

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fenfluramine 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 (E215) : 0,23 mg/mL

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) : 2,3 mg/mL

Anhydride sulfureux (E220) : 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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Fenfluramine est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié *de novo* chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fenfluramine doit être instauré et supervisé par des spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

Posologie

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

*Patients qui **ne prennent pas** de stiripentol*

La dose initiale est de 0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour).

Au bout de 7 jours, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour).

Au bout de 7 jours supplémentaires, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à un maximum de 0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour), qui est la dose d'entretien recommandée.

Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée tous les 4 jours.

La dose quotidienne maximale de 26 mg (13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour) ne doit pas être dépassée.

La dose en mL, administrée deux fois par jour, peut être déterminée comme suit :

Tableau 1: Tableau posologique en mL chez les patients **ne** prenant **pas** de stiripentol

Schéma d'initiation du traitement recommandé – sans stiripentol	Dose administrée deux fois par jour (mg/kg)	Poids (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Dose initiale	0,1	0,5 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
7 ^e jour	0,2	0,8 mL	1,2 mL	1,6 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,8 mL	3,2 mL	3,6 mL	4,0 mL	4,4 mL	4,8 mL	5,2 mL	5,6 mL
14 ^e jour	0,35	1,6 mL	2,4 mL	3,2 mL	4,0 mL	4,8 mL	5,6 mL	6,0 mL						

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.

Patients qui prennent du stiripentol

La dose initiale est de 0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour).

Au bout de 7 jours, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour), qui est la dose d'entretien recommandée.

Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée au bout de 4 jours.

Une dose totale de 17 mg (8,6 mg deux fois par jour, soit 4,0 mL deux fois par jour) ne doit pas être dépassée.

La dose biquotidienne en mL peut être déterminée comme suit :

Tableau 2: Tableau posologique en mL chez les patients recevant du stiripentol

Schéma d'initiation du traitement recommandé – avec stiripentol	Dose administrée deux fois par jour (mg/kg)	Poids (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Dose initiale	0,1	0,5 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
7 ^e jour	0,2	1,0 mL	1,5 mL	2,0 mL	2,5 mL	3,0 mL	3,6 mL	4,0 mL						

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 de 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.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune donnée clinique concernant les sujets présentant une insuffisance rénale n'est disponible.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune donnée clinique concernant les sujets présentant une insuffisance hépatique n'est disponible. L'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave n'est pas recommandée.

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Fenfluramine doit être administré par voie orale.

Fenfluramine peut être pris avec ou sans nourriture.

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

Fenfluramine 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 de l'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 échocardiographie doit être effectuée. Dans les études cliniques contrôlées de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de Dravet, aucune cardiopathie valvulaire n'a été observée.

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.

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 en raison de la faible incidence de cette maladie, l'expérience acquise au cours des essais cliniques avec la fenfluramine est insuffisante pour déterminer si la fenfluramine augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints du syndrome de Dravet.

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 Fenfluramine 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.

Somnolence

La fenfluramine peut provoquer une somnolence.

D'autres dépresseurs 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.

Inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6

Une administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 peut diminuer les concentrations plasmatiques de fenfluramine (voir rubrique 4.5).

Une augmentation de la dose de fenfluramine doit être envisagée en cas d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 ; la dose quotidienne maximale ne devant pas être dépassée.

Excipients

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) qui peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être retardées).

Il contient également de l'anhydride sulfureux (E220) qui peut, dans de rares cas, provoquer de graves réactions d'hypersensibilité 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 exempt de 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.

Études in vitro

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la fenfluramine.

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 Fenfluramine 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 par Fenfluramine 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 Fenfluramine 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

Fenfluramine 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 Fenfluramine pour estimer si cela affecte leurs capacités (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (44,2 %), diarrhées (30,8 %), fièvre (25,6 %), fatigue (25,6 %), infection des voies respiratoires supérieures (20,5 %), léthargie (17,5 %), somnolence (15,4 %) et bronchite (11,6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la fenfluramine dans les études cliniques contrôlées contre placebo sont listés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme étant : très fréquent ($\geq 1/10$), et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations	Bronchite Infections des voies respiratoires supérieures	Infection de l'oreille
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	
Affections psychiatriques		Comportement anormal

		Irritabilité
Affections du système nerveux	Léthargie Somnolence État de mal épileptique Tremblements	
Affections gastro-intestinales	Constipation Diarrhées Vomissements	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue	
Investigations	Diminution de la glycémie Échocardiogramme anormal (régurgitation minime) Perte de poids	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	

Description de certains effets indésirables

Sécurité à long terme

La fenfluramine a été utilisée chez 330 patients dans le cadre d'un essai ouvert pendant une durée maximale de 3 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : diminution de l'appétit (18,8 %), échocardiogramme anormal (régurgitation minime) (8,2 %), perte de poids (6,1 %) et comportement anormal (5,2 %).

