

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fintepla 2,2 mg/mL, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 2,2 mg de fenfluramine (sous forme de chlorhydrate de fenfluramine).

Excipient(s) à effet notoire :

Glucose (maïs) : 0,627 mg/mL

Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215) : 0,23 mg/mL

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) : 2,3 mg/mL

Anhydride sulfureux (E 220) : 0,000009 mg/mL

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Liquide limpide, incolore, légèrement visqueux, avec un pH de 5.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fintepla est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fintepla doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

Fintepla est prescrit et délivré conformément au programme d'accès contrôlé à Fintepla (voir rubrique 4.4).

Posologie

Population pédiatrique (enfants de 2 ans et plus) et population adulte

Table 1. Recommandations posologiques pour le syndrome de Dravet

	<u>Sans</u> stiripentol	<u>Avec</u> stiripentol
Dose initiale – première semaine	0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour)	
Jour 7 - deuxième semaine*	0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour)	Dose d'entretien 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour)
Jour 14 - Titration supplémentaire le cas échéant*	0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour)	Sans objet
Dose maximale recommandée	26 mg (13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour)	17 mg (8,6 mg deux fois par jour, soit 4,0 mL deux fois par jour)

* Chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie. Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée tous les 4 jours.

Si la dose calculée est $\leq 3,0$ mL, la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée.

Si la dose calculée est $> 3,0$ mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.

Tableau 2. Recommandations posologiques pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Dose initiale – première semaine	0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour)
Jour 7 - deuxième semaine**	0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour)
Jour 14 - dose d'entretien**	0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour)
Dose maximale recommandée	26 mg (13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour)

** La dose doit être augmentée selon la tolérance jusqu'à la dose d'entretien recommandée (c'est-à-dire le jour 14).

Si la dose calculée est $\leq 3,0$ mL, la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée.

Si la dose calculée est $> 3,0$ mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.

Interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement, la dose doit être réduite progressivement. Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du traitement doit être évité, dans la mesure du possible, afin réduire les risques d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie et de survenue d'un état de mal épileptique. Une échocardiographie finale doit être effectuée 3 à 6 mois après la dernière dose du traitement par fenfluramine.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

En règle générale, aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque Fintepla est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère, toutefois, une titration plus lente peut être envisagée. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2).

Fintepla n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si la fenfluramine ou son métabolite actif, la norfenfluramine, est dialysable.

Il n'existe aucune donnée clinique spécifique relative à l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients présentant une insuffisance rénale. Par conséquent, l'utilisation de Fintepla n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale et traités par le stiripentol.

Patients présentant une insuffisance hépatique

De manière générale, aucun ajustement de dose n'est recommandé lorsque Fintepla est administré sans stiripentol concomitant à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes A et B de Child-Pugh).

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) qui ne reçoivent pas de stiripentol concomitant, la posologie maximale pour ces patients est de 0,2 mg/kg deux fois par jour, et la dose quotidienne totale maximale est de 17 mg.

Les données cliniques sont limitées concernant l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Une titration plus lente peut être envisagée chez les patients avec insuffisance hépatique. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2).

Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Par conséquent, l'utilisation de Fintepla n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère et traités par le stiripentol.

Personnes âgées

Aucune donnée sur l'utilisation de Fintepla chez les patients âgés n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fintepla chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Fintepla doit être administré par voie orale.

Fintepla peut être pris avec ou sans nourriture.

Fintepla est compatible avec les sondes gastriques et nasogastriques disponibles dans le commerce (voir rubrique 6.6).

Fintepla contient une quantité très limitée de glucides digestibles et est compatible avec un régime cétogène.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.

Hypertension artérielle pulmonaire.

Dans les 14 jours suivant l'administration d'inhibiteurs de la monoamine oxydase en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale et hypertension artérielle pulmonaire

Des cas de cardiopathie valvulaire observés lors d'une utilisation de fenfluramine à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte ont été rapportés. C'est pourquoi une surveillance cardiaque par échographie doit être effectuée. Les patients atteints de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire ont été exclus des études cliniques contrôlées de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut. Aucune cardiopathie valvulaire n'a été observée au cours de ces études.

Avant l'instauration du traitement, une échocardiographie doit être réalisée pour établir la situation initiale et exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire préexistante (voir rubrique 4.3)

La surveillance par échocardiographie doit être effectuée tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an. Si une échocardiographie montre des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être réalisée pour évaluer si l'anomalie persiste. Si des anomalies pathologiques sont observées à l'échocardiographie, il est recommandé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine en concertation avec le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue.

Après l'interruption du traitement pour quelque raison que ce soit, une échocardiographie finale doit être effectuée 3 à 6 mois après la dernière dose du traitement par fenfluramine.

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale, une surveillance et un suivi appropriés doivent être mis en place conformément aux recommandations locales concernant le suivi et le traitement de la cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.

Dans le passé lors d'une utilisation à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, la fenfluramine a été associée à une hypertension artérielle pulmonaire. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire n'a été observé dans les essais cliniques, mais les données post-commercialisation montrent que cela peut également se produire avec les doses utilisées pour traiter l'épilepsie (voir rubrique 4.8).

Si l'échocardiographie évoque une hypertension artérielle pulmonaire, une nouvelle échocardiographie doit être réalisée dès que possible et dans les 3 mois pour confirmer ces résultats. En cas de confirmation des résultats de l'échocardiographie évoquant une probabilité accrue d'hypertension artérielle pulmonaire, définie comme une «probabilité intermédiaire» selon les recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) et de la Société européenne de pneumologie (European Respiratory Society, ERS), une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Fintepla doit être réalisée en concertation entre le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue. Si, après confirmation, le résultat de l'échocardiographie évoque une forte probabilité d'hypertension artérielle pulmonaire, selon la définition des recommandations 2015 de l'ESC et de l'ERS, il est recommandé d'arrêter le traitement par la fenfluramine.

Diminution de l'appétit et perte de poids

La fenfluramine peut entraîner une diminution de l'appétit et une perte de poids (voir rubrique 4.8). Un effet additionnel sur la diminution de l'appétit peut se produire lorsque la fenfluramine est associée à d'autres médicaments antiépileptiques, par exemple le stiripentol. La perte de poids semble être dose-dépendante. La plupart des sujets ont repris du poids au cours du temps tout en poursuivant le traitement. Le poids du patient doit être surveillé. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de commencer le traitement par la fenfluramine chez les patients ayant des antécédents d'anorexie mentale ou de boulimie.

Programme d'accès contrôlé à Fintepla

Un programme d'accès contrôlé a été institué pour 1) empêcher l'utilisation hors AMM de Fintepla pour la diminution du poids chez les patients obèses et 2) confirmer que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une surveillance cardiaque régulière chez les patients prenant Fintepla.

Somnolence

La fenfluramine peut provoquer une somnolence.

D'autres déprimeurs du système nerveux central, dont l'alcool, pourraient potentialiser l'effet de somnolence induit par la fenfluramine (voir les rubriques 4.5 et 4.7).

Comportements et idées suicidaires

Des comportements et idées suicidaires ont été rapportés chez les patients traités par des médicaments antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques n'incluant pas la fenfluramine a montré une légère augmentation du risque de comportements et d'idées suicidaires. Le mécanisme de cet effet n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la fenfluramine. Il doit être recommandé aux patients et à leurs aidants de consulter un médecin si des signes de comportements et d'idées suicidaires venaient à apparaître.

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital peut se produire avec la fenfluramine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres agents sérotoninergiques [dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques ou les triptans]; ainsi qu'avec des agents qui altèrent le métabolisme de la sérotonine comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou les antipsychotiques qui peuvent affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure une modification de l'état mental (par exemple, agitation, hallucinations, coma), des troubles du système nerveux autonome (par exemple, tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des troubles neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination), et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausées, vomissements, diarrhées).

Si un traitement associant la fenfluramine à d'autres agents sérotoninergiques susceptibles de modifier les systèmes de neurotransmission sérotoninergique est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et de l'augmentation des doses.

Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie

Comme avec les autres médicaments antiépileptiques, une augmentation cliniquement significative de la fréquence des crises d'épilepsie peut apparaître pendant le traitement par la fenfluramine. Cela peut nécessiter un ajustement de la dose de fenfluramine et/ou des médicaments antiépileptiques associés, ou l'interruption du traitement par la fenfluramine le rapport bénéfice/risque devenant négatif.

Cyproheptadine

La cyproheptadine est un puissant antagoniste des récepteurs de la sérotonine et peut donc diminuer l'efficacité de la fenfluramine. En cas d'association de cyproheptadine et de fenfluramine, les patients doivent être surveillés en vue de détecter toute aggravation des crises d'épilepsie. Si un traitement par la fenfluramine est instauré chez un patient prenant de la cyproheptadine, l'efficacité de la fenfluramine peut être réduite.

Glaucome

La fenfluramine peut provoquer une mydriase et entraîner un glaucome à angle fermé. Interrompre le traitement chez les patients présentant une diminution aiguë de l'acuité visuelle. Envisager l'arrêt du traitement en cas de douleur oculaire et si une autre cause ne peut être déterminée.

Effets des inducteurs puissants du CYP1A2 et du CYP2B6

Une administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 diminuera les concentrations plasmatiques de fenfluramine, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de la fenfluramine (voir rubrique 4.5).

Si une administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 et de fenfluramine est nécessaire, il convient de surveiller le patient pour détecter une éventuelle réduction de l'efficacité et d'augmenter la dose de fenfluramine dans la mesure où elle ne dépasse pas le double de la dose quotidienne maximale (52 mg/jour) (voir rubrique 4.2). Si un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 est arrêté pendant le traitement d'entretien par fenfluramine, envisager une réduction progressive de la dose de fenfluramine jusqu'à la dose administrée avant l'instauration de l'inducteur (voir rubrique 4.2).

