

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 CIV
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, 5.2)
- Se requieren ecocardiogramas antes, durante y después del tratamiento con FINTEPLA. (2.1, 2.3, 5.1, 5.2)
- FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido llamado FINTEPLA REMS. (5.3)

INDICACIONES Y USO

FINTEPLA está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet 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)
- 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)
- Pacientes que no están en tratamiento concomitante con estiripentol: 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)
- Pacientes que toman concomitantemente estiripentol más clobazam: La dosis máxima diaria de mantenimiento de FINTEPLA para los pacientes que toman estos medicamentos es de 0,2 mg/kg dos veces al día (dosis máxima diaria de 17 mg). (2.2)

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 serotoninérgico (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Disminución del apetito y disminución del peso: informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar disminución del apetito y disminución del peso. (5.4)

- 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. (5.5)
- Comportamiento e ideas suicidas: monitoree a los pacientes para detectar conductas y pensamientos suicidas. (5.6)
- Retirada de fármacos antiepilépticos: FINTEPLA se debe retirar gradualmente para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y del estado epiléptico. (5.7)
- 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. (5.8)
- Aumento de la presión arterial: monitoree la presión arterial durante el tratamiento. (5.9)
- Glaucoma: interrumpa la terapia en pacientes con disminución aguda de la agudeza visual u dolor ocular. (5.10)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia al menos del 10 % y mayor que el placebo) fueron disminución del apetito; somnolencia, sedación, letargo; diarrea; estreñimiento; ecocardiograma anómalo; fatiga, malestar general, astenia; ataxia, trastorno del 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. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Zogenix Inc. en el 1-866-964-3649 (1-866-Zogenix) o con la 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)
- Inductores potentes de CYP1A2 y CYP2B6: La administración conjunta de rifampicina o un inductor potente de CYP1A2 y CYP2B6 disminuirá las concentraciones plasmáticas de fenfluramina. Considere un aumento en la posología de FINTEPLA cuando se administre junto con rifampicina o con un inductor potente de CYP1A2 y CYP2B6. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. (8.6)
- 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: <<6/2020>>

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*
ADVERTENCIA: CARDIOPATÍA VALVULAR E HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Evaluaciones antes de iniciar el tratamiento con FINTEPLA
- 2.2 Información sobre dosificación
- 2.3 Evaluaciones durante y después de la administración de FINTEPLA
- 2.4 Instrucciones de administración
- 2.5 Discontinuación de FINTEPLA

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Cardiopatía valvular
- 5.2 Hipertensión Arterial Pulmonar
- 5.3 Programa REMS de FINTEPLA
- 5.4 Disminución del apetito y disminución del peso
- 5.5 Somnolencia, sedación y letargo
- 5.6 Comportamiento e ideas suicidas
- 5.7 Retiro de fármacos antiepilépticos
- 5.8 Síndrome de serotonina:
- 5.9 Aumento de la presión arterial:
- 5.10 Glaucoma

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros fármacos sobre FINTEPLA
- 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
- 8.4 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

- 13.1 Carcinogénesis, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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, 5.2)*].

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. [*Ver Posología y administración (2.1, 2.3y Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

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. [*Ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

1 INDICACIONES Y USO

FINTEPLA está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet en pacientes de 2 años o más.

2 POSOLOGÍA 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. [*Ver Posología y administración (2.3y Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

2.2 Información sobre dosificación

- FINTEPLA se administrará por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.
- 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. La [Tabla 1](#) proporciona el programa de ajuste de dosis recomendado, si es necesario.
- Los pacientes que no reciben estiripentol concomitante que toleran FINTEPLA a 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 diaria máxima de 26 mg).
- Los pacientes que toman estiripentol y clobazam de manera concomitante que toleran FINTEPLA a 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) [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

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

	Sin estiripentol concomitante*		Con estiripentol y clobazam concomitantes	
	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

2.3 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, 5.2)*].

