2.

Tabla 4: Reacciones adversas en el 5 % o más de los pacientes tratados con FINTEPLA y superiores al placebo en ensayos controlados con placebo en personas con síndrome de Dravet (estudio 1 y 2)

Reacción adversa	Grupo de dosis de FINTEPLA			Grupo combinado de placebo ⁽²⁾ N=84 %
	Estudio 1		Estudio 2	
	0.2 mg/kg/día	0.7 mg/kg/día	0.4 mg/kg/día ⁽¹⁾	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	
Disminución del apetito	23	38	49	8
Somnolencia, sedación, letargo	26	25	23	11
Ecocardiograma anormal ⁽³⁾	18	23	9	6
Diarrea	31	15	23	6
Estreñimiento	3	10	7	0
Fatiga, malestar, astenia	15	10	30	5
Ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha	10	10	7	1
Comportamiento anormal	0	8	9	0
Aumento de la presión arterial	13	8	0	5
Salivación, hipersecreción salival	13	8	2	0
Hipotonía	0	8	0	0
Erupción cutánea	8	8	5	4
Aumento de la prolactina en sangre	0	5	0	0
Escalofríos	0	5	2	0
Disminución de la actividad	0	5	0	1
Deshidratación	0	5	0	0
Insomnio	0	5	5	2
Pirexia	15	5	21	14
Estereotipia	0	5	0	0
Infección de las vías respiratorias superiores	21	5	7	10
Vómitos	10	5	5	8
Peso disminuido	13	5	7	1
Crup	5	3	0	1
Infección de oído	8	3	9	5
Gastroenteritis	8	3	2	0
Aumento del ritmo cardíaco	5	3	0	2
Irritabilidad	0	3	9	2
Rinitis	8	3	7	2
Temblor	3	3	9	0
Incontinencia urinaria	5	3	0	0
Disminución de la glucosa en sangre	0	0	9	1
Bronquitis	3	0	9	1
Contusión	5	0	0	0
Eccema	0	0	5	0
Enuresis	5	0	0	0
Caída	10	0	0	4
Dolor de cabeza	8	0	0	2

Reacción adversa	Grupo de dosis de FINTEPLA			Grupo combinado de placebo ⁽²⁾ N=84 %
	Estudio 1		Estudio 2	
	0.2 mg/kg/día	0.7 mg/kg/día	0.4 mg/kg/día ⁽¹⁾	
	N=39 %	N=40 %	N=43 %	
Laringitis	0	0	5	0
Negativismo	5	0	0	0
Estado epiléptico	3	0	12	2
Infección del tracto urinario	5	0	5	0
Infección vírica	0	0	5	1

(1) 0.4 mg/kg/día no fue una dosis intermedia. Los pacientes con la dosis de 0.4 mg/kg/día también estaban tomando estiripentol concomitante más clobazam, que aumenta la exposición de FINTEPLA.

(2) Se agruparon los pacientes de los grupos de placebo de los estudios 1 y 2.

(3) Consistió en regurgitación mitral leve y residual, y regurgitación aórtica residual, que se consideran fisiológicas.

Síndrome de Lennox-Gastaut

En el ensayo controlado con placebo en pacientes con SLG que tomaban FAE concomitantes del estándar de atención (estudio 3), 176 pacientes recibieron tratamiento con FINTEPLA y 87 pacientes recibieron placebo [vea *Estudios clínicos (13.2)*]. La duración del tratamiento en este ensayo fue de 16 semanas. La edad media fue de 13.7 años (intervalo de 2 a 35 años) y el 29 % de los pacientes tenía al menos 18 años, el 45 % de los pacientes eran mujeres y el 79 % eran de raza blanca. Todos los pacientes estaban tomando al menos otro FAE.

Las tasas de discontinuación como resultado de cualquier reacción adversa fueron del 6 % y 5 % en los pacientes tratados con FINTEPLA 0.7 mg/kg/día y 0.2 mg/kg/día, respectivamente, en comparación con el 1 % en los pacientes con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación en los pacientes tratados con cualquier dosis de FINTEPLA fueron convulsiones (2 %) y somnolencia (2 %).

Las reacciones adversas frecuentes que se produjeron en los pacientes tratados con FINTEPLA (incidencia de al menos 10 % y mayor que con placebo) fueron diarrea; disminución del apetito; fatiga; somnolencia; vómitos.

La Tabla enumera las reacciones adversas que se notificaron en el 5 % o más de los pacientes tratados con FINTEPLA y a una tasa mayor que los que recibían placebo durante las fases de ajuste de dosis y mantenimiento del estudio 3.

Tabla 5: Reacciones adversas en el 5 % o más de los pacientes tratados con FINTEPLA y superiores a placebo en ensayos controlados con placebo en personas con síndrome de Lennox-Gastaut (estudio 3)

Reacción adversa	Grupo de dosis de FINTEPLA		
	Estudio 3		Grupo de placebo
	0.2 mg/kg/día	0.7 mg/kg/día	
	N=89 %	N=87 %	N=87 %
Disminución del apetito	20	36	12
Fatiga, malestar, astenia	14	24	16
Somnolencia, sedación, letargo	12	22	16
Diarrea	11	13	5
Estreñimiento	6	9	6
Vómitos	14	8	6
Peso disminuido	2	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores	8	7	3
Convulsión	9	5	7
Irritabilidad	8	3	6

Evaluaciones de la seguridad ecocardiográfica de la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar

Se evaluaron la cardiopatía valvular y la hipertensión arterial pulmonar en los estudios de extensión abiertos y controlados con placebo mediante ecocardiografía durante un máximo de 3 años en 341 pacientes con SD y 263 pacientes con SLG [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*]. La detección de la cardiopatía valvular evaluó la regurgitación aórtica leve o mayor o la regurgitación mitral moderada o mayor, y evaluó las características adicionales de la CV (p. ej., engrosamiento de la válvula o movimiento restrictivo de la válvula).

En estos estudios clínicos, dos pacientes con SLG manifestaron regurgitación aórtica (RA) leve, pero ninguno de los pacientes presentó signos o síntomas cardíacos ni evidencia de cambios estructurales valvulares. Ninguno de los pacientes tuvo CV. Las tasas de RA leve coinciden con las observadas en el período de selección previo al tratamiento (3 pacientes con SLG y 1 paciente con SD en ensayos clínicos).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre FINTEPLA

Estiripentol más clobazam

La administración conjunta de FINTEPLA con estiripentol más clobazam, con o sin valproato, aumenta las concentraciones plasmáticas de fenfluramina [vea *Farmacología clínica (11.3)*]. Si FINTEPLA se administra conjuntamente con estiripentol más clobazam, la dosis máxima diaria de FINTEPLA es de 0.2 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 17 mg) [vea *Dosis y administración (2.2)*].