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, 34,4 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une diminution de l'appétit, contre 8,3 % 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. 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

Dans les essais cliniques de phase 3, la fréquence observée des états de mal épileptique était de 2,4 % dans le groupe placebo et de 6,6 % dans le groupe traité par la fenfluramine. Aucun arrêt du traitement n'est survenu en raison d'un état de mal épileptique.

Évaluations du risque de régurgitation valvulaire par échocardiographie

La survenue éventuelle d'une cardiopathie valvulaire a été évaluée dans le cadre d'études contrôlées contre placebo et d'études d'extension en ouvert pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire lors des études en double aveugle ou lors de l'étude d'extension en ouvert avec un traitement d'une durée maximale de 3 ans. Une régurgitation mitrale minime a été rapportée chez 17,9 % des sujets du groupe recevant 0,2 mg/kg/jour (n = 7/39), 22,5 % des sujets du groupe recevant 0,7 mg/kg/jour (n = 9/40), 20,9 % des sujets du groupe recevant 0,4 mg/kg/jour (n = 9/43) et 9,5 % des sujets du groupe placebo (n = 8/84). Une légère régurgitation mitrale a été rapportée chez 2,3 % des sujets du groupe recevant 0,4 mg/kg/jour (n = 1/43). Une régurgitation aortique minime a été rapportée chez 7,9 % des sujets du groupe recevant 0,7 mg/kg/jour (n = 3/40). Les données issues des études cliniques, avec un recul de 3 années, ont mis en évidence à ce stade que les incidents signalés apparaissaient transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable

suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe C5 du PUT).

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.

En cas d'intoxication par la fenfluramine, un lavage gastrique doit être effectué. 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. PROPRIETES 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 n'est pas connu.

Efficacité clinique

Enfants et jeunes adultes

L'efficacité de la fenfluramine chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet a été évaluée dans le cadre de deux études randomisées, multicentriques et contrôlées *versus* placebo.

L'étude 1 (N = 119) était une étude à 3 bras, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo, comportant 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 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 participant à l'étude 1 était de 9,0 ans (4,7), avec un âge allant de 2 à 18 ans. La majorité des patients avait 6 ans ou plus (73,9 %) et une minorité avait moins de 6 ans (26,1 %), était de sexe masculin (53,8 %) et de race blanche (82,4 %). Tous les patients de l'étude étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vagal et/ou avec ou sans régime cétogène. Les patients prenaient entre un et cinq médicaments antiépileptiques au début de l'étude. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (globalement ≥ 25 %) étaient le valproate (59,6 %), le clobazam (58,8 %) et le topiramate (25,2 %). Dans l'étude 1, la fréquence initiale médiane des crises convulsives pour 28 jours était respectivement de 34,0, 17,5 et 21,2 dans le groupe placebo, le groupe traité par 0,2 mg/kg/jour de fenfluramine et le groupe traité par 0,7 mg/kg/jour de fenfluramine.

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 4: Étude 1 et étude 2 (dénommée étude 1504): résultats des critères primaires d'efficacité et de certains critères secondaires d'efficacité

		Étude 1			Étude 2	
		Placebo	0,2 mg/kg/jour de fenfluramine	0,7 mg/kg/jour de fenfluramine	Placebo + stiripentol	0,4 mg/kg/jour de fenfluramine + stiripentol
Fréquence des crises convulsives	N	39	39	40	44	43
	Fréquence initiale médiane (min, max)	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
Période d'entretien	N	39	39	40	44	42
	À la fin de la période d'entretien. Fréquence médiane (min, max)	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des crises convulsives ajustée par rapport à l'inclusion par comparaison avec le placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	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 (10,3 %)	17 (43,6 %) TE = 33,3 % RR: 4,25	29 (72,5 %) TE = 62,2 % RR: 7,07	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 (5,1 %)	10 (25,6 %) TE = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) TE = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) TE = 36,0 % RR: 8,90
	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 100 % des crises	0 (0 %)	6 (15,4 %) TE = 15,4 %	6 (15,0 %) TE = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) TE = 4,8 %

		Étude 1			Étude 2	
		Placebo	0,2 mg/kg/jour de fenfluramine	0,7 mg/kg/jour de fenfluramine	Placebo + stiripentol	0,4 mg/kg/jour de fenfluramine + stiripentol
	convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹					
Intervalle sans crise le plus long (médian)		9,5 jours	15,0 jours p = 0,035	25,0 jours p < 0,001	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 qui ont participé à l'étude 1 et à l'étude 2 ont pu entrer dans une étude d'extension en ouvert. 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 : 7-1086). 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.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Propriété pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine ont été étudiées chez des sujets sains et des enfants atteints du syndrome de Drave.