2.4 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.

2.5 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 (5.7)*].

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 [*Ver Descripción (11)*]
- Uso concomitante de, o dentro de, los 14 días de administración de inhibidores de la monoaminoxidasa debido a un mayor riesgo de síndrome de serotonina [*Ver Advertencias y precauciones (5.8)*]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Cardiopatía valvular

Debido a la asociación entre los fármacos serotoninérgicos con la actividad agonista del receptor 5-HT_{2B}, incluida la fenfluramina (el ingrediente activo de FINTEPLA) y la cardiopatía valvular, se requiere monitorización cardíaca antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento, y después de finalizar el tratamiento con FINTEPLA. La monitorización cardíaca mediante ecocardiograma puede identificar evidencia de cardiopatía valvular antes de que un paciente presente síntomas, lo cual ayuda a la detección temprana de esta afección. En ensayos clínicos de hasta 3 años de duración, ningún paciente que recibió FINTEPLA desarrolló cardiopatía valvular [*Vea Recuadro de advertencia y reacciones adversas (6.1)*].

Monitorización

Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben someterse a un ecocardiograma para evaluar la cardiopatía valvular.

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

Si se observa cardiopatía valvular en un ecocardiograma, el médico prescriptor debe considerar los beneficios en comparación con los riesgos de iniciar o continuar el tratamiento con FINTEPLA.

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de un REMS [*Vea Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.2 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), y la hipertensión arterial pulmonar, 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 hipertensión arterial pulmonar antes de que un paciente presente síntomas, lo que ayuda a la detección temprana de esta afección. En ensayos clínicos de hasta 3 años de duración, ningún paciente que recibió FINTEPLA desarrolló 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 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 hipertensión arterial pulmonar en un ecocardiograma, el médico que receta debe considerar los beneficios en comparación con los riesgos de iniciar o continuar el tratamiento con FINTEPLA.

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido en virtud de un REMS [*Vea Advertencias y precauciones (5.3)*].

5.3 Programa REMS de FINTEPLA

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, 5.2)*].

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 la supervisión continua. requisitos [*Vea Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].
- 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.

5.4 Disminución del apetito y disminución del peso

FINTEPLA puede causar disminuciones del apetito y el peso. En el estudio 1 y el estudio 2 combinados, aproximadamente el 37 % de los pacientes tratados con FINTEPLA notificada, 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. [*Vea Reacciones adversas (6.1)*]. Al final de los estudios controlados, el 19 % de los pacientes tratados con FINTEPLA tuvieron una disminución medida del peso del 7 % o superior con respecto al valor inicial de peso, en comparación con el 2 % de los pacientes con placebo. Esta disminución medida del peso pareció estar relacionada con la dosis, con el 26 % de los pacientes que recibían FINTEPLA 0,7 mg/kg/día, el 19 % de los pacientes que recibían

FINTEPLA 0,4 mg/kg/día en combinación con estiripentol y el 13 % de los pacientes que tomaban 0,2 mg/kg/día de FINTEPLA experimentaron una reducción de al menos el 7 % en el peso desde el valor inicial. La mayoría de los pacientes reanudaron los aumentos de peso previstos al final del estudio de extensión abierto. Dada la frecuencia de estas reacciones adversas, se debe supervisar cuidadosamente el crecimiento de pacientes pediátricos tratados con FINTEPLA. El peso se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con FINTEPLA y se deben considerar modificaciones de la dosis si se observa una disminución del peso.

5.5 Somnolencia, sedación y letargo

FINTEPLA puede causar somnolencia, sedación y letargo. En el estudio 1 y el 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 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.

5.6 Comportamiento e ideas suicidas

Los fármacos antiepilépticos (Antiepileptic drugs, AED) aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED 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 (tratamiento complementario y monoadyuvante) de 11 AED distintos que no incluían FINTEPLA mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AED 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 AED 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 AED ya 1 semana después de iniciar el tratamiento con fármacos con AED 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 AED de diversos

mecanismos de acción y un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La [Tabla 2](#) muestra un riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 2: 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.