Effet des inhibiteurs du CYP1A2 ou du CYP2D6

L'instauration d'un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2D6 peut entraîner une exposition plus élevée ; par conséquent, les événements indésirables doivent être surveillés et une réduction de la dose peut être nécessaire chez certains patients.

L'administration concomitante d'une seule dose de 0,35 mg/kg de fenfluramine en association avec de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP1A2) à l'état d'équilibre (50 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l' ASC_{0-t} de la fenfluramine par un facteur de 2,1 et sa C_{max} par un facteur de 1,2, et a diminué l' ASC_{0-t} de la norfenfluramine par un facteur de 1,3 et sa C_{max} par un facteur de 1,4 par rapport à la fenfluramine administrée seule.

L'administration concomitante d'une seule dose de 0,35 mg/kg de fenfluramine en association avec de la paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) à l'état d'équilibre (30 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l' ASC_{0-t} de la fenfluramine par un facteur de 1,8 et sa C_{max} par un facteur de 1,1, et a diminué l' ASC_{0-t} de la norfenfluramine par un facteur de 1,2 et sa C_{max} par un facteur de 1,3 par rapport à la fenfluramine administrée seule.

Excipients

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215) et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Il contient également de l'anhydride sulfureux (E 220) qui peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose quotidienne maximale de 12 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du glucose qui peut être nocif pour les dents.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques avec d'autres dépresseurs du système nerveux central augmentent le risque d'aggravation d'une dépression du système nerveux central. Parmi ces dépresseurs figurent d'autres agents sérotoninergiques (dont les ISRS, les IRSN, les antidépresseurs tricycliques ou les triptans), des agents qui altèrent le métabolisme de la sérotonine comme les IMAO ou les antipsychotiques qui peuvent affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Études cliniques

Effet du stiripentol associé au clobazam et/ou valproate à l'état d'équilibre sur la fenfluramine

Dans les études de phase III, l'administration concomitante de 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour) de fenfluramine, dose maximale de 17 mg par jour, avec un traitement antiépileptique conventionnel composé de stiripentol plus clobazam et/ou valproate à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de 130 % de l'ASC₀₋₂₄ de la fenfluramine et une diminution de 60 % de l'ASC₀₋₂₄ de la norfenfluramine par rapport à l'administration de 0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour) de fenfluramine, dose maximale de 26 mg par jour, sans stiripentol (voir rubrique 4.2).

Effet du cannabidiol à l'état d'équilibre sur la fenfluramine

L'administration concomitante d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine et de doses répétées de cannabidiol a augmenté l'ASC_{0-INF} de la fenfluramine de 59 % et la C_{max} de 10 %, et a diminué l'ASC_{0-INF} de la norfenfluramine de 22 % et la C_{max} de 33 %, par rapport à l'administration de fenfluramine seule. Une administration concomitante d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine et de doses répétées de cannabidiol, n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques du cannabidiol, par rapport à l'administration du cannabidiol seul. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de fenfluramine et de cannabidiol.

Effet de la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et 2C19 et un inducteur modéré du CYP1A2, 2B6, 2C8 et 2C9) ou des inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6

La rifampicine induit plusieurs enzymes CYP qui métabolisent la fenfluramine et la norfenfluramine. L'administration concomitante d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine et de rifampicine à l'état d'équilibre (600 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a diminué l'ASC_{0-t} de la fenfluramine de 58 % et la C_{max} de 40 %. Elle a de plus diminué l'ASC_{0-t} de la norfenfluramine de 50 % et a augmenté la C_{max} de la norfenfluramine de 13 %, par rapport à la

fenfluramine administrée seule. Une augmentation de la dose de fenfluramine peut être nécessaire en cas d'administration concomitante de rifampicine ou d'un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 (voir rubrique 4.4).

Effet des inhibiteurs du CYP1A2 ou du CYP2D6

L'administration concomitante d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine avec de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP1A2) à l'état d'équilibre (50 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l'ASC_{0-t} de la fenfluramine par un facteur de 2,1 et la C_{max} par un facteur de 1,2. Elle a de plus diminué l'ASC_{0-t} de la norfenfluramine par un facteur de 1,3 et la C_{max} par un facteur de 1,4, par rapport à la fenfluramine administrée seule.

L'administration concomitante d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine avec de la paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) à l'état d'équilibre (30 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l'ASC_{0-t} de la fenfluramine par un facteur de 1,8 et la C_{max} par un facteur de 1,1. Elle a de plus diminué l'ASC_{0-t} de la norfenfluramine par un facteur de 1,2 et la C_{max} par un facteur de 1,3, par rapport à la fenfluramine administrée seule.

Études in vitro

Effets de la fenfluramine sur d'autres médicaments

L'administration concomitante d'une dose unique de 0,7 mg/kg de fenfluramine et d'une dose unique d'une combinaison de stiripentol, de clobazam et d'acide valproïque n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du stiripentol, ni celle du clobazam ou de son métabolite N-desméthylé norclobazam, ni celle de l'acide valproïque, par comparaison avec la combinaison de stiripentol, clobazam et acide valproïque seule.

Effet de la fenfluramine sur des substrats du CYP2D6

Des études *in vitro* indiquent que la fenfluramine peut entraîner une inhibition du CYP2D6. Il a été rapporté que les concentrations de la désipramine à l'état d'équilibre sont environ doublées en cas d'administration concomitante de fenfluramine. L'administration concomitante de fenfluramine et de substrats du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Effet de la fenfluramine sur des substrats du CYP2B6 et du CYP3A4

Des études *in vitro* indiquent que la fenfluramine peut entraîner une induction du CYP2B6 et du CYP3A4 au niveau intestinal. Une administration concomitante de fenfluramine et de substrats du CYP2B6 ou du CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Effet de la fenfluramine sur des substrats du MATE1

Des études *in vitro* indiquent que la norfenfluramine (métabolite majeur pharmacologiquement actif) peut entraîner une inhibition du MATE1 à des concentrations cliniquement pertinentes. Une administration concomitante de fenfluramine et de substrats du MATE1 peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces derniers.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fenfluramine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, en l'absence de toxicité paternelle ou maternelle (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fintepla pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la fenfluramine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la fenfluramine et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Fintepla en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet de la fenfluramine sur la fertilité humaine jusqu'à des doses cliniques de 104 mg/jour n'a été retrouvé. Cependant, des études effectuées chez l'animal suggèrent que Fintepla pourrait éventuellement affecter la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fintepla a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer une somnolence et une fatigue. Il doit être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas acquis suffisamment d'expérience avec Fintepla pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité pour le syndrome de Dravet

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (34,7 %), diarrhées (19,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (18,1 %), anomalie à l'échocardiographie* (18,1 %), fatigue (18,1 %), fièvre (17,6 %), diminution de la glycémie (14,4 %) et somnolence (13,0 %)

**Consistant en une régurgitation mitrale minime et légère et en une régurgitation aortique minime, toutes deux considérées comme physiologiques.*

Résumé du profil de sécurité pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: diminution de l'appétit (27,8 %), fatigue (18,8%), infection des voies respiratoires supérieures (15,9 %), somnolence (13,6 %), diarrhée (11,9 %) et vomissements (10,8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la fenfluramine dans les études cliniques contrôlées contre placebo et les données issues de la pharmacovigilance sont listés dans les tableaux ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$, et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Table 3. Effets indésirables pour le syndrome de Dravet

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Bronchite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit		
Affections psychiatriques		Comportement anormal Agressivité Agitation Insomnie Sautes d'humeur	
Affections du système nerveux	Somnolence	Ataxie Hypotonie Léthargie Crise d'épilepsie État de mal épileptique Tremblements	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hypertension artérielle pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Constipation Hypersécrétion salivaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue		
Investigations	Diminution de la glycémie Anomalie à l'échocardiographie*	Perte de poids Augmentation de la prolactine sanguine	

**Consistant en une régurgitation mitrale minime et légère et en une régurgitation aortique minime, toutes deux considérées comme physiologiques.*

Tableau 4. Effets indésirables pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Bronchite Grippe Pneumonie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	
Affections psychiatriques		Agressivité
Affections du système nerveux	Somnolence	Crises d'épilepsie État de mal épileptique Léthargie Tremblements

Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements	Constipation Hypersécrétion salivaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	
Investigations		Augmentation de la prolactine sanguine Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chutes

Description de certains effets indésirables

Diminution de l'appétit et perte de poids

La fenfluramine peut entraîner une diminution de l'appétit et une perte de poids. Dans les essais contrôlés menés chez des enfants et des jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet, 34,7 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté un effet indésirable de diminution de l'appétit, contre 7,6 % des patients sous placebo, et environ 18,9 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids initial, contre 2,4 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques contrôlés menés chez des enfants et des adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, 27,8 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une diminution de l'appétit contre 11,5 % des patients sous placebo, et environ 4 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids initial, contre 0 % des patients sous placebo. La diminution de l'appétit et la perte de poids semblent être liées à la dose. La plupart des sujets ont repris du poids au cours du temps tout en poursuivant le traitement par la fenfluramine.

État de mal épileptique et crises d'épilepsie

Dans les essais cliniques de phase 3 sur le syndrome de Dravet, la fréquence observée de l'état de mal épileptique était de 1,5 % dans le groupe placebo et de 5,1 % dans le groupe fenfluramine combinée. Dans l'essai clinique de phase 3 sur le SLG, la fréquence observée de l'état de mal épileptique était de 1,1 % dans le groupe placebo et de 1,1 % dans le groupe fenfluramine. Aucun arrêt du traitement n'est survenu en raison d'un état de mal épileptique dans le syndrome de Dravet et les essais cliniques de phase 3 sur le SLG.

Dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du syndrome de Dravet, des crises d'épilepsie ont été rapportées moins fréquemment chez les patients traités par fenfluramine (5,1 %) que chez les patients sous placebo (9,8 %). Cependant, les crises d'épilepsie évaluées comme étant liées au médicament de l'étude ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par fenfluramine par rapport à ceux sous placebo, avec 2,8 % des patients traités par fenfluramine contre 1,5 % des patients sous placebo.