Inductores potentes de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A

La administración conjunta de FINTEPLA con inductores potentes de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A reducirá las concentraciones plasmáticas de la fenfluramina, lo que puede reducir la eficacia de FINTEPLA [vea *Farmacología clínica (11.3)*].

Se recomienda evitar la administración conjunta de inductores potentes de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A. Si es necesaria la administración conjunta de un inductor potente de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A con FINTEPLA, monitoree al paciente para determinar la eficacia reducida y considere aumentar la dosis de FINTEPLA según sea necesario; sin embargo, no exceda la dosis máxima diaria de FINTEPLA [vea *Dosis y administración (2.2)*].

Si se interrumpe la administración de un inductor potente de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A durante el tratamiento de mantenimiento con FINTEPLA, considere la reducción gradual de la dosis de FINTEPLA hasta la dosis administrada antes de iniciar el inductor [vea *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6

La administración conjunta de FINTEPLA con inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6 aumentará las concentraciones plasmáticas de fenfluramina [vea *Farmacología clínica (11.3)*]. Si FINTEPLA se administra en conjunto con inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6, la dosis máxima diaria de FINTEPLA es de 20 mg [vea *Dosis y administración (2.3)*].

Si se interrumpe la administración de un inhibidor potente de CYP1A2 o CYP2D6 durante el tratamiento de mantenimiento con FINTEPLA, considere el aumento gradual de la dosis de FINTEPLA hasta la dosis recomendada sin inhibidores de CYP1A2 o CYP2D6; sin embargo, no exceda la dosis máxima diaria de FINTEPLA [vea *Dosis y administración (2.2)*].

Si FINTEPLA se administra en conjunto con estiripentol y un inhibidor potente de CYP1A2 o CYP2D6, no exceda la dosis máxima diaria de FINTEPLA de 17 mg [vea *Dosis y administración (2.3)*].

7.2 Efectos de los antagonistas de los receptores de serotonina

La ciproheptadina y los antagonistas potentes de los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} pueden disminuir la eficacia de FINTEPLA. Si se administran ciproheptadina o antagonistas potentes de los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-

HT2A, o 5-HT2C en conjunto con FINTEPLA, se debe monitorear de forma adecuada a los pacientes.

7.3 Fármacos serotoninérgicos

La administración concomitante de FINTEPLA y fármacos (p. ej., ISRS, IRSN, ATC, inhibidores de la MAO, trazodona, etc.), medicamentos de venta libre (p. ej., dextrometorfano) o suplementos a base de hierbas (p. ej., hierba de San Juan) que aumenten la serotonina puede aumentar el riesgo de síndrome de serotonina [vea *Advertencias y precauciones (5.7)*]. El uso concomitante de FINTEPLA está contraindicado en el plazo de 14 días desde la toma de IMAO. Utilice FINTEPLA con precaución en pacientes que toman otros medicamentos que aumentan la serotonina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos antiepilépticos (FAE), como FINTEPLA, durante el embarazo. Anime a las mujeres que estén tomando FINTEPLA durante el embarazo a inscribirse en el registro norteamericano de mujeres embarazadas que usan fármacos antiepilépticos (NAAED) si llama al número gratuito número 1-888-233-2334 o visita <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de FINTEPLA en mujeres embarazadas. Los datos disponibles de los estudios epidemiológicos con fenfluramina o dexfenfluramina son insuficientes para evaluar los riesgos de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados adversos maternos o fetales, asociados al fármaco. FINTEPLA puede causar disminución del apetito y del peso [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*]; monitoree el aumento de peso adecuado durante el embarazo. En los estudios en animales, la administración de fenfluramina durante toda la organogénesis (ratas y conejos) o durante la gestación y la lactancia (ratas) dio lugar a efectos adversos en el desarrollo (anomalías fetales, mortalidad embriofetal y de las crías y deterioro del crecimiento) ante la toxicidad materna con niveles plasmáticos maternos clínicamente relevantes de fenfluramina y su principal metabolito activo (vea *Datos*).

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

La administración oral de fenfluramina (0, 4.5, 8.6 o 34.6 mg/kg/día) a ratas embarazadas durante la organogénesis dio lugar a una disminución del peso corporal fetal y aumentos de las anomalías fetales (externas, viscerales y esqueléticas) en la dosis más alta probada, que se asoció

con la toxicidad materna. En la dosis sin efecto (8.6 mg/kg/día) en cuanto a los efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ratas, las exposiciones plasmáticas maternas (área bajo la curva [AUC]) de la fenfluramina y la norfenfluramina (el principal metabolito) fueron aproximadamente entre 2 y 5 veces, respectivamente, superiores a las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 26 mg/día.

La administración oral de fenfluramina (0, 4.5, 8.6 o 34.6 mg/kg/día) a conejas embarazadas durante toda la organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embriofetal en todas las dosis y de las anomalías fetales (externas y esqueléticas) en la dosis más alta probada, que se asoció con la toxicidad materna. No se identificó una dosis sin efectos adversos en cuanto a los efectos adversos en el desarrollo embriofetal en conejos. En la dosis más baja probada en conejos (4.3 mg/kg/día), las exposiciones plasmáticas maternas de fenfluramina y norfenfluramina fueron más bajas que las de los seres humanos en la MRHD.

La administración oral de fenfluramina (0, 4.5, 8.6 o 34.6 mg/kg/día) a ratas hembra durante la gestación y la lactancia dio lugar a aumentos de crías nacidas muertas y de muertes de crías recién nacidas en la dosis más alta probada, el retraso del crecimiento y del desarrollo de reflejos durante el período previo al destete en todas las dosis. El aumento de peso corporal materno disminuyó en todas las dosis durante el embarazo y en las dos dosis más altas durante la lactancia. No se determinó una dosis sin efectos en cuanto a los efectos adversos en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas. En la dosis más baja probada en ratas (4.3 mg/kg/día), las exposiciones plasmáticas maternas de fenfluramina y norfenfluramina fueron aproximadamente entre 0.5 y 3 veces, respectivamente, superiores a las de los seres humanos en la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de fenfluramina o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante ni los efectos sobre la producción de leche.

Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de FINTEPLA y cualquier efecto adverso potencial en el lactante amamantado de FINTEPLA o de la afección materna subyacente.