5.7 Retiro de fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los AED, 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.

5.8 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 selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), fármacos antidepresivos tricíclicos (tricyclic antidepressants, TCA), bupropión, triptanos, suplementos dietarios, (p. ej. la hierba de San Juan, triptofano), fármacos que provocan un metabolismo de la

serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa, [monoamine oxidase inhibitors, MAOI], 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) y/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.

5.9 Aumento de la presión arterial:

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

5.10 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 u dolor ocular.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Cardiopatía valvular [Vea *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Hipertensión arterial pulmonar [Vea *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Disminución del apetito y disminución del peso [Vea *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Somnolencia, sedación y letargo [Vea *Advertencias y precauciones* (5.5)]
- Comportamiento e ideas suicidas [Vea *Advertencias y precauciones* (5.6)]
- Retiro de fármacos antiepilépticos [Vea *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Síndrome de serotonina [Vea *Advertencias y precauciones* (5.8)]
- Aumento de la presión arterial [Vea *Advertencias y precauciones* (5.9)]
- Glaucoma [Vea *Advertencias y precauciones* (5.10)]

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, 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 con placebo de pacientes con síndrome de Dravet, 122 pacientes recibieron tratamiento con FINTEPLA [vea Estudios clínicos (14)]. 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 recibiendo al menos otro AED.

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 (n=3, 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 anómalo; 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 3](#) 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 3: Las reacciones adversas en el 5 % o más de los pacientes tratados con FINTEPLA y superiores a placebo en ensayos controlados con placebo

	Grupo de dosis de FINTEPLA			Grupo combina do de placebo ⁽²⁾
	Estudio 1		Estudio 2	
	0.2 mg/kg/day	0.7 mg/kg/day	0.4 mg/kg/day ⁽¹⁾	
	N = 39 %	N = 40 %	N = 43 %	
Disminución del apetito	23	38	49	8
Somnolencia, sedación, letargo	26	25	23	11
Ecocardiograma anómalo ⁽³⁾	18	23	9	6
Diarrea	31	15	23	6
Estreñimiento	3	10	7	0
Fatiga, malestar general, astenia	15	10	30	5
Ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha	10	10	7	1
Comportamiento anómalo	0	8	9	0

	Grupo de dosis de FINTEPLA			Grupo combina do de placebo ⁽²⁾
	Estudio 1		Estudio 2	
	0.2 mg/kg/day	0.7 mg/kg/day	0.4 mg/kg/day ⁽¹⁾	
	N = 39 %	N = 40 %	N = 43 %	
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 de la frecuencia cardíaca	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
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.

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 [*Vea Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].

Ningún paciente desarrolló hallazgos ecocardiográficos consistentes con cardiopatía valvular o hipertensión arterial pulmonar en los estudios controlados con placebo ni durante el estudio de extensión abierto de hasta 3 años de duración. En el Estudio 1 y el Estudio 2, se notificó que el 16 % de los pacientes que tomaron FINTEPLA, en comparación con el 6 % de los pacientes que tomaron placebo, tenían un seguimiento de la regurgitación mitral, y el 3 % de los pacientes que tomaban FINTEPLA y ningún paciente que tomaba placebo presentaban regurgitación aórtica residual. Durante el estudio de extensión abierto, se notificaron regurgitación mitral y regurgitación aórtica en el 14 % y el 0.4 %, respectivamente, de los pacientes que tomaron FINTEPLA. La trazabilidad mitral leve y la regurgitación aórtica residual se consideran fisiológicas en ausencia de anomalías estructurales.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre FINTEPLA

Stiripentol más clobazam

La administración conjunta de FINTEPLA con estiripentol más clobazam, con o sin valproato, aumenta las concentraciones plasmáticas de fenfluramina y disminuye su metabolito, norfenfluramina, debido a la inhibición del metabolismo de fenfluramina. [*vea Farmacología clínica (12.3)*]. 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 diaria máxima de 17 mg). [*Vea Posología y administración (Error! Reference source not found.)*].