Dans l'essai sur le SLG, des crises d'épilepsie ont été rapportées avec une fréquence similaire chez les patients traités par la fenfluramine (6,8 %) et chez les patients sous placebo (6,9 %). Cependant, les crises d'épilepsie évaluées comme étant imputées au médicament de l'étude ont été plus fréquemment signalées chez les patients traités par la fenfluramine que chez les patients sous placebo, avec 6,3 % des patients traités par la fenfluramine contre 1,1 % des patients sous placebo.

Le délai moyen de survenue d'une crise d'épilepsie en nombre de jours dans l'essai de phase 3 sur le SLG après le début du traitement était de 26,3 jours dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour, de 31,3 jours dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour et de 31,3 jours dans le groupe placebo.

Évaluations de la sécurité d'emploi par échocardiographie

Les cardiopathies valvulaires et l'hypertension artérielle pulmonaire ont été évaluées dans les études contrôlées versus placebo et d'extension en ouvert par échocardiographie chez 341 patients atteints du

syndrome de Dravet et 263 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire dans les études contrôlées versus placebo ou pendant les études d'extension en ouvert avec une exposition allant jusqu'à 3 ans. Dans les études en double insu sur le syndrome de Dravet, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 17,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 7/39), 23,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 10/43), 22,5 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 9/40) et 9,5 % dans le groupe placebo (n = 8/84). Une légère régurgitation mitrale a été rapportée chez 2,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 1/43). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 7,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 3/40). Dans l'étude en double insu sur le syndrome de Lennox-Gastaut, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 14,8 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 13/89), 17,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 15/87) et 22,1 % dans le groupe placebo (n = 19/87). Une légère régurgitation de la valve mitrale a été rapportée chez 1,1 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 1/87). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 5,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 5/89) et 2,3 % des patients du groupe placebo (n = 2/87). Un patient de 11 ans du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour a présenté une légère régurgitation valvulaire aortique. Aucune anomalie de la morphologie valvulaire n'a été observée et, lors d'une évaluation diagnostique par échocardiographie transoesophagienne, cette observation a été rétrogradée à « absente ». Les traces de régurgitations mitrales, les régurgitations mitrales légères et les traces de régurgitations aortiques sont toutes des observations non pathologiques, conformément aux définitions des recommandations de l'ESC et de l'ERS de 2015. Lorsque des traces de régurgitation mitrale ou aortique ont été observées, ces observations étaient souvent transitoires. Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez un enfant atteint de syndrome de Dravet, traité par la fenfluramine (10,12 mg/jour) a été signalé après la mise sur le marché. Le patient a arrêté la fenfluramine et l'effet indésirable s'est résolu après l'arrêt (voir rubrique 4.4).

Léthargie, somnolence et fatigue

Dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du syndrome de Dravet, une léthargie a été fréquemment rapportée chez 9,7 %, et une somnolence et une fatigue/asthénie ont été très fréquemment rapportées chez 13,0 %, et 18,1 %, respectivement, dans les groupes de traitement par la fenfluramine combinés. Dans l'étude contrôlée sur le syndrome de Lennox-Gastaut, une léthargie a été fréquemment rapportée chez 4 % des patients. Des cas de fatigue/asthénie et de somnolence ont été très fréquemment rapportés chez 18,8 % et 13,6 % des patients, respectivement. La majorité des effets indésirables de léthargie, somnolence et fatigue/asthénie ont été rapportés au cours des 2 premières semaines de traitement par la fenfluramine et étaient d'intensité légère ou modérée. L'arrêt du traitement en raison d'événements de léthargie, de somnolence et de fatigue/asthénie était rare et, dans la plupart des cas, ces événements indésirables ont disparu ou se sont améliorés avec la poursuite du traitement. Dans les essais contrôlés sur le syndrome de Dravet, 0,8 % et 1,6 % des patients des groupes de traitement par la fenfluramine combinés ont arrêté le traitement en raison d'une léthargie et d'une somnolence, respectivement. Dans l'étude sur le SLG, 1,7 % des patients du groupe de traitement par la fenfluramine ont arrêté le traitement en raison d'une somnolence.

Affections gastro-intestinales

Dans l'étude contrôlée de phase 3 sur le SLG menée chez des enfants et des jeunes adultes, la diarrhée (11,9 %) et les vomissements (10,8 %) ont été observés plus fréquemment dans les groupes fenfluramine combinés que dans le groupe placebo (4,6 % et 5,7 %, respectivement) au cours des périodes de 14 semaines de titration et d'entretien. Le délai moyen d'apparition de la diarrhée dans les groupes fenfluramine était de 25,0 et 26,1 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 46,0 jours dans le groupe placebo, alors que le délai moyen d'apparition des vomissements dans les groupes fenfluramine était de 29,8 et 29,1 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 42,8 jours dans le groupe placebo.

Dans l'étude contrôlée sur le SLG comme dans l'étude d'extension en ouvert, des cas de diarrhée et de constipation ont été observés plus fréquemment dans les groupes à dose plus élevée. Le délai moyen d'apparition de la diarrhée était de 215,7 jours, 95,2 jours et 79,6 jours chez des patients recevant une

dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour respectivement, alors que le délai moyen d'apparition de la constipation était de 113,0 jours, 173,7 jours et 140,1 jours dans les groupes recevant une dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour, respectivement.

Tous les événements rapportés de diarrhée et de constipation étaient d'intensité légère ou modérée.

Infections et infestations

Dans l'étude contrôlée de phase 3 sur le SLG menée chez des enfants et des jeunes adultes, une infection des voies respiratoires supérieures (7,4 %) a été observée plus fréquemment dans les groupes fenfluramine combinés que dans le groupe placebo (3,4 %) pendant les périodes de 14 semaines de titration et d'entretien. Le délai moyen d'apparition d'une infection des voies respiratoires supérieures dans les groupes fenfluramine était de 42,9 jours et de 40,8 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 46,7 jours dans le groupe placebo.

Une fréquence plus élevée d'infections a été rapportée dans le bras actif chez les enfants de 2 à 6 ans dans l'étude contrôlée sur le SLG. Les incidences combinées d'infections des voies respiratoires supérieures (y compris la pharyngite streptococcique, la pharyngo-amygdalite, la rhinite, la sinusite et l'infection virale des voies respiratoires supérieures) ont été rapportées le plus souvent chez 14,2 % des patients du groupe de traitement par fenfluramine. Des cas de bronchite (2,3 %), de grippe (2,3 %), d'otite moyenne (1,1 %) et de pneumonie (2,3 %) ont été fréquemment rapportés. La plupart de ces infections ont été rapportées chez 2 patients ou plus dans le groupe de traitement par fenfluramine et n'ont pas été rapportées dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée sur le SLG jusqu'à l'étude en ouvert, des cas de rhinopharyngite, d'infection des voies respiratoires supérieures, de gastro-entérite virale et de pneumonie ont été observés plus fréquemment dans les groupes à dose plus élevée. Le délai moyen d'apparition de ces événements était de 6,0 à 155,1 jours, de 107,1 à 212,5 jours et de 155,7 à 320,7 jours dans les groupes recevant une dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour, respectivement.

Tous les événements rapportés pour la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite virale étaient d'intensité légère ou modérée. Deux cas de pneumonie sévère ont été rapportés dans le groupe recevant une dose quotidienne moyenne de $0,4$ à $< 0,6$ mg/kg/jour pendant la partie en ouvert de l'étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il existe peu de données concernant les effets cliniques et la prise en charge d'un surdosage en fenfluramine. Agitation, somnolence, confusion, bouffées vasomotrices, tremblements (ou frissons), fièvre, hypersudation, douleurs abdominales, hyperventilation et mydriase non réactive ont été rapportés à des doses de fenfluramine beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les essais cliniques.

Les fonctions vitales doivent être étroitement surveillées, et un traitement symptomatique doit être administré en cas de convulsions, d'arythmies ou de difficultés respiratoires.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX26

Mécanisme d'action

La fenfluramine est un agent induisant la libération de sérotonine, ce qui stimule ainsi de multiples sous-types de récepteurs 5-HT grâce à la libération de sérotonine. La fenfluramine peut réduire les crises d'épilepsie en agissant comme un agoniste de certains récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT1D, 5-HT2A, et 5-HT2C, et en agissant également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut n'est pas connu.

Efficacité clinique

Syndrome de Dravet

Enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet

L'efficacité de la fenfluramine chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet a été évaluée dans le cadre de trois études randomisées, multicentriques et contrôlées versus placebo (1501, 1502, 1504).

L'étude 1 (N = 119) et l'étude 3 (N = 143) sont les analyses prospectives et fusionnées des 119 premiers patients recrutés (étude 1) et des autres patients recrutés ultérieurement (étude 3) dans le cadre de deux études identiques en double aveugle et contrôlées versus placebo, ZX008-1501 et ZX008-1502. Les études 1501 et 1502 ont été menées en parallèle et leur design était identique : études multicentriques à 3 bras, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlées versus placebo, comprenant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 2 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines, pour un total de 14 semaines de traitement. Les patients prenant du stiripentol n'étaient pas inclus dans ces études. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1 pour recevoir l'une des deux doses de fenfluramine (0,7 mg/kg/jour ou 0,2 mg/kg/jour, avec une dose maximale de 26 mg/jour) ou un placebo. L'âge moyen (écart-type) des patients recrutés était de 9,0 (4,7) ans dans l'étude 1 et de 9,3 (4,7) ans dans l'étude 3, avec un âge allant de 2 à 18 ans. La majorité des patients était âgée de 6 ans ou plus (73,9 % dans l'étude 1 et 74,6 % dans l'étude 3). Tous les patients de l'étude étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vague et/ou avec ou sans régime cétogène. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés ($\geq 25\%$ au total) étaient le valproate, le clobazam, le topiramate et le lévétiracétam. Dans l'étude 1, la fréquence médiane à l'inclusion des crises convulsives par période de 28 jours était de 34,0, 17,5 et 21,2 dans les groupes placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, respectivement. Dans l'étude 3, la fréquence médiane à l'inclusion des crises convulsives par période de 28 jours était de 12,7, 18,0 et 13,0 dans les groupes placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, respectivement.