8.3 Hembras y machos con potencial reproductivo

Infertilidad

En los estudios con animales, la administración oral de fenfluramina dio lugar a efectos adversos reproductivos en machos y hembras en dosis clínicamente relevantes ante la toxicidad paterna [vea *Toxicología preclínica (12.1)*].

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y efectividad de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas al SD y al SLG en pacientes de 2 años o más.

El uso de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas al SD en pacientes de 2 años o más está respaldado por dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 202 pacientes de 2 a 18 años. El uso de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas con el SLG está respaldado por un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 263 pacientes de 2 a 35 años, incluidos 187 pacientes menores de 18 años [vea *Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5), Reacción adversa (6.1) y Estudios clínicos (13)*].

FINTEPLA puede causar disminuciones del apetito y el peso. Se debe monitorear cuidadosamente el crecimiento de pacientes pediátricos tratados con FINTEPLA.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes menores de 2 años.

Datos en animales jóvenes

La administración oral de fenfluramina (0, 3.0, 7.8 o 17.3 mg/kg/día) a ratas jóvenes durante 10 semanas a partir del día 7 posnatal dio lugar a una reducción del peso corporal y de cambios neuroconductuales (disminución de la actividad locomotora y déficits de aprendizaje y memoria) en todas las dosis probadas. Los efectos neuroconductuales persistían después de discontinuar la administración de la dosis. El tamaño de los huesos se redujo a las dosis medias y altas; el tamaño del cerebro se redujo a la dosis más alta. Para estos criterios de valoración se observó recuperación parcial o completa. No se identificó una dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo posnatal. La dosis más baja probada (3.0 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas de fenfluramina (AUC) menores que en seres humanos a la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 26 mg/día y exposiciones (AUC) a norfenfluramina (metabolito) aproximadamente 2 veces más que en seres humanos en la MRHD.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de FINTEPLA para el tratamiento del SD y el SLG no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma distinta a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cuidadosa, comenzando por lo general en el extremo inferior del intervalo de dosificación, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

8.6 Insuficiencia renal

En pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 15 a 29 ml/min/1.73 m², no exceda la dosis máxima diaria de FINTEPLA de 20 mg. En pacientes con TFGe de 15 a 29 ml/min/1.73 m² y uso concomitante de estiripentol, no exceda la dosis máxima diaria de FINTEPLA de 17 mg [vea *Dosis y administración (2.2) y Farmacología clínica (11.3)*]. FINTEPLA no se ha estudiado en pacientes con TFGe <15 ml/min/1.73 m².

8.7 Insuficiencia hepática

Las exposiciones molares combinadas de fenfluramina y norfenfluramina aumentaron en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática (clase A, B y C de Child-Pugh), lo que requirió un ajuste de la dosis en estos pacientes [ver *Dosis y administración (2.5) y Farmacología clínica (12.3)*].

9 SOBREDOSIS

No se ha observado sobredosis en el programa del ensayo clínico de FINTEPLA. Sin embargo, se ha notificado sobredosis de fenfluramina, el ingrediente activo de FINTEPLA, a dosis más altas que las incluidas en el programa del ensayo clínico. Algunos de los casos fueron mortales. Los eventos notificados después de una sobredosis incluyen midriasis, taquicardia, enrojecimiento, temblores/espasmos musculares/espasmos, agitación/inquietud/ansiedad, aumento del tono/rigor/opistótonos musculares, dificultad o insuficiencia respiratoria y convulsiones. Se notificaron convulsiones, coma y paro cardiorrespiratorio en la mayoría de las sobredosis mortales.

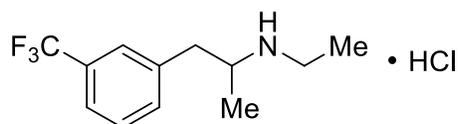
No hay antídoto específico disponible para las reacciones a la sobredosis de FINTEPLA. En caso de sobredosis, debe utilizarse la práctica médica estándar para la gestión de la sobredosis del fármaco. Se debe garantizar una vía respiratoria, oxigenación y ventilación adecuadas; se recomienda monitorizar el ritmo cardíaco y la medición de los signos vitales. Se debe contactar con un centro de control de toxicología certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis de FINTEPLA.

10 DESCRIPCIÓN

La solución oral FINTEPLA contiene 2.2 mg/ml de fenfluramina, equivalente a 2.5 mg/ml de sal de clorhidrato.

El ingrediente activo, clorhidrato de fenfluramina, se designa químicamente como N-etil- α -metil-3-(trifluorometil) clorhidrato de feniletilamina.

La fórmula estructural es:



El clorhidrato de fenfluramina es un sólido cristalino blanco o casi blanco. El pKa de fenfluramina es de 10.2.

FINTEPLA es una solución transparente e incolora, con un pH de 5.

FINTEPLA contiene los siguientes ingredientes inactivos: sabor cereza, ácido cítrico, etilparabeno, hidroxietilcelulosa, metilparabeno, citrato potásico, sucralosa y agua.

FINTEPLA no contiene ningún ingrediente elaborado con cereales que contengan gluten (trigo, cebada o centeno) y no contiene más del 0.1 % de carbohidratos, que procede únicamente del sabor a cereza.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos por los que la fenfluramina ejerce sus efectos terapéuticos en el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut. La fenfluramina y el metabolito, norfenfluramina, presentan una actividad

agonista en los receptores de serotonina 5-HT₂. Existe una asociación entre los fármacos serotoninérgicos con actividad agonista del receptor 5-HT_{2B}, incluida la fenfluramina y la norfenfluramina, y las cardiopatías y la hipertensión arterial pulmonar.

11.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

A una dosis 4 veces la dosis máxima recomendada, FINTEPLA no prolongó el intervalo QT cuando se analizó en una población adulta.

11.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la fenfluramina y norfenfluramina se estudió en sujetos sanos, en pacientes pediátricos con SD y en pacientes pediátricos y adultos con SLG. La exposición sistémica en equilibrio estacionario ($C_{m\acute{a}x}$. y AUC) de fenfluramina fue ligeramente mayor que la proporcional a la dosis en la determinación de dosis de 13 a 51.8 mg dos veces al día fenfluramina (es decir, de 1 a 4 veces la dosis máxima recomendada). En pacientes pediátricos con SD que recibieron 0.7 mg/kg/día de FINTEPLA, hasta una dosis diaria total de 26 mg de fenfluramina, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$. de fenfluramina en equilibrio estacionario (coeficiente de variación) fue de 68.0 (41 %) ng/ml y el AUC_{0-24h} fue de 1390 (44 %) ng*h/ml.