Inductores potentes de CYP1A2 y CYP2B6

La administración conjunta de rifampicina o de inductores potentes de CYP1A2 y CYP2B6 reducirá las concentraciones plasmáticas de fenfluramina, lo que puede reducir la eficacia de FINTEPLA [*vea Farmacología clínica (12.3)*].

Considere un aumento en la posología de FINTEPLA cuando se administre conjuntamente con rifampicina o un inductor potente de CYP1A2 y CYP2B6; sin embargo, no exceda la dosis máxima diaria. [*Vea Posología y administración (2.2)*].

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 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C} conjuntamente con FINTEPLA, se debe supervisar de forma adecuada a los pacientes.

7.3 Fármacos serotoninérgicos

La administración concomitante de FINTEPLA y fármacos (por ejemplo, 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 aumente la serotonina puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. [Vea Advertencias y precauciones (5.8)]. El uso concomitante de FINTEPLA con MAOI está contraindicado. 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 (antiepileptic drugs, AED), como FINTEPLA, durante el embarazo. Anime a las mujeres que estén tomando FINTEPLA durante el embarazo a inscribirse en el registro de embarazos del fármaco antiepiléptico norteamericano (AED) si llama al número gratuito número 1-888-233-2334 o visita <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

Resumen de riesgos

No existen datos adecuados humanos o animales sobre los riesgos del desarrollo asociados al uso de FINTEPLA en mujeres embarazadas.

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. Se desconocen los riesgos de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas.

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.

8.4 Uso pediátrico

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

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

Datos en animales jóvenes

La administración oral de fenfluramina (0, 3,5, 9 o 20 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 (3,5 mg / kg / día) se asoció con exposiciones plasmáticas de fenfluramina (área bajo la curva, AUC) menores que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (maximum recommended human dose, MRHD de 30 mg/día) y exposiciones a norfenfluramina (metabolito) (AUC) aproximadamente 3 veces más que en humanos en el MRHD.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de FINTEPLA para el tratamiento del síndrome de Dravet no incluyeron a pacientes de 65 años de edad 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

No se recomienda la administración de FINTEPLA a pacientes con insuficiencia renal moderada o grave [vea *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de FINTEPLA a los pacientes con insuficiencia hepática [vea *Farmacología clínica* (12.3)].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia controlada

FINTEPLA contiene fenfluramina, una sustancia controlada por la Lista IV.

10 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

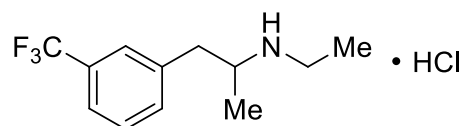
con un centro de control de toxicología certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis de FINTEPLA.

11 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) hidrocloreuro de fenetilamina.

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 pH5.

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).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos por los que la fenfluramina ejerce sus efectos terapéuticos en el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet. La fenfluramina y el metabolito, norfenfluramina, aumentan los niveles extracelulares de serotonina a través de la interacción con las proteínas transportadoras de serotonina y muestran actividad agonista en los receptores de serotonina 5HT-2.

12.2 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.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de fenfluramina y norfenfluramina se estudió en sujetos sanos y en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet. La exposición sistémica en equilibrio estacionario (C_{máx} 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 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 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 4 a 5 horas en equilibrio estacionario. La biodisponibilidad absoluta de fenfluramina es de aproximadamente el 68-74 %. 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 (16.5 %) l/kg tras la administración oral de FINTEPLA en sujetos sanos. La fenfluramina es un 50% unido 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 (29 %) l/h, 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. La norfenfluramina se desamina y se oxida 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 (rango: de 2 a 50 años), el sexo y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la fenfluramina.