Tableau 5. Syndrome de Dravet : Résultats de l'étude 1 et de l'étude 3 concernant les critères primaires d'efficacité et certains critères secondaires d'efficacité

		Étude 1			Étude 3		
		Placebo	0,2 mg/kg/jour de fenfluramine	0,7 mg/kg/jour de fenfluramine	Placebo	0,2 mg/kg/jour de fenfluramine	0,7 mg/kg/jour de fenfluramine
Fréquence des crises	N	40 34,0	39 17,5	40 21,2	48 12,7	46 18,0	48 13,0

convulsives Période d'entretien	Fréquence initiale médiane (min, max)	(3,3, 147,3)	(4,8, 623,5)	(4,9, 127,0)	(4,0, 229,3)	(4,0, 1464,0)	(2,7, 2700,7)
	N	39	39	40	48	46	48
	À la fin de la période d'entretien	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	10,6 (1,0, 139,0)	7,6 (0,0, 2006,8)	3,2 (0,0, 3651,7)
	Fréquence médiane (min, max)						
	Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des crises convulsives ajustée par rapport à l'inclusion par rapport au placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
% de réduction des crises convulsives Période d'entretien	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 50 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relatif	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) TE = 33,3 % RR : 4,25	29 (72,5 %) TE = 62,2 % RR : 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) TE = 37,3 % RR=5,48 %	33 (68,8 %) TE = 60,4 % RR :8,25
	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 75 % des crises convulsives mensuelles - changement par	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) TE = 20,5 % RR : 5,00	21 (52,5 %) TE = 47,4 % RR : 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) TE = 15,4 % RR :4,70	23 (47,9 %) TE = 43,7 % RR : 11,50

	rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relatif						
	Nombre (%) de patients présentant une réduction $\geq 100\%$ des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹	0 (0 %)	6 (15,4 %) TE = 15,4 %	6 (15,0 %) TE = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Intervalle sans crise le plus long (médian)		9,5 jours	15,0 jours p = 0,035	25,0 jours p < 0,001	10,0 jours	18,5 jours p = 0,0002	30 jours p < 0,0001
Ajustement posologique + période d'entretien							

*La taille de l'effet (TE) (Différence de risque) est calculée comme pourcentage du « traitement actif/placebo » ; RR : risque relatif

L'étude 2 (dénommée étude 1504) (N = 87) était une étude à 2 bras, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo, comprenant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 3 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines pour un total de 15 semaines de traitement. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine (maximum 17 mg/jour) ou un placebo, en adjuvant de leur traitement standard stable de stiripentol (en association avec du clobazam et/ou du valproate) et éventuellement d'autres médicaments antiépileptiques. L'âge moyen (écart-type) des patients participant à l'étude 2 était de 9,1 ans (4,80), avec un âge allant de 2 à 19 ans. La majorité des patients avait 6 ans ou plus (72,4 %) et une minorité avait moins de 6 ans (27,6 %), était de sexe masculin (57,5 %) et, lorsque cela a été précisé, de race blanche (59,8 %). Tous les participants étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, incluant le stiripentol, avec ou sans stimulation du nerf vagal et/ou avec ou sans régime cétogène. La fréquence médiane initiale des crises convulsives pour 28 jours était respectivement de 10,7 et 14,3 dans le groupe placebo et le groupe traité par 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine.

Tableau 6. Syndrome de Dravet : Résultats de l'étude 2 (dénommée étude ZX008-1504) concernant les critères primaires d'efficacité et certains critères secondaires d'efficacité

		Étude 2	
		Placebo + stiripentol	0,4 mg/kg/jour de fenfluramine + stiripentol
	N	44	43

		Étude 2	
		Placebo + stiripentol	0,4 mg/kg/jour de fenfluramine + stiripentol
Fréquence des crises convulsives	Fréquence initiale médiane (min, max)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
Période d'entretien	N	44	42
	À la fin de la période d'entretien. Fréquence médiane (min, max)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des crises convulsives ajustée par rapport à l'inclusion par comparaison avec le placebo	-	54,9 % p < 0,001
% de réduction des crises convulsives	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 50 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relatif	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) TE = 45,7 RR : 6,02
	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 75 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relatif	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) TE = 36,0 % RR : 8,90
	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 100 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹	0 (0 %)	2 (4,8 %) TE = 4,8 %
Intervalle sans crise le plus long (médian)		13,0 jours	22,0 jours p = 0,004
Ajustement posologique + période d'entretien			

¹ TE: taille de l'effet (différence de risque) calculée comme le pourcentage «traitement actif/placebo» ; RR: Risque relatif

Adultes

La population atteinte du syndrome de Dravet dans l'étude 1 et l'étude 2 était composée essentiellement de patients pédiatriques, avec seulement 7 patients adultes âgés de 18 à 19 ans (3,4 %). Par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité dans la population adulte atteinte du syndrome de Dravet sont limitées.

Données d'essais menés en ouvert

Les patients atteints du syndrome de Dravet qui ont participé à l'étude 1 et à l'étude 2 ont pu entrer dans une étude d'extension en ouvert (étude 5). L'objectif principal de l'étude en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la fenfluramine à des doses de 0,2 à 0,7 mg/kg/jour, la dose de fenfluramine pouvant être ajustée pour optimiser le traitement. Les données concernent 330 patients qui ont participé à l'étude en ouvert et qui ont reçu de la fenfluramine pendant une période allant

jusqu'à 3 ans (durée médiane du traitement : 631 jours ; intervalle : 7-1 086). Au total, 23 % des sujets ont interrompu leur participation à l'étude pendant la période de traitement d'extension en ouvert, dont 15 % en raison d'un manque d'efficacité et 1 % en raison d'événements indésirables.

Syndrome de Lennox-Gastaut

Enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut

L'efficacité de la fenfluramine pour le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 2 à 35 ans a été évaluée dans une étude randomisée, en double insu et contrôlée versus placebo (étude 4, partie 1).

L'étude 4, partie 1, a comparé une dose de 0,7 mg/kg/jour (N = 87) et une dose de 0,2 mg/kg/jour (N = 89) (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 26 mg/kg) de fenfluramine avec un placebo. Les patients présentaient un syndrome de Lennox-Gastaut et étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vague et/ou régime cétogène. L'étude comprenait une période d'inclusion de 4 semaines, au cours de laquelle les patients devaient présenter au minimum 8 crises avec chute sous un traitement antiépileptique stable. Les crises avec chute comprenaient : les crises tonico-cloniques généralisées, tonico-cloniques secondaires généralisées, toniques, avec chute ou tonico-atoniques, dont il a été confirmé qu'elles entraînaient des chutes. La période d'inclusion a été suivie d'une randomisation, d'une période de titration de 2 semaines puis d'une période d'entretien de 12 semaines, pendant laquelle la dose de fenfluramine est restée stable.

Dans l'étude 4, partie 1, 99 % des patients prenaient entre 1 et 4 médicaments antiépileptiques concomitants. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (chez au moins 25 % des patients) étaient le clobazam (45,2 %), la lamotrigine (33,5 %) et le valproate (55,9 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 4, partie 1, était le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion, des crises avec chute sur une période de 28 jours pendant les périodes combinées de titration et d'entretien de 14 semaines (c.-à-d. la période de traitement) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients qui obtenaient une réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion, des crises avec chute sur une période de 28 jours pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo, et la proportion de patients qui obtenaient une amélioration (minime, importante ou très importante) sur l'échelle Impression clinique globale - amélioration (Clinical Global Impression, Improvement, CGI-I) telle qu'évaluée par l'investigateur principal pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude 4, partie 1, le pourcentage de variation médian par rapport à l'inclusion (réduction), des crises avec chute sur une période de 28 jours était significativement plus élevée pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo (tableau 6). Une réduction des crises avec chute a été observée dans les 2 semaines suivant le début du traitement par la fenfluramine, et l'effet est resté constant pendant la période de traitement de 14 semaines.

Parmi les patients qui présentaient ≥ 124 crises avec chutes sur une période de 28 jours à l'inclusion dans l'étude, la réduction de la fréquence des crises avec chute était de -19,98 %, -7,37 %, -11,21 % pour les patients des groupes fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et placebo, respectivement.