Absorption

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 0,354 mg/kg et de 0,78 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, 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' ASC_{0-24} 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' ASC_{0-24} 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.

La biodisponibilité absolue de la fenfluramine est d'environ 75 à 83 %. La nourriture n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine ou de la norfenfluramine.

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' ASC_{0-24} 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 est métabolisée en norfenfluramine avant d'être éliminée, 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 P-glycoprotéine, 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 des dérivés liés à la fenfluramine, plus de 90 % de la dose administrée étant éliminée dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'impact de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas de données sur l'impact de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine chez l'adulte ou l'enfant. En raison du métabolisme hépatique de la fenfluramine, les concentrations plasmatiques du médicament peuvent être affectées chez les patients présentant une insuffisance hépatique significative. Les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ont été exclus des essais cliniques de phase 3.

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).

Genre

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

Origine ethnique

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 et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les connaissances sur la toxicité potentielle à long terme, y compris le potentiel carcinogène, sont cependant encore limitées.

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 Fenfluramine 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 Fenfluramine.

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 Fenfluramine.

Dans une étude pré et post-natale chez le rat, la toxicité maternelle a été associée à une augmentation des mortalités 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 Fenfluramine. 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 Fenfluramine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)
Sucralose (E955)
Hydroxyéthylcellulose (E1525)
Phosphate monosodique (E339)
Phosphate disodique (E339)
Arôme cerise en poudre :
 Acacia (E414)
 Glucose (maïs)
 Benzoate d'éthyle
 Préparations aromatisantes naturelles
 Substances aromatisantes naturelles
 Substances aromatisantes
 Maltodextrine (maïs)
 Anhydride sulfureux (E220)
Citrate de potassium (E332)
Acide citrique monohydraté (E330)
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

Fenfluramine 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 120 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec graduations de 0.1 mL, et deux seringues de 6 mL avec graduations de 0.2 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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 Fenfluramine 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. Effectuez cette opération 3 fois.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ZOGENIX ROI LIMITED,
TRINITY HOUSE,
CHARLESTON ROAD,
RANELAGH,
DUBLIN 6,
D06 C8X4
IRLANDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 028 0 2

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

ZOGENIX ROI LIMITED,
TRINITY HOUSE,
CHARLESTON ROAD,
RANELAGH,
DUBLIN 6,
D06 C8X4,
IRLANDE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Cette ATU est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) prévu à l'article R 5121.70 du code de la santé publique

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet

E. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215).....0,23 mg

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219).....2,3 mg

Sucralose.....1,0 mg

Hydroxyéthylcellulose (E1525).5,0 mg

Présence de Phosphate monosodique (E 339) et Phosphate disodique (E339) à un maximum de 1.0%

Poudre aromatisée à la cerise1,0 mg

Acacia (E 414)

Glucose (maïs)

Benzoate d'éthyle

Préparations aromatisantes naturelles

Substances aromatisantes naturelles

Maltodextrine (maïs)

Dioxyde de soufre (E 220)

Citrate de potassium (E332)10,2 mg

Acide citrique monohydraté (E 330)5,5 mg

EauQ.S 1.0mL

Pour 1 mL de solution buvable

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Boîte en carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable
fenfluramine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
E215, E219
Arôme cerise (glucose, E220)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable

Flacon de 120 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

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

Date de première ouverture : __ / __ / ____

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire

ZOGENIX ROI LIMITED
TRINITY HOUSE
CHARLESTON ROAD
RANELAGH
DUBLIN 6
D06 C8X4
IRLANDE

Exploitant

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Médicament autorisé N° :34009 589 028 0 2

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Conditionnement(s) primaire(s) : flacon.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable

fenfluramine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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 120 mL, adaptateur pour 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

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture du flacon : à utiliser dans les 3 mois.

Date de première ouverture du flacon : __ / __ / ____

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire

ZOGENIX ROI LIMITED
TRINITY HOUSE
CHARLESTON ROAD
RANELAGH
DUBLIN 6
D06 C8X4
IRELAND

Exploitant

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS
FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Médicament autorisé N° : 34009 589 028 0 2

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie .