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 sanitarios, aumentó el AUC_{0-1NF} de fenfluramina en un 69 % y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 18 %, y disminución del $AUC_{0-72 \text{ horas}}$ de norfenfluramina en un 41 % y la $C_{m\acute{a}x}$ 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. Al iniciar la terapia con FINTEPLA, se espera que la administración conjunta de estiripentol más clobazam con o sin valproato aumente el AUC₀₋₂₄ de la primera dosis de fenfluramina hasta un máximo del 42 % en la población de pacientes. 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 de fenfluramina₀₋₂₄ y una disminución del 38 % en el AUC de norfenfluramina₀₋₂₄ en comparación con 0,2 mg/kg/día, máximo de 26 mg/día, dosis de FINTEPLA administrada sola [vea Posología y administración (2.1, 2.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)].

Efecto del cannabidiol en equilibrio estacionario: La coadministración de una dosis única de 0.35 mg/kg de FINTEPLA con dosis repetidas de cannabidiol aumentó el AUC_{0-INF} de fenfluramina en un 59 % y la C_{max} en un 10 %, y disminuyó el AUC_{0-INF} de norfenfluramina en un 22 % y la C_{max} en un 33 %, en comparación con FINTEPLA administrado solo. No se espera que esta interacción sea clínicamente significativa.

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.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la fenfluramina.

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

No se han realizado estudios para evaluar los efectos adversos de la fenfluramina sobre la fertilidad o la reproducción.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de FINTEPLA para el tratamiento de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet 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 de edad.

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 síndrome de Dravet y estaban controlados de forma insuficiente con al menos un AED 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 AED 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 AED concomitantes. Los AED 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 AED concomitantes. Los AED 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 significativamente mayor para todos los grupos de dosis de FINTEPLA en comparación con el placebo (Tabla 4). 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 4: 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/day	FINTEPLA 0.7 mg/kg/day	FINTEPLA 0.4 mg/kg/day
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)