Tableau 7. Syndrome de Lennox-Gastaut : résultats de critères d'évaluation sélectionnés dans l'étude 4, partie 1 (période d'entretien)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (N = 87)
Critères d'évaluation principaux : Variation en pourcentage par rapport à l'inclusion des DSF pendant ENT		
Statistiques résumées des fréquences des crises avec chute ^a		
Médiane à l'inclusion	53,00	82,00
Médiane pendant ENT	47,33	55,73
Variation médiane en pourcentage par rapport à l'inclusion pendant ENT	-7,28	-27,16
Modèle non paramétrique ^b		
Valeur de p pour la comparaison avec le placebo	—	0,0018
Estimation HL pour la différence médiane (A-P)		
Estimation (Erreur type)	—	-20 (5,795)
IC à 95 %	—	-31,61, -8,89
Principaux critères d'évaluation secondaires : pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion des DSF (taux de répondants à 50 %) pendant ENT		
Réduction ≥ 50 % des DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valeur de p pour la comparaison avec le placebo ^c		0,0044
Principaux critères d'évaluation secondaires : pourcentage de patients avec amélioration ^d du score CGI-I de l'investigateur à la fin de ENT		
Patients avec un score de 1, 2 ou 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valeur de p vs placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analyse de la covariance ; A-P = groupe de traitement actif-groupe placebo ; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement (Impression clinique globale - Amélioration) ; IC = intervalle de confiance ; DSF = drop seizure frequency (fréquence des crises avec chute) sur une période de 28 jours ; HL = Hodges-Lehmann ; ET : erreur type ; T+ENT = périodes de titration et d'entretien

- Les valeurs à l'inclusion, T+ENT et de la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion pour la fréquence des crises d'épilepsie pour 28 jours sont présentées dans l'échelle originale.
- Les résultats sont basés sur un modèle ANCOVA non paramétrique avec un groupe de traitement (3 niveaux) et des strates de poids (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) comme facteurs, l'intervalle de la fréquence des crises à l'inclusion comme covariable et l'intervalle de la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion dans la fréquence des crises d'épilepsie pendant le traitement comme réponse
- Basé sur un modèle de régression logistique qui comprenait une variable de réponse catégorielle (réduction d'un point de pourcentage obtenue, oui ou non), des strates de groupes de poids (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) et la valeur initiale des DSF comme covariable.
- Amélioration minimale, importante ou très importante
- Basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel comparant un traitement actif à un placebo, après ajustement pour les strates de poids

Le pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute sur une période de 28 jours pour la dose la plus faible de fenfluramine (0,2 mg/kg/jour) pendant la période d'entretien n'a pas atteint de significativité statistique par rapport au placebo (variation médiane de la fréquence des crises avec chute par rapport à l'inclusion pendant la période d'entretien entre le groupe fenfluramine à 0,2 mg/kg/jour et le groupe placebo: -11,48 [IC à 95 % -26,61, 3,31]).

Le type de crise d'épilepsie avec le plus grand pourcentage de variation médian par rapport à l'inclusion dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo était les crises tonico-cloniques généralisées (-45,7 % pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour [n = 38] contre 3,7 % pour le groupe placebo [n = 38]).

Les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ayant terminé l'étude 4, partie 1 pouvaient participer à la partie 2, une étude d'extension en ouvert de 52 semaines à dose variable. L'objectif principal de la partie 2 de l'étude 4 était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de la fenfluramine à des doses de 0,2 mg/kg/jour à 0,7 mg/kg/jour. Tous les patients ont reçu de la fenfluramine 0,2 mg/kg/jour pendant 1 mois, puis la dose a été titrée pour optimiser le traitement.

Parmi les 172 patients atteints de SLG traités par Fintepla pendant ≥ 12 mois, 46,5 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne de 0,4 à $< 0,6$ mg/kg/jour, 33,7 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne $\geq 0,6$ mg/kg/jour et 19,8 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne de > 0 à $< 0,4$ mg/kg/jour.

Les données sont rapportées pour 247 patients inclus dans la partie 2 de l'étude 4 ayant reçu de la fenfluramine pendant une durée médiane de 364 jours (intervalle : 19-542 jours). Au total, 143 patients avaient terminé l'étude, 19 patients participaient encore à l'étude et 85 patients étaient sortis de l'étude. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement était le manque d'efficacité (55 [22,3 %]), les événements indésirables (13 [5,3 %]) et la sortie d'étude du patient (13 [5,3 %]).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisés avec Fintepla dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication du syndrome de Dravet (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine ont été étudiées chez des sujets sains, des patients pédiatriques atteints du syndrome de Dravet et des patients pédiatriques et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut.

Absorption

Le délai jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de la fenfluramine est de l'ordre de 3 à 5 heures à l'état d'équilibre. La biodisponibilité absolue de la fenfluramine est d'environ 68 % à 83 %. La nourriture n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la fenfluramine ou de la norfenfluramine.

Pour la fenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 3 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est de 28,6 ng/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 59,3 ng/mL après une dose de 0,7 mg/kg de fenfluramine. L' ASC_{inf} est respectivement de 673 ng.h/mL et de 1660 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Pour la norfenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 12 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est respectivement de 11,7 ng/mL et de 16,1 ng/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. L' ASC_{inf} est respectivement de 798 ng.h/mL et d'environ 800 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Les valeurs de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de la fenfluramine semblent augmenter proportionnellement à la dose, dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. Les valeurs de la C_{max} et de l' ASC_{inf} de la norfenfluramine présentent moins de proportionnalité de dose dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. L'augmentation de l' ASC_{inf} a été de 0,5 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg. L'augmentation de la C_{max} a été de 0,7 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg.

Après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour à des enfants atteints du syndrome de Dravet, deux fois par jour, l'exposition à l'état d'équilibre (ASC_{0-24}) est de 371 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 222 ng.h/mL pour la norfenfluramine. Après administration d'une dose de 0,7 mg/kg/jour à des enfants, deux fois par jour avec une dose maximale de 26 mg/jour, l' ASC_{0-24} à l'état d'équilibre est de 1 400 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 869 ng.h/mL pour la norfenfluramine. La $C_{max,ss}$ était de

68,6 ng/mL pour la fenfluramine et de 37,8 ng/mL pour la norfenfluramine. Lors de l'administration concomitante de stiripentol, l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 1 030 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 139 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour, deux fois par jour. L'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 3 240 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 364 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,35 mg/kg/jour, deux fois par jour.

Chez les patients pédiatriques et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut recevant Fintepla 0,7 mg/kg/jour, administré deux fois par jour, jusqu'à une dose quotidienne totale de 26 mg de fenfluramine, l'exposition systémique à l'état d'équilibre (C_{max} et ASC_{0-24h}) de la fenfluramine est légèrement inférieure en moyenne mais non considérée comme significativement différente de celle des patients atteints du syndrome de Dravet.

La demi-vie plasmatique de la fenfluramine et de la norfenfluramine indique qu'environ 94 % de l'état d'équilibre serait atteint en environ 4 jours pour la fenfluramine et environ 5 jours pour la norfenfluramine (4 demi-vies). Chez des sujets sains, le rapport d'accumulation de la C_{max} est de 3,7 fois pour la fenfluramine et de 6,4 fois pour la norfenfluramine ; le rapport d'accumulation de l'ASC₀₋₂₄ est de 2,6 fois pour la fenfluramine et de 3,7 fois pour la norfenfluramine.

Distribution

In vitro, la liaison de la fenfluramine aux protéines plasmatiques est de 50 % et est indépendante des concentrations de fenfluramine. La moyenne géométrique (coefficient de variation en %) du volume de distribution (V_Z/F) de la fenfluramine est de 11,9 L/kg (16,5 %) après administration par voie orale de fenfluramine chez des sujets sains.

Biotransformation

Plus de 75 % de la fenfluramine sont métabolisés en norfenfluramine avant d'être éliminés, principalement par les cytochromes CYP1A2, CYP2B6 et CYP2D6. La norfenfluramine est ensuite désaminée et oxydée pour former des métabolites inactifs. La présence de ces métabolites inactifs dans le plasma et l'urine n'est pas connue. L'implication d'enzymes autres que les cytochromes (par exemple les UGT) dans le métabolisme de la norfenfluramine est inconnue, mais les données de la littérature indiquent que la norfenfluramine peut être glucuroconjuguée dans une large mesure.

Transporteurs

Ni la fenfluramine ni la norfenfluramine ne sont des substrats *in vitro* de la glycoprotéine P, de la BCRP, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OATP1A2, de l'OATP2B1, de l'OCT1, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT2, du MATE1 et du MATE2-K.

Élimination

La majorité (> 90 %) d'une dose de fenfluramine administrée par voie orale est éliminée dans les urines, principalement sous forme de métabolites, avec moins de 5 % retrouvée dans les selles. La moyenne géométrique (coefficient de variation en %) de la clairance (CL/F) de la fenfluramine est de 6,9 L/h (29 %) et la demi-vie est de 20 h après administration par voie orale de fenfluramine chez des sujets sains. La demi-vie d'élimination de la norfenfluramine est d'environ 30 h.

Populations spécifiques

Polymorphismes génétiques

Aucun impact du génotype du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine ou de la norfenfluramine n'a été observé.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'élimination de la fenfluramine, plus de 90 % de la dose

administrée étant éliminés dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (déterminée par un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule du groupe de modification du régime alimentaire en cas d'insuffisance rénale $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et des volontaires sains appariés, la C_{max} et l' ASC_{0-t} de la fenfluramine ont augmenté de 20 % et 87 %, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère. Ces augmentations des expositions à la fenfluramine ne sont pas cliniquement significatives. Des modifications minimales et non significatives de l' ASC_{0-t} et de la C_{max} de la norfenfluramine ont été observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque Fintepla est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère, toutefois, une titration plus lente peut être envisagée. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire.

Insuffisance hépatique

Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Classes A, B ou C de Child-Pugh, respectivement), l' ASC_{0-t} de la fenfluramine a augmenté de 95 % chez les patients avec insuffisance hépatique légère, de 113 % chez les patients avec insuffisance hépatique modérée, et de 185 % chez les patients avec insuffisance hépatique sévère par rapport aux patients correspondants ayant une fonction hépatique normale. Les augmentations de la C_{max} de la fenfluramine se situent dans l'intervalle allant de 19 % à 29 % en cas d'insuffisance hépatique. Les expositions systémiques à la norfenfluramine ont soit augmenté légèrement jusqu'à 18 % (ASC_{0-t}) soit diminué jusqu'à 45 % (C_{max}) chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, la demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de la fenfluramine a augmenté à 34,5 heures, 41,1 heures et 54,6 heures, respectivement, par comparaison aux 22,8 heures chez les patients ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique correspondante de la norfenfluramine était de 54,0 heures, 72,5 heures et 69,0 heures, respectivement, par comparaison aux 30,2 heures chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Les différences d'exposition en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. La posologie de la fenfluramine doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [voir rubrique 4.2, Posologie et mode d'administration, populations particulières].