Absorción

La fenfluramina tiene un tiempo hasta la concentración máxima plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) de 3 a 5 horas en equilibrio estacionario. La biodisponibilidad absoluta de fenfluramina es de aproximadamente el 68 al 74 %. No se produjo ningún efecto de comida sobre la farmacocinética de la fenfluramina ni de la norfenfluramina.

Distribución

El volumen de distribución aparente (CV %) de la media geométrica (V_z/F) de la fenfluramina es de 11.9 l/kg (16.5 %) tras la administración oral de FINTEPLA en sujetos sanos. La fenfluramina está en un 50 % unida a proteínas plasmáticas humanas in vitro y la unión es independiente de las concentraciones del fármaco.

Eliminación

La semivida de eliminación de fenfluramina fue de 20 horas y el aclaramiento de la media geométrica (CV %) (CL/F) fue de 24.8 l/h (29 %), tras la administración oral de FINTEPLA en sujetos sanos.

Metabolismo

Más del 75 % de la fenfluramina se metaboliza a norfenfluramina antes de la eliminación, principalmente por CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6. Otras enzimas CYP implicadas en menor medida son CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5. Tanto la fenfluramina como la norfenfluramina son farmacológicamente activas. La norfenfluramina se desamina y se oxida más para formar metabolitos inactivos.

Excreción

La mayor parte de una dosis administrada por vía oral de fenfluramina (superior al 90 %) se excreta en la orina como fenfluramina, norfenfluramina u otros metabolitos con fenfluramina y norfenfluramina, lo que representa menos del 25 % del total; menos del 5 % se encuentra en las heces.

Poblaciones específicas

El efecto de la edad (intervalo: de 2 a 50 años), el sexo y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la fenfluramina.

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio clínico especializado que compara la farmacocinética de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA en sujetos con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1.73 m² determinada por la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) y voluntarios sanos emparejados, la C_{máx.} y el AUC_{0-inf} de la fenfluramina aumentaron en un 20 % y 88 %, respectivamente, y la C_{máx.} y el AUC_{0-inf} de la norfenfluramina aumentaron en un 13 % y 21 %, respectivamente en sujetos con un aumento de la insuficiencia renal grave [vea *Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. FINTEPLA no se ha estudiado en pacientes con TFGe <15 ml/min/1.73 m² (determinado por MDRD). Se desconoce si la fenfluramina o la norfenfluramina se pueden dializar.

Pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio que comparó la farmacocinética de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh) y sujetos con función hepática normal, el AUC_{0-t} de fenfluramina aumentó en un 95 %, 113 % y 185 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. La C_{máx} de la fenfluramina aumentó en un 19 %, 16 % y 29 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. El AUC_{0-t} de la norfenfluramina aumentó en un 18 % en la insuficiencia hepática leve, en un 4 % en la insuficiencia hepática moderada y en un 11 % en la insuficiencia hepática grave. La C_{máx} de la norfenfluramina disminuyó en un 21 %, 36 % y 45 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. El AUC_{0-t} molar combinado de fenfluramina y norfenfluramina aumentó en un 55 %, 56 % y 82 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. La C_{máx} molar combinada de fenfluramina y norfenfluramina aumentó en un 7.5 %, 1.3 % y 8 % en sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. La dosis diaria máxima de FINTEPLA debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve con/sin estiripentol más clobazam. La dosis diaria máxima de FINTEPLA debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave sin estiripentol más clobazam [ver Dosis y administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Efecto de una dosis única de estiripentol, clobazam y combinación de ácido valproico:

La administración conjunta de una dosis única de 0.7 mg/kg de FINTEPLA, con una única dosis de una combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico en voluntarios sanos, aumentó el AUC_{0-1NF} de fenfluramina en un 69 % y la $C_{máx.}$ en un 18 %, y disminuyó del $AUC_{0 a 72 \text{ horas}}$ de norfenfluramina en un 41 % y la $C_{máx.}$ en un 42 %, en comparación con FINTEPLA administrado en monoterapia.

Efecto del estiripentol en equilibrio estacionario más clobazam, con o sin valproato:

Los datos farmacocinéticos de la fenfluramina se recogieron de los pacientes después de recibir múltiples administraciones de fenfluramina en el estudio 1 así como en el estudio 2. Se usaron modelos y simulación farmacocinéticos poblacionales para evaluar el efecto del estiripentol más clobazam con o sin valproato sobre la farmacocinética de la fenfluramina. El efecto del estiripentol más clobazam, con o sin valproato, en la farmacocinética de la fenfluramina es mayor cuando FINTEPLA está en equilibrio estacionario que en la primera dosis de FINTEPLA. En equilibrio estacionario en la población de pacientes, se espera que la administración conjunta de 0.1 mg/kg dos veces al día (0.2 mg/kg/día), de 17 mg/día de FINTEPLA con estiripentol más clobazam con o sin valproato, dé lugar a un aumento del 166 % en el AUC_{0-24} de fenfluramina y una disminución del 38 % en el AUC_{0-24} de norfenfluramina en comparación con 0.2 mg/kg/día, máximo de 26 mg/día, dosis de FINTEPLA administrada sola [vea *Dosis y administración (2.1, 2.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Efecto del cannabidiol en equilibrio estacionario:

La administración conjunta de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA con dosis repetidas de cannabidiol aumentó el AUC_{0-1NF} de fenfluramina en un 59 % y la $C_{máx.}$ en un 10 %, y disminuyó el AUC_{0-1NF} de norfenfluramina en un 22 % y la $C_{máx.}$ en un 33 %, en comparación con FINTEPLA administrado solo. No se espera que esta interacción sea clínicamente significativa.