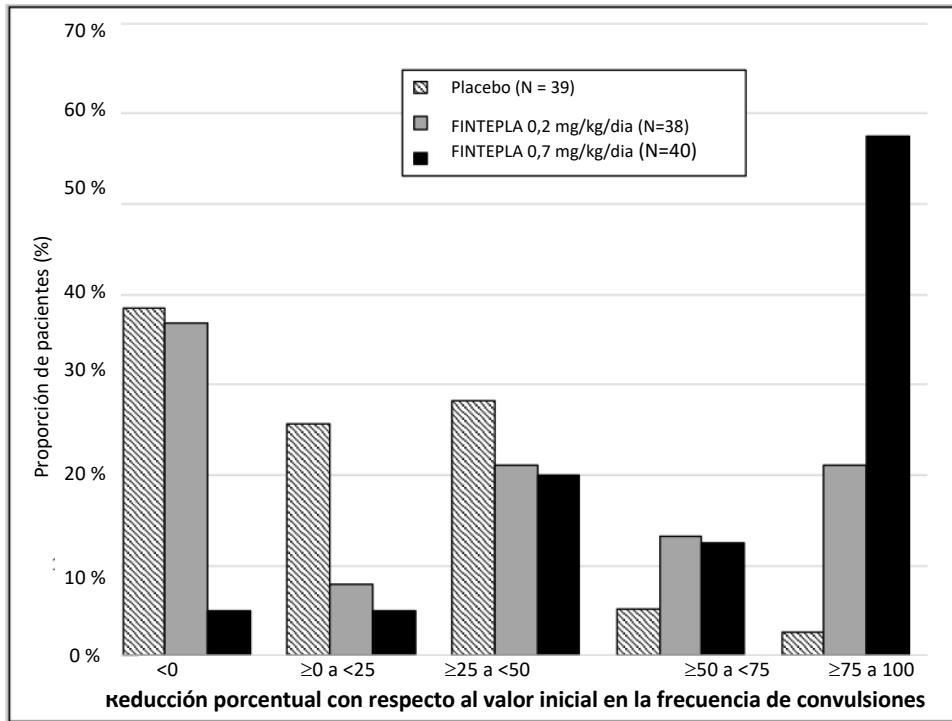
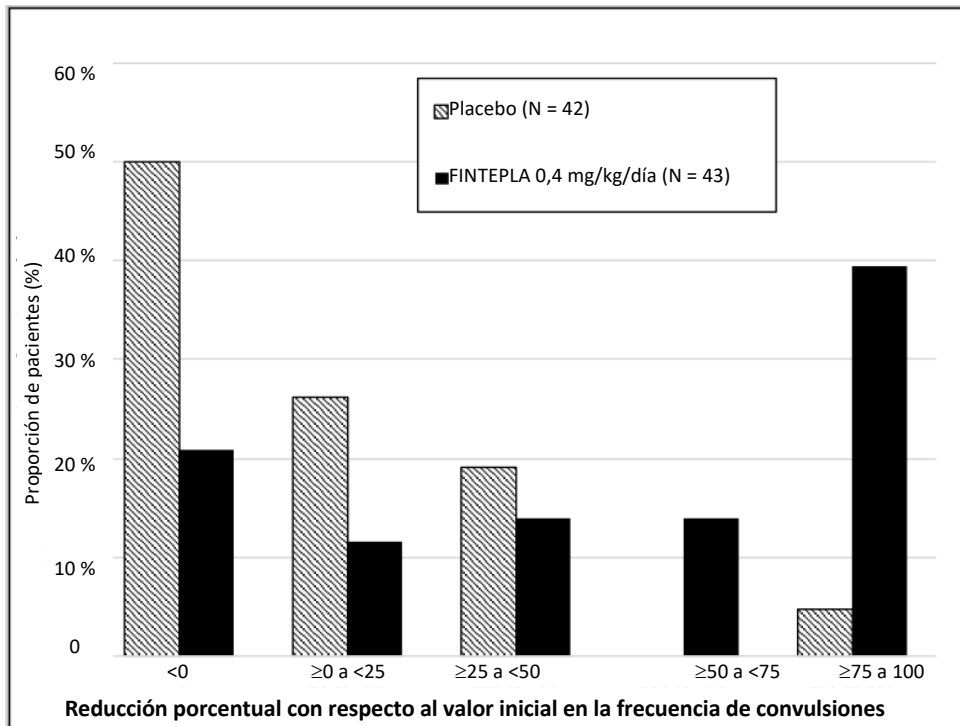