L'analyse rétrospective des expositions à l'état d'équilibre de la fenfluramine et de la norfenfluramine dans l'étude 2, cohorte 2 (n = 12) n'a montré aucune variation cliniquement significative en l'absence ou en présence de doses stables de stiripentol chez les patients atteints du syndrome de Dravet dans les essais de phase 3, et présentant une insuffisance hépatique légère comparativement à ceux présentant une fonction hépatique normale ($ASAT/ALAT$ et $BILI \leq LSN$). L'utilisation de la fenfluramine n'est pas recommandée chez les patients, présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, traités concomitamment par stiripentol.

Poids corporel

La clairance du médicament et l'exposition pharmacocinétique de la fenfluramine et de la norfenfluramine sont cohérentes sur un large intervalle d'IMC (12,3 à 35 kg/m²).

Sexe

Les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine sont homogènes entre les hommes et les femmes.

Race

L'évaluation a été limitée par le faible échantillon de sujets non blancs, qui ne permet pas de tirer de conclusion sur l'effet de l'origine ethnique sur les propriétés pharmacocinétiques. Les polymorphismes génétiques des enzymes qui métabolisent la fenfluramine sont similaires d'une origine ethnique à l'autre, seule leur fréquence diffère. Ainsi, bien que l'exposition moyenne puisse légèrement différer selon l'origine ethnique, l'amplitude d'exposition devrait être similaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude réalisée sur des rates allaitantes, les rates ont reçu par voie orale une dose de dexfenfluramine radiomarquée de 1,2 mg/kg, et des échantillons de plasma et de lait ont été prélevés dans les 24 heures suivant l'administration de la dose. La dexfenfluramine et la nordexfenfluramine ont toutes deux été retrouvées dans le lait 2 heures après administration et les taux ont diminué en 24 heures. La présence de dexfenfluramine n'a pas été observée dans le lait après 24 heures. La nordexfenfluramine était présente en petites quantités après 24 heures. Le ratio de radioactivité dans le lait/plasma était de 9 ± 2 à 2 heures et de 5 ± 1 à 24 heures. Rapporté au poids corporel, la dose équivalente chez l'homme (0,2 mg/kg de dexfenfluramine) est inférieure à la dose de Fintepla maximale recommandée chez l'homme.

Reproduction et développement

Les études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin ont montré que la fenfluramine et la norfenfluramine traversent le placenta. Les expositions plasmatiques chez les fœtus de rats étaient plus élevées en concentration que chez les mères, tandis que les expositions plasmatiques chez les lapins étaient comparables en concentration chez les mères et les fœtus. Les effets chez les fœtus humains sont toutefois inconnus.

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal du rat, une diminution du poids corporel du fœtus et une augmentation de l'incidence des malformations externes et squelettiques ont été observées à des doses élevées et uniquement en association avec une toxicité maternelle. Aucune anomalie fœtale n'a été notée à des expositions au moins cinq fois supérieures à l'ASC plasmatique chez les humains recevant la dose thérapeutique maximale recommandée de Fintepla.

Aucune malformation ou variation squelettique, viscérale ou externe liée à la fenfluramine n'a été identifiée dans une étude sur le développement embryo-fœtal du lapin, mais une augmentation des pertes post-implantation a été observée à toutes les doses, secondairement à la toxicité maternelle de la fenfluramine (perte de poids corporel et diminution de la consommation alimentaire). Des signes cliniques supplémentaires de pupilles dilatées et une augmentation de la fréquence respiratoire et des tremblements ont été observés. Les expositions plasmatiques (ASC) chez les lapins étaient inférieures à celles chez l'homme, à la dose thérapeutique maximale recommandée de Fintepla.

Dans une étude pré et post-natale chez le rat, la toxicité maternelle a été associée à une augmentation des mortinaissances à des doses élevées. La dose moyenne qui n'a pas eu d'effets néfastes sur les générations F₀ et F₁ a été associée à des expositions plasmatiques (ASC) cinq fois supérieures à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'homme de Fintepla. Dans la première génération de descendants, aucun effet sur la fonction reproductrice globale n'a été observé.

La fenfluramine n'affecte pas les performances de reproduction des rats mâles. Chez les rates, une réduction de l'indice de fertilité (défini par la proportion d'accouplements qui ont abouti à des grossesses) a été observée à des doses toxiques pour la mère, corrélées à moins de corps jaunes, significativement moins de sites d'implantation et un pourcentage plus élevé de pertes pré- et post-implantation. Aucun effet sur l'indice de fertilité n'a été observé à des expositions plasmatiques (ASC) approximativement équivalentes à celles chez l'homme à la dose thérapeutique maximale recommandée de Fintepla.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219)
Sucralose (E 955)
Hydroxyéthylcellulose (E 1525)
Phosphate monosodique (E 339)
Phosphate disodique (E 339)
Arôme cerise en poudre :
 Acacia (E 414)
 Glucose (maïs)
 Benzoate d'éthyle
 Préparations aromatisantes naturelles
 Substances aromatisantes naturelles
 Substances aromatisantes
 Maltodextrine (maïs)
 Anhydride sulfureux (E 220)
Citrate de potassium (E 332)
Acide citrique monohydraté (E 330)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Durée de conservation après première ouverture

Ce médicament doit être utilisé dans les 3 mois suivant la première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas mettre au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fintepla se présente en flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon avec sécurité enfant inviolable, conditionné dans une boîte en carton avec un adaptateur de flacon à pression en polyéthylène basse densité (PEBD), et des seringues pour administration orale en polypropylène (PP)/PEHD. La seringue pour administration orale incluse dans l'emballage doit être utilisée pour administrer la dose prescrite.

Présentations :

Flacon contenant 60 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL.

Flacon contenant 120 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL.

Flacon contenant 250 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL.

Flacon contenant 360 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Insertion de l'adaptateur de flacon :

Lors de la première ouverture du flacon l'adaptateur doit être inséré dans le flacon.

Lavez-vous et séchez-vous les mains.

Retirez l'emballage de l'adaptateur de flacon.

Placez le flacon sur une surface dure et plane.

Ouvrez le flacon.

Tenez fermement le flacon.

Alignez l'adaptateur de flacon avec l'ouverture du flacon.

Poussez l'adaptateur dans le flacon en utilisant la paume de la main.

L'adaptateur de flacon doit affleurer à la partie supérieure du flacon.

L'adaptateur de flacon ne doit pas être retiré après chaque utilisation.

Le bouchon du flacon peut être vissé sur le flacon avec l'adaptateur de flacon en place.

Nettoyage de la seringue :

Séparez le piston de la seringue pour rincer chaque partie.

Rincez la seringue pour administration orale avec de l'eau propre et laissez-la sécher à l'air libre après chaque utilisation.

Rincez l'intérieur de la seringue et le piston.

La seringue et le piston peuvent être nettoyés au lave-vaisselle.

De l'eau propre peut être aspirée dans la seringue à l'aide du piston et expulsée plusieurs fois pour la nettoyer.

La seringue et le piston doivent être complètement secs avant la prochaine utilisation.

Sondes d'alimentation

La solution buvable Fintepla est compatible avec la plupart des sondes d'alimentation entérale.

Pour rincer la sonde d'alimentation, remplir la seringue utilisée pour l'administration avec de l'eau et rincer la sonde. Effectuer cette opération 3 fois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

UCB Pharma S.A.,

Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles,
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Fintepla dans chaque État membre (EM), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit s'accorder avec les autorités nationales compétentes (ANC) en ce qui concerne le contenu et le format des matériels éducatifs (ME) et du programme d'accès contrôlé

(PAC), y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le TAMM doit veiller à ce que, dans chaque EM où Fintepla est commercialisé, un **PAC** soit mis en œuvre pour empêcher l'utilisation hors AMM pour le contrôle du poids chez les patients obèses, dans la mesure où le rapport bénéfice/risque dans cette population est jugé défavorable.

En outre, le PAC doit être mis en œuvre pour confirmer que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une surveillance cardiaque périodique chez les patients prenant Fintepla en raison du risque important potentiel de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire.

Le TAMM doit s'assurer que dans chaque EM où Fintepla est commercialisé, tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire le produit connaissent le PAC et reçoivent le dossier éducatif contenant:

- le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- le guide des professionnels de santé.

Le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé (**guide des professionnels de santé**) aborde les risques suivants:

- cardiopathie valvulaire,
- hypertension artérielle pulmonaire,
- utilisation hors AMM pour le contrôle du poids.

Le guide des professionnels de santé doit contenir les messages clés suivants :

- de brèves informations sur le contexte historique de la fenfluramine et son retrait du marché en raison des risques de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire ;
- la mise en avant du fait que l'indication actuellement approuvée doit être strictement respectée et que l'accès est donc contrôlé en garantissant une information adéquate des médecins avant leurs prescriptions ;
- l'information des médecins sur les conditions du programme d'accès contrôlé à Fintepla (qui sont convenues au niveau national) ;
- des instructions sur la détection, la surveillance et/ou la gestion adaptée de la cardiopathie valvulaire et de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la fenfluramine ;
- des conseils encourageant les patients/aidants à inscrire les patients dans le registre de la fenfluramine afin de collecter des données de sécurité à long terme.

Le matériel éducatif destiné aux patients et/ou aux aidants doit aborder les risques suivants :

- cardiopathie valvulaire,
- hypertension artérielle pulmonaire.