Inhibidores potentes de CYP1A2 o CYP2D6:

La administración conjunta de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA con fluvoxamina (un inhibidor potente de CYP1A2) en equilibrio estacionario (50 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó el AUC_{0-inf} de la fenfluramina en un 102 % y la $C_{máx.}$ en un 22 %, y disminuyó el AUC_{0-inf} de la norfenfluramina en un 22 % y la $C_{máx.}$ en un 44 %, en comparación con FINTEPLA administrado en monoterapia [vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

La administración conjunta de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA con paroxetina (un inhibidor potente de CYP2D6) en equilibrio estacionario (30 mg una vez al día) en voluntarios sanos aumentó el AUC_{0-inf} de la fenfluramina en un 81 % y la $C_{máx.}$ en un 13 %, y disminuyó el AUC_{0-inf} de la norfenfluramina en un 13 % y la $C_{máx.}$ en un 29 %, en comparación con FINTEPLA administrado en monoterapia [vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Inductores potentes de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A:

La administración conjunta de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA con rifampicina (un inhibidor potente de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A) en equilibrio estacionario (600 mg una vez al día) en voluntarios sanos disminuyó el AUC_{0-inf} de la fenfluramina en un 58 % y la $C_{máx.}$ en un 40 %, y disminuyó el AUC_{0-inf} de la norfenfluramina en un 50 % y aumentó la $C_{máx.}$ de la norfenfluramina en un 13 %, en comparación con FINTEPLA administrado en monoterapia [vea *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Efecto de FINTEPLA en otros fármacos:

La administración conjunta de una dosis única de 0.7 mg/kg de FINTEPLA, con una única dosis de una combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico, no afectó a la farmacocinética del estiripentol ni a la farmacocinética de clobazam o su metabolito N-desmetil norclobazam, ni a la farmacocinética del ácido valproico, en comparación con la combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico sola. La administración conjunta de una única dosis de 0.35 mg/kg de FINTEPLA, con dosis repetidas de cannabidiol, no afectó a la farmacocinética de cannabidiol, en comparación con cannabidiol en monoterapia.

Estudios in vitro

La fenfluramina se metaboliza principalmente por CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6 in vitro. Otras enzimas CYP implicadas en menor medida son CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

Efecto de la fenfluramina y la norfenfluramina en sustratos de CYP: la fenfluramina y la norfenfluramina no son inhibidores o inductores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de los transportadores sobre la fenfluramina y la norfenfluramina: la fenfluramina y la norfenfluramina no son sustratos de los transportadores P-g, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

Efecto de FINTEPLA en los transportadores: la fenfluramina y la norfenfluramina no son inhibidores de los transportadores P-gp, BCRP, OAT1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de fenfluramina a ratones Tg.rasH2 (0, 4.3, 13.0, 34.6 o 51.8 mg/kg/día) durante 26 semanas y a ratas macho y hembra (0, 0.9 2.2 or 6.9 mg/kg/día) durante 89 y 97 semanas, respectivamente, no produjo evidencia de tumores inducidos por el fármaco en ninguna de las especies. En ratas, las exposiciones plasmáticas (AUC) de la fenfluramina y la norfenfluramina (el metabolito principal) fueron aproximadamente entre 5 y 11 veces, respectivamente, superiores a las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 26 mg/día.

Mutagénesis

La fenfluramina fue negativa en un ensayo de mutación bacteriana in vitro (Ames) y en un análisis de micronúcleos in vivo en ratas.

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de fenfluramina (0, 3.0, 6.9 o 17.3 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y la continuación en hembras hasta el día 7 de gestación dio lugar a una disminución de la fertilidad y a aumentos de los espermatozoides anormales y vacuolación epitelial del epidídimo en la dosis más alta probada y una alteración del ciclo reproductivo, disminución de los cuerpos lúteos e implantaciones y aumento de la embrioletalidad en la dosis media y alta. Estas dosis se asociaron con la toxicidad de los progenitores. Las dosis sin efectos en cuanto a los efectos adversos en la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas (6.9 y 3.0 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente) se asociaron con exposiciones plasmáticas a la fenfluramina (AUC) aproximadamente entre 3 y 0.6 veces, respectivamente, y exposiciones a la norfenfluramina aproximadamente entre 5 y 3 veces, respectivamente, superiores a aquellas en seres humanos con la MRHD.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Síndrome de Dravet

La efectividad de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas al SD en pacientes de 2 años o más se estableció en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes de 2 a 18 años.

El estudio 1 (N=117) comparó una dosis de 0.7 mg/kg/día y una dosis de 0.2 mg/kg/día de FINTEPLA con placebo en pacientes que no estaban recibiendo estiripentol (NCT02682927 y NCT02826863). El estudio 2 (N=85) comparó una dosis de 0.4 mg/kg/día de FINTEPLA con placebo en pacientes que estaban recibiendo estiripentol y clobazam, valproato o ambos (NCT02926898). En ambos estudios, los pacientes tenían un diagnóstico clínico de SD y estaban controlados de forma insuficiente con al menos un FAE u otro tratamiento anticonvulsivo, incluida la estimulación del nervio vago o una dieta cetógena. Ambos ensayos tuvieron un período inicial de 6 semanas, durante el cual los pacientes debían tener un mínimo de 6 convulsiones mientras recibían terapia con FAE estable. Las convulsiones incluyeron tónicas, clónicas, tónico-clónicas generalizadas, tónico-atónicas, tónico-clónicas generalizadas secundarias, hemiclónicas y focales con signos motores observables. El período inicial fue seguido por la aleatorización en un período de ajuste de dosis de 2 semanas (estudio 1) o 3 semanas (estudio 2) y un período de mantenimiento posterior de 12 semanas, donde la dosis de FINTEPLA permaneció estable.

En el estudio 1, el 98 % de los pacientes tomaba entre 1 y 4 FAE concomitantes. Los FAE concomitantes utilizados con más frecuencia (en al menos el 25 % de los pacientes) fueron valproato (61 %), clobazam (59 %) y topiramato (25 %). En el estudio 2, el 100 % de los pacientes tomaba entre 2 y 4 FAE concomitantes. Los FAE concomitantes utilizados con mayor frecuencia (en al menos el 25 % de los pacientes) fueron estiripentol (100 %), clobazam (94 %) y valproato (89 %).

El criterio de valoración principal de la eficacia en ambos estudios fue el cambio desde el valor inicial en la frecuencia de las convulsiones cada 28 días durante los períodos combinados de ajuste de dosis y mantenimiento de 14 semanas (estudio 1) o 15 semanas (estudio 2) (es decir, el período de tratamiento). También se evaluó la media del intervalo más largo entre las convulsiones.

En el estudio 1 y el estudio 2, la reducción en la frecuencia de las convulsiones cada 28 días fue estadísticamente y significativamente mayor para todos los grupos de dosis de FINTEPLA en comparación con el placebo (Tabla). Se observó una reducción en las convulsiones en las 3 a 4 semanas previas al inicio del tratamiento con FINTEPLA, y el efecto se mantuvo generalmente consistente durante el período de tratamiento de 14 o 15 semanas.