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.





- .
- .

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable
Fenfluramine

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE FENFLURAMINE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : N03AX26

Fenfluramine contient la substance active fenfluramine.

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

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

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE FENFLURAMINE ?

Ne prenez jamais Fenfluramine :

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

Avertissements et précautions

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

- si vous ou votre enfant êtes atteint d'un glaucome;
- si vous ou votre enfant avez eu des pensées d'auto-mutilation 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 Fenfluramine.

Examens médicaux et contrôles

Avant que vous ou votre enfant preniez Fenfluramine, 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 Fenfluramine, 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 Fenfluramine 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 Fenfluramine peut vous faire perdre du poids.

Syndrome sérotoninergique

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fenfluramine 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 Fenfluramine 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 Fenfluramine

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

Fenfluramine 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 Fenfluramine.

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 Fenfluramine 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 Fenfluramine pourrait avoir besoin d'être augmentée.

Informez également votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant fumez, car votre posologie de Fenfluramine 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.

Fenfluramine contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215) et du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219).

Cela peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Fenfluramine contient de l'anhydride sulfureux (E220).

Cela peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes.

Fenfluramine contient du glucose.

Cela 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.

Fenfluramine 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 FENFLURAMINE ?

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 posologie prendre

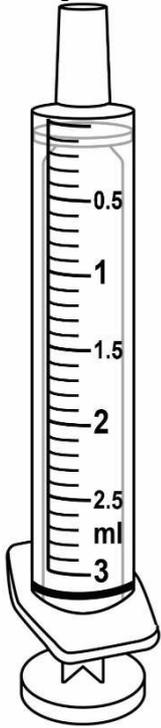
- On vous dira combien de mL il faut prendre pour chaque prise.
- Prenez le médicament deux fois par jour.
- Votre médecin commencera par vous prescrire, à vous ou à votre enfant, une faible posologie. La posologie pourra ensuite être augmentée progressivement en fonction de la façon dont le médicament 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 posologie prescrite, car cela peut provoquer des effets indésirables graves.

Prendre ce médicament

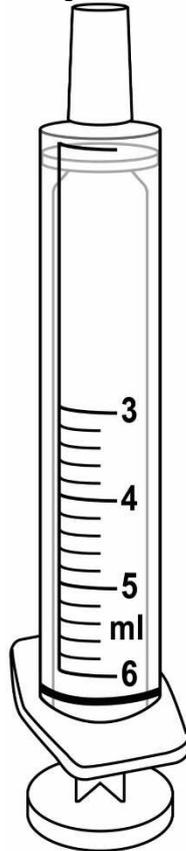
- Prenez ce médicament par voie orale.
- Prenez le médicament avec de la nourriture ou entre les repas.
- La solution buvable Fenfluramine est compatible avec un régime cétogène.
- Le médicament est un liquide. Utilisez les seringues pour administration orale fournies pour mesurer votre dose, comme expliqué 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 Fenfluramine 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 :

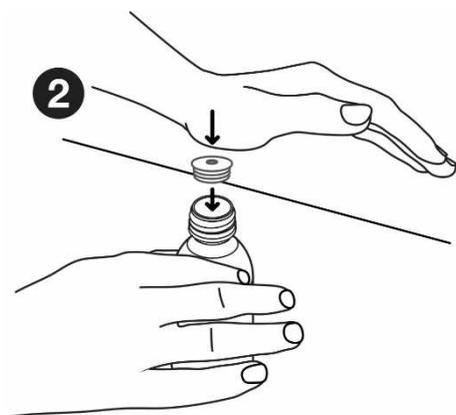
Lorsque le flacon est ouvert pour la première fois, l'adaptateur doit être inséré dans le flacon.

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.



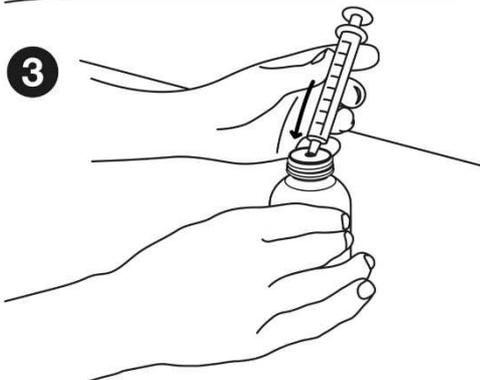
Tenez fermement le flacon.