Le **guide du patient/aidant** doit contenir les messages clés suivants :

- des informations sur l'importance d'une surveillance cardiaque périodique (échocardiographie) ;
- des instructions sur la détection et la gestion adaptée de la cardiopathie valvulaire et de l'hypertension artérielle pulmonaire associées à la fenfluramine ;
- des encouragements à participer au registre de la fenfluramine afin de collecter des données de sécurité à long terme.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Registre sur la sécurité à long terme de Fintepla Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit établir un registre d'observation afin de fournir des données de sécurité à long terme de la fenfluramine dans la pratique courante, en mettant l'accent sur la caractérisation et la quantification du risque important potentiel de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire (objectif principal) et de retard de croissance (objectif secondaire). En outre, les données sur la fréquence de la surveillance par échocardiographie contribueront à évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques.	Rapport final : T1 2034

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fintepla 2,2 mg/mL, solution buvable
fenfluramine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 2,2 mg de fenfluramine (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : E 215, E 219, Arôme cerise (glucose, E 220).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution buvable

Flacon de 60 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 120 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 250 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 360 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

Date de première ouverture __ / __ / ____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1491/001 Solution buvable de 60 mL
EU/1/20/1491/002 Solution buvable de 120 mL
EU/1/20/1491/003 Solution buvable de 250 mL
EU/1/20/1491/004 Solution buvable de 360 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fintepla

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fintepla 2,2 mg/mL solution buvable
fenfluramine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 2,2 mg de fenfluramine (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : E 215, E 219, Arôme cerise (glucose, E 220).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution buvable

Flacon de 60 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 120 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 250 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

Flacon de 360 mL, adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

Date de première ouverture __ / __ / ____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1491/001 Solution buvable de 60 mL
EU/1/20/1491/002 Solution buvable de 120 mL
EU/1/20/1491/003 Solution buvable de 250 mL
EU/1/20/1491/004 Solution buvable de 360 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fintepla

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Fintepla 2,2 mg/mL, solution buvable Fenfluramine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous ou votre enfant observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament ou de l'administrer à votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fintepla et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fintepla
3. Comment prendre Fintepla
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fintepla
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fintepla et dans quels cas est-il utilisé

Fintepla contient la substance active fenfluramine.

Fintepla est utilisé, en association au traitement antiépileptique existant, dans le traitement des crises d'épilepsie chez les patients âgés de 2 ans et plus qui souffrent d'un type d'épilepsie appelé syndrome de Dravet ou d'un autre type d'épilepsie appelé syndrome de Lennox-Gastaut. Il peut aider à réduire le nombre et la gravité des crises d'épilepsie.

Le mode d'action de Fintepla n'est pas entièrement connu. Cependant, il agit probablement en augmentant l'activité dans le cerveau d'une substance naturelle appelée sérotonine et du récepteur sigma 1, ce qui peut réduire les crises d'épilepsie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fintepla

Ne prenez jamais Fintepla :

- si vous ou votre enfant êtes allergique à la fenfluramine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous ou votre enfant avez un problème cardiaque tel qu'une valvulopathie (maladie des valves cardiaques) ou une hypertension artérielle pulmonaire (tension élevée dans les artères des poumons) ;
- si vous ou votre enfant avez pris des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase au cours des deux dernières semaines.

Ne prenez jamais Fintepla si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Fintepla en cas de doute.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Fintepla :

- si vous ou votre enfant êtes atteint d'un glaucome ;
- si vous ou votre enfant avez eu des pensées d'automutilation ou de suicide ;
- si vous ou votre enfant prenez un médicament appelé cyproheptadine, utilisé dans le traitement des allergies ou pour améliorer l'appétit.

Si vous ou votre enfant êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Fintepla.

Examens médicaux et contrôles

Avant que vous ou votre enfant preniez Fintepla, votre médecin doit contrôler votre cœur ou celui de votre enfant en réalisant une échocardiographie (ECHO). Le médecin contrôlera que les valves cardiaques fonctionnent correctement et que la pression dans l'artère qui relie le cœur aux poumons n'est pas trop élevée. Lorsque vous ou votre enfant aurez commencé à prendre Fintepla, vous serez soumis à un contrôle par échocardiographie tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an. Si le traitement par Fintepla est arrêté, vous ou votre enfant devrez subir une échocardiographie 6 mois après la dernière dose.

Votre médecin doit également contrôler votre poids avant et pendant votre traitement, car Fintepla peut vous faire perdre du poids.

Syndrome sérotoninergique

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fintepla si vous ou votre enfant prenez des médicaments susceptibles d'augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau. En effet, la prise de ces médicaments en association avec Fintepla peut provoquer un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les médicaments qui peuvent augmenter le taux de sérotonine comprennent :

- les « triptans » (tels que le sumatriptan) - utilisés dans le traitement de la migraine,
- les médicaments IMAO - utilisés dans le traitement de la dépression,
- les médicaments ISRS ou IRSN - utilisés dans le traitement de la dépression et de l'anxiété.

Soyez attentifs aux signes précurseurs du syndrome sérotoninergique qui comprennent :

- une agitation, une perception de choses qui n'existent pas (hallucinations) ou une perte de connaissance,
- des problèmes cardiaques et circulatoires tels que des battements de cœur rapides, une pression artérielle qui monte et qui descend, une température corporelle élevée, des sueurs,
- des contractions musculaires et un manque de coordination,
- une envie de vomir et des diarrhées.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants.

Autres médicaments et Fintepla

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Fintepla peut affecter la façon dont certains médicaments agissent. Par ailleurs, certains médicaments peuvent affecter la façon dont Fintepla agit.

Fintepla peut vous donner, à vous ou à votre enfant, envie de dormir. Vous ou votre enfant pouvez être encore plus somnolent si vous prenez d'autres médicaments tels que des antidépresseurs ou de l'alcool en même temps que Fintepla.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre :

- du stiripentol, un médicament antiépileptique, car votre dose de Fintepla pourrait avoir besoin d'être réduite ;
- des triptans, IMAO, IRSN ou ISRS - voir ci-dessus sous le titre « Syndrome sérotoninergique » ;
- de la carbamazépine, de la primidone, de la rifampicine, du phénobarbital et d'autres barbituriques, de la phénytoïne et de l'éfavirenz, car votre posologie de Fintepla pourrait avoir besoin d'être augmentée.

Informez également votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant fumez, car votre posologie de Fintepla pourrait avoir besoin d'être augmentée.

Grossesse et allaitement

Si vous ou votre enfant êtes enceinte ou que vous ou votre enfant allaitez, si vous ou votre enfant pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Informez votre médecin si vous ou votre enfant conduisez, utilisez des machines ou si vous ou votre enfant faites des activités comme du vélo ou d'autres sports car vous ou votre enfant pourriez vous sentir somnolent après avoir pris ce médicament.

Fintepla contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215) et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219).

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Fintepla contient de l'anhydride sulfureux (E 220).

Peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

Fintepla contient du glucose.

Peut être nocif pour les dents.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Fintepla contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 12 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Fintepla

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

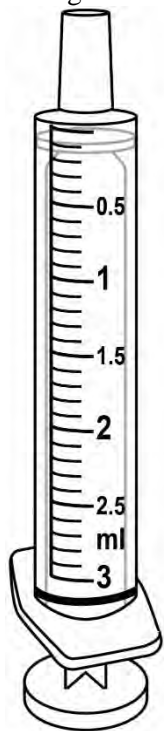
Quelle est la dose à prendre

- On vous dira combien de mL il faut prendre pour chaque prise.
- Prenez le médicament deux fois par jour.
- Votre médecin commencera par vous prescrire, à vous ou à votre enfant, une dose faible. La dose pourra ensuite être augmentée progressivement en fonction de la façon dont le médicament agit et de ses effets sur vous ou votre enfant.
- La quantité maximale que vous pouvez prendre est de 6 mL deux fois par jour.
- Si vous prenez du stiripentol, la quantité maximale que vous pouvez prendre est de 4 mL deux fois par jour.
- Ne dépassez pas la dose prescrite, car cela peut provoquer des effets indésirables graves.

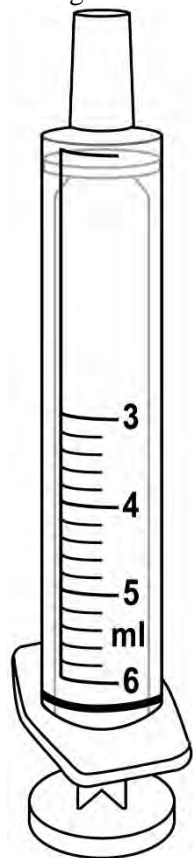
Comment prendre ce médicament

- Prenez ce médicament par voie orale.
- Prenez le médicament avec de la nourriture ou entre les repas.
- La solution buvable Fintepla est compatible avec un régime cétogène.
- Le médicament est un liquide. Utilisez les seringues pour administration orale fournies pour mesurer votre dose, comme expliqué ci-dessous.
- Utilisez la seringue verte de 3 mL pour des doses allant jusqu'à 3,0 mL.
- Utilisez la seringue mauve de 6 mL pour les doses comprises entre 3,2 mL et 6,0 mL.
- La solution buvable Fintepla est compatible avec la plupart des sondes d'alimentation entérale.
- Pour rincer la sonde d'alimentation, remplissez la seringue utilisée pour administrer la dose avec de l'eau et rincer la sonde. Effectuez cette opération 3 fois.

Seringue de 3 mL - verte



Seringue de 6 mL - mauve





Inscrivez sur l'emballage la date à laquelle vous avez ouvert le flacon pour la première fois.

Vous devez mettre en place l'adaptateur de flacon la première fois que vous ouvrez le flacon. Les instructions suivantes vous indiquent comment fixer l'adaptateur.

Insertion de l'adaptateur de flacon :

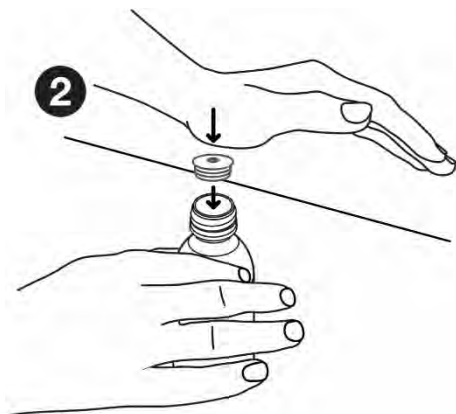
Lorsque le flacon est ouvert pour la première fois, l'adaptateur doit être inséré dans le flacon.

Lavez-vous et séchez-vous les mains.

Retirez l'adaptateur de flacon de son emballage.

Placez le flacon sur une surface dure et plane.

Ouvrez le flacon.



Tenez fermement le flacon.