Tabla 6: Cambio en la frecuencia de las convulsiones durante el período de tratamiento en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 1 y estudio 2)

Frecuencia de convulsiones (cada 28 días)	Placebo	FINTEPLA 0.2 mg/kg/día	FINTEPLA 0.7 mg/kg/día	FINTEPLA 0.4 mg/kg/día
Estudio 1	N=39	N=38	N=40	NC
Media del período inicial	29.4	18.1	18.7	NC
% de diferencia con respecto al placebo*		-31.7 %	-70.0 %	NC
Valor de p en comparación con el placebo		0.043	<0.001	
Estudio 2	N=42	NC	NC	N=43
Media del período inicial	11.5	NC	NC	15.0
% de diferencia con respecto al placebo*		NC	NC	-59.5 %
Valor de p en comparación con el placebo				<0.001

*Derivado del modelo de análisis principal

±Todos los pacientes con 0.4 mg/kg/día también estaban tomando estiripentol concomitante, que aumenta la exposición de FINTEPLA.

La [Figura 1](#) y la [Figura 2](#) muestran el porcentaje de pacientes por categoría de respuesta convulsiva con respecto al valor inicial en la frecuencia de convulsiones (por 28 días) durante el período de tratamiento en el estudio 1 y el estudio 2, respectivamente.

Figura 1: Proporción de pacientes por categoría de respuesta convulsiva de FINTEPLA y placebo en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 1)

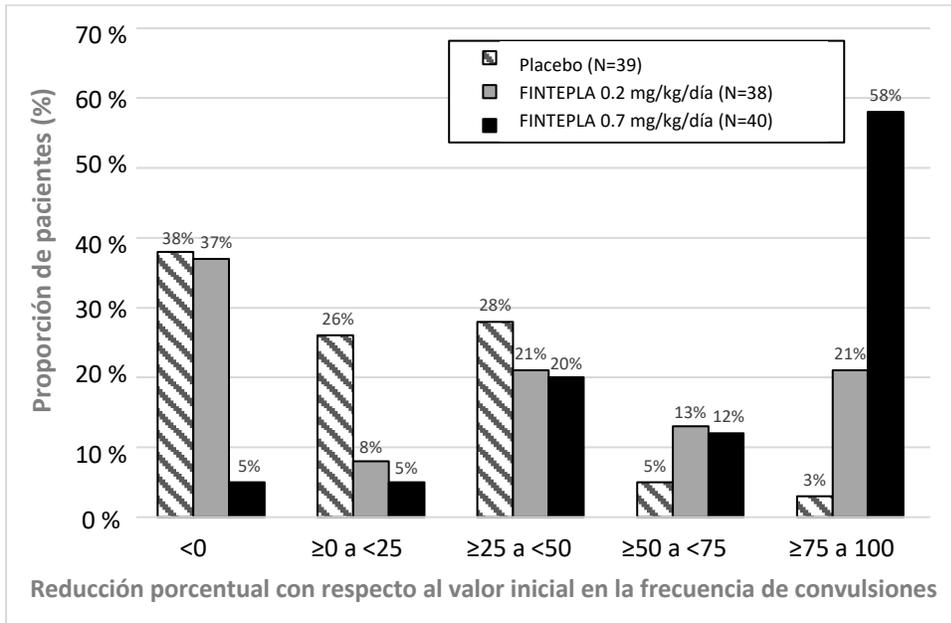
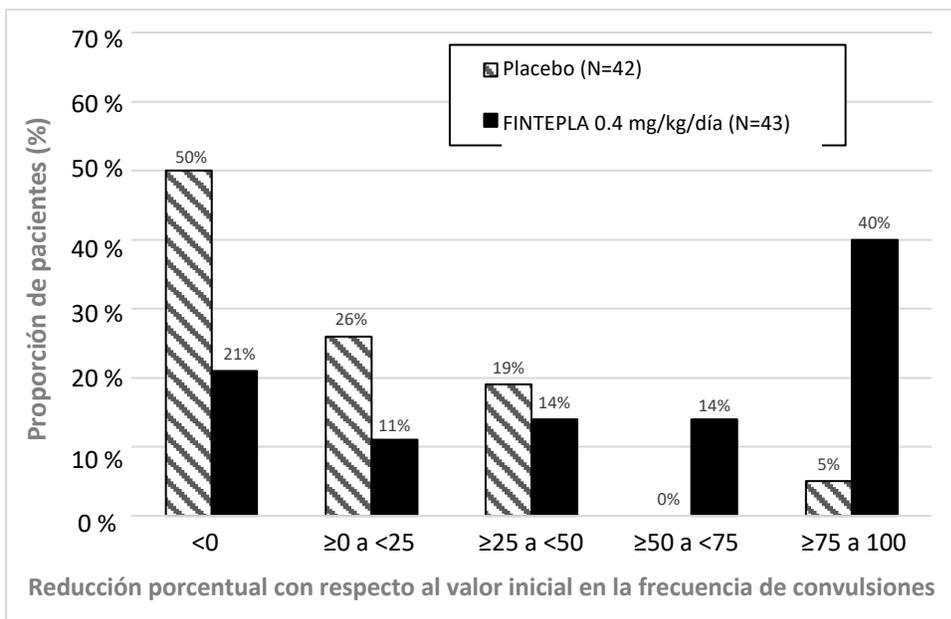