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.



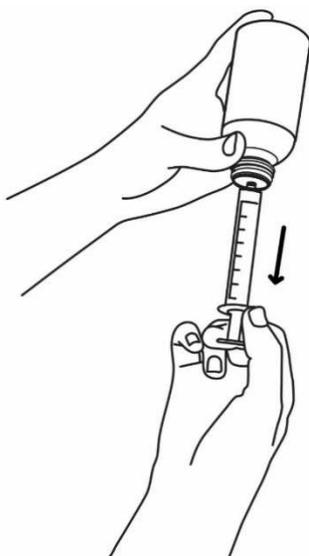
Prendre le médicament :

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.

4



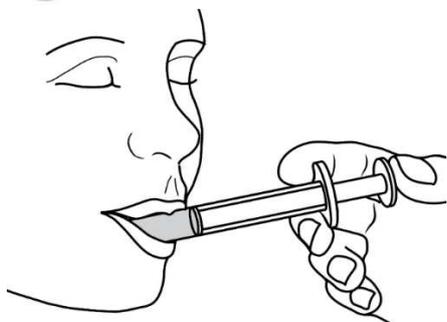
Maintenez la seringue pour administration orale et le flacon unis et retournez-les.

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.

5

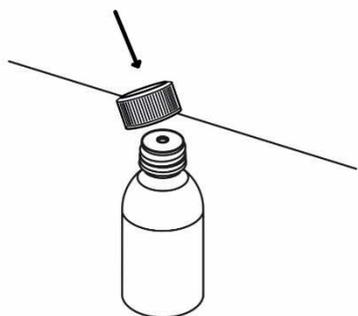


Placez l'embout de la seringue pour administration orale contre l'intérieur de la joue du patient.

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.

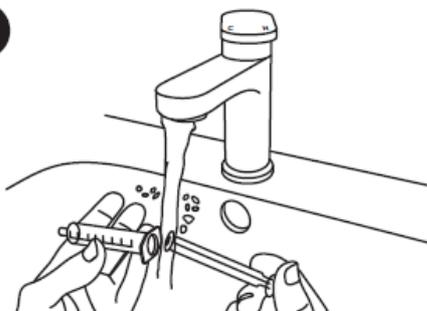
6



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

Laissez toujours l'adaptateur en place dans le flacon.

7



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 Fenfluramine 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 Fenfluramine

- 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 Fenfluramine

N'arrêtez pas de prendre Fenfluramine 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 Fenfluramine, 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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

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

- chute
- diarrhées
- vomissements
- perte de poids
- constipation
- perte d'appétit
- température élevée
- hypoglycémie
- échocardiogramme anormal
- fatigue, somnolence ou faiblesse
- infection thoracique et bronchite
- tremblement des mains, des bras ou des jambes
- crises d'épilepsie de longue durée (état de mal épileptique)

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

- irritabilité
- infection à l'oreille
- comportement anormal

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous, 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 à 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER FENFLURAMINE ?

- 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 Fenfluramine

La substance active est la fenfluramine. Chaque mL contient 2,2 mg de fenfluramine.

Les autres composants sont :

- Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique (E215)
- Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)
- Sucralose (E955)
- Hydroxyéthylcellulose (E1525)
- Phosphate monosodique (E339)
- Phosphate disodique (E339)
- Arôme cerise en poudre :
 - Acacia (E414)
 - Glucose (maïs)
 - Benzoate d'éthyle
 - Préparations aromatisantes naturelles
 - Substances aromatisantes naturelles
 - Substances aromatisantes
 - Maltodextrine (maïs)
 - Anhydride sulfureux (E220)
- Citrate de potassium (E332)
- Acide citrique monohydraté (E330)
- Eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que Fenfluramine et contenu de l'emballage extérieur

- La solution buvable Fenfluramine 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 120 mL de solution buvable, un adaptateur de flacon, deux seringues pour administration orale de 3 mL avec graduations de 0,11 mL et deux seringues pour administration orale de 6 mL avec graduations de 0,2 mL.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ZOGENIX ROI LIMITED,

TRINITY HOUSE,
CHARLESTON ROAD,
RANELAGH,
DUBLIN 6,
D06 C8X4,
IRLANDE

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

PHARMA BLUE
9 AVENUE PERCIER
75008 PARIS
FRANCE

Fabricant

ZOGENIX ROI LIMITED
TRINITY HOUSE,
CHARLESTON ROAD,
RANELAGH,
DUBLIN 6,
D06 C8X4,
IRLANDE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>