Alignez l'adaptateur de flacon avec l'ouverture du flacon.

Poussez l'adaptateur dans le flacon avec votre paume jusqu'à ce qu'il affleure à la partie supérieure du flacon.

Laissez l'adaptateur dans le flacon après avoir utilisé le médicament.

Vissez le bouchon sur le flacon avec l'adaptateur de flacon laissé à l'intérieur.

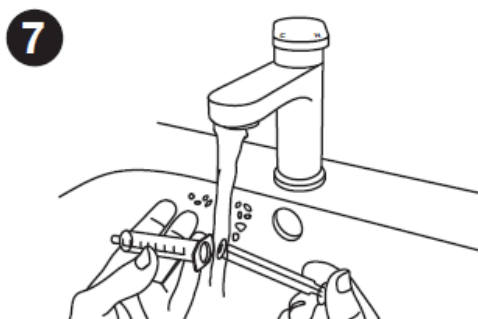
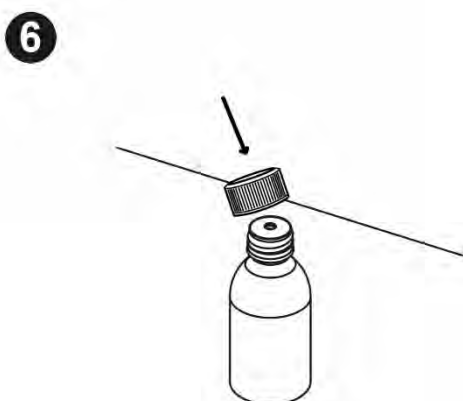
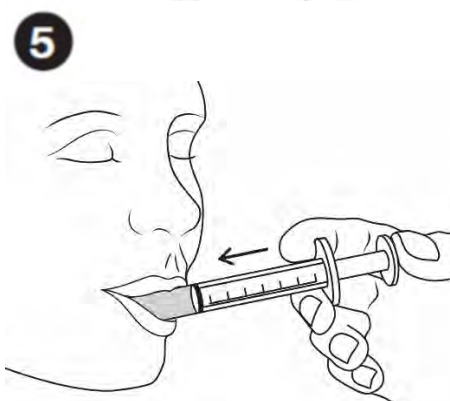


Prendre le médicament :

Avant de mesurer la dose, vérifiez que le piston soit bien enfoncé dans la seringue pour administration orale.

Tenez fermement le flacon sur une surface dure et plane.

Enfoncez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur du flacon jusqu'à ce qu'il ne puisse plus être enfoncé.



Maintenez la seringue pour administration orale et le flacon unis et retournez-les. Tirez lentement sur le piston pour aspirer la dose adéquate.

Maintenez la seringue pour administration orale et le flacon unis, puis retournez-les. En tenant fermement le flacon, tirez doucement la seringue pour administration orale hors de l'adaptateur du flacon.

Placez l'embout de la seringue pour administration orale contre l'intérieur de la joue du patient.

Appuyez doucement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé. Il restera un petit volume dans l'embout de la seringue. C'est normal.

Ne faites pas gicler le médicament dans le fond de la gorge, car cela pourrait provoquer un étouffement.

Remettez le bouchon sur le flacon et tournez jusqu'au serrage complet

Laissez toujours l'adaptateur en place dans le flacon.

Nettoyage de la seringue :

Rincez la seringue pour administration orale avec de l'eau propre et laissez-la sécher à l'air libre après chaque utilisation.

Rincez l'intérieur de la seringue et le piston. De l'eau propre peut être aspirée dans la seringue à l'aide du piston et expulsée plusieurs fois pour la nettoyer.

Il est possible de séparer le piston de la seringue pour rincer chaque partie.

La seringue et le piston peuvent être nettoyés au lave-vaisselle en toute sécurité.

La seringue et le piston doivent être complètement secs avant la prochaine utilisation.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de Fintepla que vous n'auriez dû

Contactez un médecin ou allez à l'hôpital immédiatement. Emportez le flacon du médicament avec vous. Les effets suivants peuvent se produire : agitation, somnolence ou confusion, bouffées vasomotrices, frissons et transpiration.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Fintepla

- Prenez-le dès que vous vous en souvenez. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous ou votre enfant arrêtez de prendre Fintepla

N'arrêtez pas de prendre Fintepla sans en parler à votre médecin. Si votre médecin décide d'arrêter ce médicament, il vous demandera, à vous ou à votre enfant, de diminuer lentement la quantité prise chaque jour. Une diminution lente de la posologie réduira le risque de crise d'épilepsie et d'état de mal épileptique.

Six mois après la dernière prise de Fintepla, vous ou votre enfant devrez subir une échocardiographie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Syndrome de Dravet

Très fréquents : qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10

- infection des voies respiratoires supérieures
- perte d'appétit
- somnolence
- diarrhées
- température élevée
- fatigue, somnolence ou faiblesse
- hypoglycémie
- échocardiographie anormale

Fréquents : qui peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10

- bronchite
- comportement anormal
- changements d'humeur rapides,
- agressivité
- agitation
- insomnie
- tremblement des mains, des bras ou des jambes
- problème de coordination des mouvements, difficulté à marcher et à trouver l'équilibre
- diminution du tonus musculaire
- crises d'épilepsie
- crises d'épilepsie de longue durée (état de mal épileptique)
- léthargie
- perte de poids
- constipation
- hypersécrétion salivaire
- augmentation de la prolactine sanguine

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- pression artérielle élevée dans les artères des poumons (hypertension artérielle pulmonaire)

Syndrome de Lennox-Gastaut

Très fréquents : qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10

- diarrhées
- vomissements
- infection des voies respiratoires supérieures
- fatigue, somnolence ou faiblesse
- somnolence
- perte d'appétit

Fréquents : qui peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10

- agressivité
- constipation
- hypersécrétion salivaire
- bronchite
- grippe
- pneumonie
- chutes
- perte de poids
- crises d'épilepsie
- crises d'épilepsie de longue durée (état de mal épileptique)
- léthargie
- tremblement des mains, des bras ou des jambes :
- Augmentation de la prolactine sanguine

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessus, signalez-le à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fintepla

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Utiliser dans les 3 mois après la première ouverture du flacon.
- Laver la seringue après chaque utilisation.
- Si vous perdez ou endommagez une seringue, ou si vous ne pouvez pas lire les graduations de la seringue, utilisez l'autre seringue pour administration orale fournie dans l'emballage, ou parlez-en à votre pharmacien.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Fintepla

La substance active est la fenfluramine. Chaque mL contient 2,2 mg de fenfluramine (sous forme de chlorhydrate de fenfluramine).

Les autres composants sont :

- Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215)
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219)
- Sucralose (E 955)
- Hydroxyéthylcellulose (E 1525)
- Phosphate monosodique (E 339)
- Phosphate disodique (E 339)
- Arôme cerise en poudre :
 - Acacia (E 414)
 - Glucose (maïs)
 - Benzoate d'éthyle
 - Préparations aromatisantes naturelles
 - Substances aromatisantes naturelles
 - Substances aromatisantes
 - Maltodextrine (maïs)
 - Anhydride sulfureux (E 220)
- Citrate de potassium (E 332)
- Acide citrique monohydraté (E 330)
- Eau pour préparations injectables

Comment se présente Fintepla et contenu de l'emballage extérieur

- La solution buvable Fintepla est fournie sous la forme d'un liquide limpide, incolore, légèrement visqueux, aromatisé à la cerise.
- La solution est fournie dans un flacon blanc muni d'un bouchon avec sécurité enfant inviolable.
- Chaque boîte en carton contient :
 - un flacon contenant 60 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL ;
 - un flacon contenant 120 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL ;
 - un flacon contenant 250 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL ; ou
 - un flacon contenant 360 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec des graduations de 0,1 mL, et deux seringues de 6 mL avec des graduations de 0,2 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

Millmount Healthcare Ltd
Millmount Site, Block 7

City North Business Campus,
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60,
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Lietuva

UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 47 / 67 16 5880

Österreich

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

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 056300

Latvija

Medfiles SIA
Tel: . +371 67 370 250

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel : + 353 / (0)1-46 37 395

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la fenfluramine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Étant donné le risque connu de cardiopathie valvulaire/hypertension artérielle pulmonaire à des doses plus élevées de fenfluramine utilisées par le passé pour le traitement de l'obésité chez l'adulte, le premier cas probable d'hypertension artérielle pulmonaire chez un enfant traité par des doses plus faibles de fenfluramine (10,12 mg/jour) pour le syndrome de Dravet (cas de référence) revêt une importance particulière. La cardiopathie valvulaire/hypertension artérielle pulmonaire représentent des risques potentiels très importants de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut. En tenant compte de la stimulation sérotoninergique du tissu valvulaire cardiaque comme mécanisme d'action plausible et de l'association connue entre la cardiopathie valvulaire/l'hypertension artérielle pulmonaire et des doses plus élevées de fenfluramine utilisées comme suppresseur d'appétit, le PRAC considère que ce cas unique justifie une mise à jour des informations sur le produit afin de fournir aux cliniciens les preuves les plus récentes sur ce risque important. Les informations sur les produits contenant de la fenfluramine doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles, y compris 18 cas d'agressivité/colère rapportés après la mise sur le marché, avec un dechallenge positif, et 19 cas rapportés après la mise sur le marché, avec une latence d'apparition plausible, un lien de causalité entre la fenfluramine et l'agressivité est au minimum possible. L'agressivité a été récemment ajoutée au tableau des EIM pour le syndrome de Dravet (variation EMEA/H/C/003933/II/018). Le titulaire de l'AMM propose d'ajouter « agressivité » au tableau des EIM pour le syndrome de Lennox-Gastaut avec la fréquence indéterminée. Cependant, dans la mesure où une agressivité a été rapportée chez 1,1 % des participants traités par fenfluramine dans les essais cliniques, elle doit être imputée à la catégorie de fréquence « fréquent ».

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la fenfluramine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la fenfluramine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.