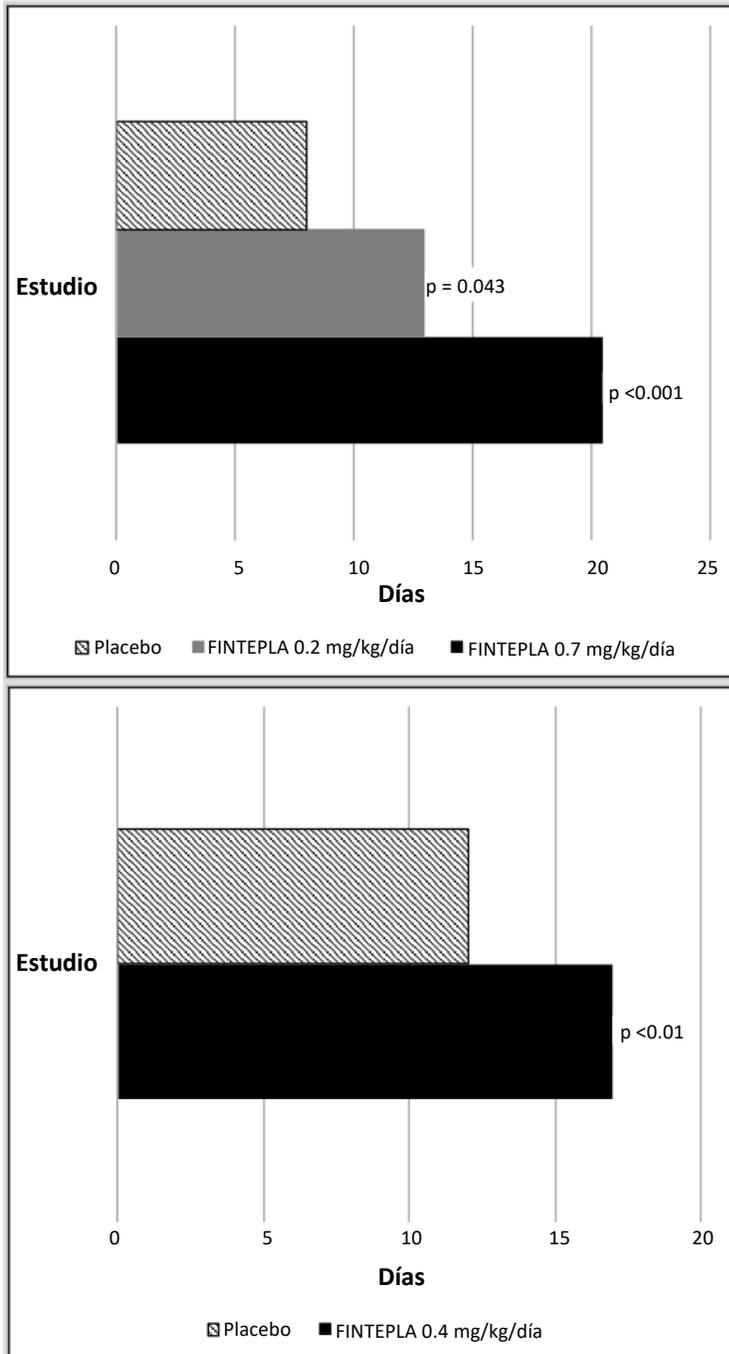
Figura 2: Proporción de pacientes por categoría de respuesta convulsiva de FINTEPLA y placebo en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 2)



En el estudio 1, 3 de los 40 (8 %) pacientes del grupo de 0.7 mg/kg/día de FINTEPLA y 3 de los 38 (8 %) pacientes del grupo de 0.2 mg/kg/día de FINTEPLA notificaron ausencia de convulsiones durante el período de tratamiento de 14 semanas, en comparación con 0 pacientes del grupo de placebo. En el estudio 2, 1 de los 43 (2 %) pacientes del grupo de 0.4 mg/kg/día de FINTEPLA no notificaron convulsiones durante el período de tratamiento de 15 semanas, en comparación con 0 pacientes del grupo de placebo.

En el estudio 1 y el estudio 2, FINTEPLA se asoció a un intervalo estadísticamente significativo más largo entre las convulsiones en comparación con el placebo ([Figura 3](#)).

Figura 3: Media del intervalo más largo entre las convulsiones en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 1 y estudio 2)



13.2 Síndrome de Lennox-Gastaut

La efectividad de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas al SLG en pacientes de 2 años o más se estableció en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 263 pacientes de 2 a 35 años (estudio 3; NCT03355209).

El estudio 3 comparó una dosis de 0.7 mg/kg/día y una dosis de 0.2 mg/kg/día de FINTEPLA con placebo. Los pacientes tenían un diagnóstico de SLG y estaban controlados de forma inadecuada con al menos un FAE, con o sin la estimulación del nervio vago o una dieta cetógena. El estudio tuvo un período inicial de 4 semanas, durante el cual los pacientes debían tener un mínimo de 8 crisis atónicas mientras recibían terapia con FAE estable. Las crisis atónicas fueron convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias, tónicas, atónicas o tónico-atónicas que se confirmó que provocaron caídas. El período inicial fue seguido por la aleatorización en un período de ajuste de dosis de 2 semanas y un período de mantenimiento posterior de 12 semanas, donde la dosis de FINTEPLA permaneció estable.

En el estudio 3, el 99 % de los pacientes tomaba entre 1 y 4 FAE concomitantes. Los FAE concomitantes utilizados con mayor frecuencia (en al menos el 25 % de los pacientes) fueron clobazam (45 %), lamotrigina (34 %) y valproato (56 %).

El criterio de valoración principal de la eficacia en el estudio 3 fue la media del cambio porcentual con respecto al valor inicial en la frecuencia de crisis atónicas cada 28 días durante los períodos combinados de ajuste de dosis y mantenimiento de 14 semanas (es decir, el período de tratamiento). La proporción de pacientes que lograron una mejoría (mínima, significativa o muy significativa) en la Impresión clínica global del cambio (CGI-I) según lo evaluado por el investigador principal fue un criterio de valoración secundario.

En el estudio 3, la media del cambio porcentual con respecto al valor inicial (reducción) en la frecuencia de crisis atónicas durante 28 días fue significativamente mayor en el grupo de dosis de 0.7 mg/kg/día de FINTEPLA en comparación con el placebo (Tabla 6). Se observó una reducción en las crisis atónicas en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con FINTEPLA, y el efecto se mantuvo generalmente constante durante el período de tratamiento de 14 semanas.

La media de la reducción porcentual con respecto al valor inicial en la frecuencia de las crisis atónicas durante 28 días en la dosis más baja de FINTEPLA (0.2 mg/kg/día) no alcanzó significación estadística en comparación con el placebo (Tabla).

Tabla 7: Cambio en la frecuencia de las crisis atónicas durante el período de tratamiento en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (estudio 3)