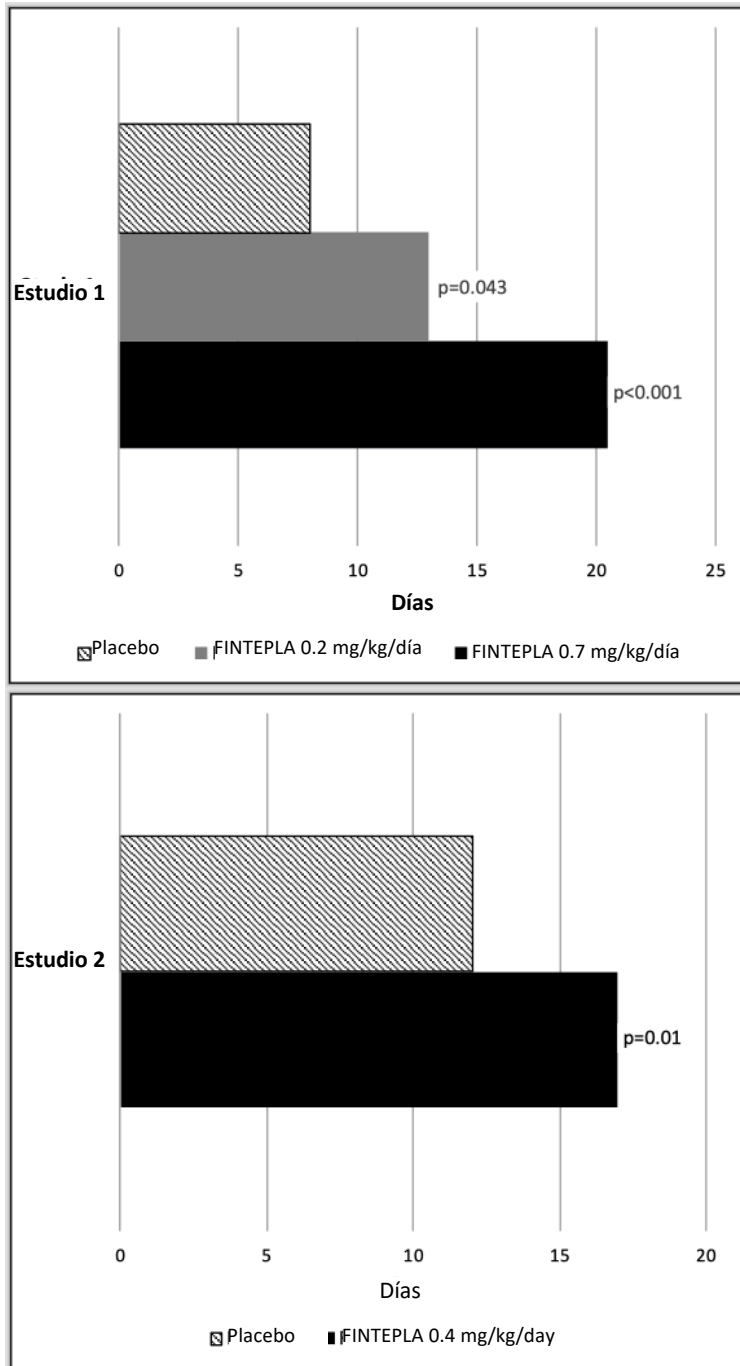
Figura 2: Proporción de pacientes por categoría de respuesta convulsiva de FINTEPLA y placebo en pacientes con síndrome de Dravet (estudio 2)



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)



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 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 Posología y administración (2.4e 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 (16.2)*].

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, 5.2)*].

Programa FINTEPLA REMS

FINTEPLA solo está disponible a través de un programa restringido llamado programa de FINTEPLA REMS [*Vea Advertencias y precauciones (5.3)*]. 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, 5.2)*].

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 (5.3)*].

Disminución del apetito y disminución 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 (5.4)*].

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 (5.5)*].

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 profesionales sanitarios [*Vea Advertencias y precauciones (5.6)*].

Retiro de fármacos antiepilépticos (EAD)

Aconseje a los pacientes que no interrumpan el uso de FINTEPLA sin consultar con su médico. Normalmente, FINTEPLA se debe retirar gradualmente para reducir el potencial del aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico [*Vea Posología y administración (Error! Reference source not found., Advertencias y precauciones (5.7)*].

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 suplementos de venta libre y suplementos a base de hierbas pueden aumentar este riesgo [*Vea Advertencias y precauciones (5.8)*].

Aumento de la presión arterial

Informe a los pacientes que FINTEPLA puede causar un aumento de la presión arterial [*Vea Advertencias y precauciones (5.9)*].

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 médico si

tienen alguna disminución aguda de la agudeza visual o del dolor ocular [*Vea Advertencias y precauciones (5.10)*].

Registro de embarazos

Aconseje a los pacientes que notifiquen a su médico si se quedan embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante la terapia con FINTEPLA. Anime a las mujeres que están tomando FINTEPLA a inscribirse en el registro de embarazos del fármaco antiepiléptico norteamericano (North American Antiepileptic Drug, 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)*].

Comercializado por: Zogenix, Inc.
5959 Horton Street, Suite 500, Emeryville CA, 94608