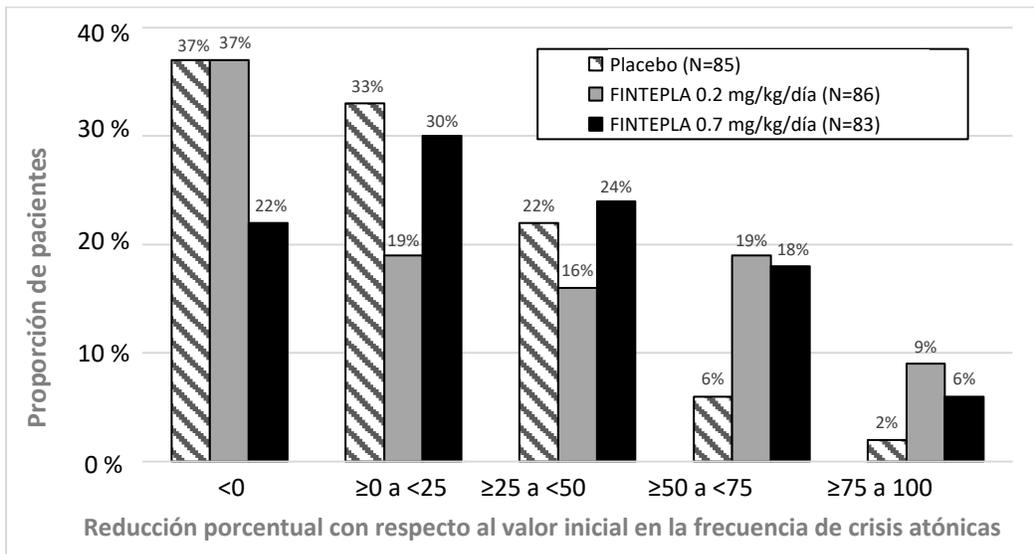
Frecuencia de crisis atónicas (cada 28 días)	Placebo	FINTEPLA 0.2 mg/kg/día	FINTEPLA 0.7 mg/kg/día
Estudio 3	N=85*	N=86*	N=83*
Media de la frecuencia de convulsiones en el período inicial	55.0	77.8	80.0
Media de cambio porcentual con respecto al valor inicial durante el tratamiento	-8.7 %	-13.2 %	-23.7 %
Valor de p en comparación con el placebo		0.1917 [#]	0.0037

*La cantidad total de pacientes sobre los que se basó el análisis de eficacia es menor que la cantidad total aleatorizada en el estudio doble ciego, controlado con placebo porque los pacientes con datos faltantes fueron

excluidos del análisis de eficacia.
Estadísticamente no significativo

La Figura 4 muestra el porcentaje de pacientes por categoría de reducción con respecto al valor inicial en la frecuencia de crisis atónicas por 28 días durante el período de tratamiento en el estudio 3.

Figura 4: Proporción de pacientes por categoría de respuesta convulsiva de FINTEPLA y placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (estudio 3)



Se observaron mejorías numéricas mayores en la CGI-I del investigador en pacientes tratados con FINTEPLA en comparación con placebo.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

FINTEPLA solución oral es un líquido transparente, incoloro y con sabor a cereza que contiene 2.2 mg/ml de fenfluramina y se suministra en un frasco de plástico blanco con cierre a prueba de niños de la siguiente manera:

- Embalaje que contiene un frasco de 360 ml (NDC 43376-322-36)
- Embalaje que contiene un frasco de 30 ml (NDC 43376-322-30)

Antes de dispensar, el farmacéutico insertará un adaptador del frasco de entrada en el frasco de dispensación. La farmacia proporcionará jeringas de administración oral calibradas de 3 ml o 6 ml.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene FINTEPLA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [vea *Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos*].

No lo refrigere o congele. Conserve el frasco y la jeringa juntos.

Deseche la parte no utilizada después de 3 meses de apertura del frasco o la fecha de “Desechar después de” en el frasco, lo que ocurra antes.

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Guía del medicamento e instrucciones de uso).

Información sobre la administración

Aconseje a los pacientes a los que se les haya recetado FINTEPLA que utilicen las jeringas de administración oral proporcionadas por la farmacia [vea *Dosis y administración (2.7) e Instrucciones de uso*]. Indique a los pacientes que desechen cualquier FINTEPLA no utilizado después de 3 meses de apertura del frasco o si ha pasado la fecha de “Desechar después de” en el frasco dispensador, lo que ocurra primero [vea *Cómo se suministra/Almacenamiento y manipulación (16.1), 16.2*].

Cardiopatía valvular e hipertensión arterial pulmonar

Aconseje a los pacientes que se debe realizar una monitorización cardíaca mediante ecocardiografía para monitorear los cambios graves en la válvula cardíaca o la presión arterial alta en las arterias de los pulmones [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Programa FINTEPLA REMS

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido llamado programa de FINTEPLA REMS [vea *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Informe al paciente de los siguientes requisitos destacados:

- Los pacientes deben inscribirse en el programa y cumplir con los requisitos de supervisión del ecocardiograma en curso [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*].

FINTEPLA solo está recetado por proveedores de atención médica certificados y solo se dispensa de las farmacias certificadas que participan en el programa. Por tanto, proporcione a los pacientes el número de teléfono y el sitio web para obtener información sobre cómo obtener el producto [vea *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Disminución del apetito y del peso

Aconseje a los pacientes que la disminución del apetito es frecuente durante el tratamiento con FINTEPLA, lo cual puede causar disminución del peso [vea *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Somnolencia, sedación y letargo

Informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar somnolencia, sedación y letargo. Advierta a los pacientes sobre el funcionamiento de maquinaria peligrosa, incluidos los vehículos motores, hasta que estén razonablemente seguros de que FINTEPLA no les afecta de forma adversa (p. ej.,

deterioro del juicio, pensamiento o habilidades motoras) [vea *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Pensamientos y comportamientos suicidas

Aconseje a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familias que los fármacos antiepilépticos pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y aconseje que estén alerta ante la aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, comportamiento o pensamientos de autolesión. Indique a los pacientes, cuidadores y familias que notifiquen las conductas de preocupación inmediatamente a los proveedores de atención médica [vea *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE)

Aconseje a los pacientes que no interrumpan el uso de FINTEPLA sin consultar con su proveedor de atención médica. Normalmente, FINTEPLA se debe retirar gradualmente para reducir el potencial del aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico [vea *Dosis y administración (2.8)*, *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Síndrome de serotonina

Informe a los pacientes sobre el riesgo de síndrome de serotonina, que puede ser potencialmente mortal. Aconseje a los pacientes los signos y síntomas del síndrome de serotonina y que ciertos medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas pueden aumentar este riesgo [vea *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Aumento de la presión arterial

Informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar un aumento de la presión arterial [vea *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Glaucoma

Informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar midriasis y puede desencadenar el glaucoma de ángulo cerrado. Instruya a los pacientes para que comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen alguna disminución aguda de la agudeza visual o dolor ocular [vea *Advertencias y precauciones (5.9)*].

Registro de embarazos

Aconseje a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen intención de quedar embarazadas durante la terapia con FINTEPLA. Anime a las mujeres que están tomando FINTEPLA a inscribirse en el registro norteamericano de mujeres embarazadas que usan fármacos antiepilépticos (NAAED) si se quedan embarazadas. Este registro recoge información sobre la seguridad de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo [vea *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

US-P-FA-DS-2300340