

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 392, cod (N03AX26): DCI FENFLURAMINUM

A. SINDROMUL DRAVET

I. Indicații terapeutice

Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 373 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- pacienții diagnosticați cu sindrom Dravet cu vârsta ≥ 2 ani
- pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.

2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- hipertensiune arterială pulmonară.
- în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

III. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

Fenfluraminum soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Dravet diferă în funcție de utilizarea concomitentă a stiripentolului.

Copii (copii cu vârsta de 2 ani și peste) și pacienți adulți

Tabelul 1. Recomandări de dozaj pentru sindromul Dravet

	<u>fără</u> stiripentol	<u>cu</u> stiripentol
Doza inițială – prima săptămână	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)	
Ziua 7 – a doua săptămână	0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)	Doza de întreținere 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)
Ziua 14 – titrare suplimentară, după caz*	0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)	Nu este cazul
Doza maximă recomandată	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)	17 mg (8,6 mg de două ori pe zi, adică 4,0 ml de două ori pe zi)

* La pacienții care tolerează fenfluramina și necesită o reducere suplimentară a crizelor convulsive. La pacienții care necesită o titrare mai rapidă, doza poate fi crescută la fiecare 4 zile.

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrike disponibile în comerț. Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenă.

3. Grupe speciale de pacienți

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.
- Pacienți cu insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg. Nu se recomandă utilizarea Fenfluraminum la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Copii: siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. Modalitatea de ajustare a dozelor (creștere, scădere, întrerupere)

- în asociere cu stiripentol doza de Fenfluraminum trebuie redusă, doza maximă fiind de 0.2mg/kg de două ori pe zi până la un maxim zilnic de 17 mg.
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesară la unii pacienți la care se administrează Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovoxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luată în calcul la asocierea cu alți agenți serotoninergici, dacă se suspectează sindromul serotoninergic.
- creșterea dozei trebuie luată în calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- creșterea dozei trebuie luată în considerare la asocierea cu ciproheptadina (antagonist al receptorilor serotoninergici)
- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale. **Întreruperea tratamentului** se face prin reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.
- La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală și hipertensiune arterială pulmonară

- Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze o ecocardiogramă pentru a se exclude cardiopatia valvulară sau hipertensiunea pulmonară, apoi la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.
- Odată ce tratamentul este întrerupt, indiferent de motiv, trebuie efectuată o ecocardiografie la 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum. În cazul în care tratamentul este oprit din cauza cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale, se vor efectua monitorizarea și controlul adecvate în conformitate cu ghidurile locale pentru tratamentul cardiopatiei valvulare aortice sau mitrale.
- În cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, se recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum.

2. Scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate

- Fenfluraminum poate provoca scăderea apetitului alimentar și pierderea în greutate.
- Scăderea în greutate pare corelată cu doza. Creșterea în greutate s-a reluat la majoritatea subiecților în timp în condițiile continuării tratamentului. Se va supraveghea greutatea pacientului.
- O evaluare a profilului beneficiu/risc se va efectua înainte de inițierea tratamentului cu fenfluraminum la pacienții cu antecedente de anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă.

3. Somnolență

- Fenfluraminum poate provoca somnolență. Alți depresori ai sistemului nervos central, inclusiv alcoolul, ar putea potența somnolența indusă de fenfluraminum.

4. Comportament și ideatie suicidară

- Fenfluraminum a demonstrat un risc ușor crescut de comportament și ideatie suicidară. Pacienții și îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apar semne de ideatie suicidară sau comportament suicidar.

5. Sindrom serotoninergic

- Poate apărea, mai ales în condițiile utilizării concomitente a altor agenți serotoninergici (ISRS, ISRN, antidepressive triciclice sau triptani), a unor agenți care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, sau a unor antipsihotice. Se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special la momentul inițierii tratamentului și al creșterii dozei. Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Fenfluraminum și/sau alți agenți serotoninergici.

6. Creșterea frecvenței crizelor convulsive

- Poate necesita ajustarea dozei de fenfluraminum și/sau a medicamentelor antiepileptice utilizate concomitent sau întreruperea utilizării fenfluraminum, în cazul în care profilul beneficiu/risc este negativ.

7. Ciproheptadina

- Ciproheptadina poate reduce eficacitatea fenfluraminum. În cazul în care se asociază ciproheptadina la tratamentul cu fenfluraminum, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea crizelor convulsive.

8. Glaucom

- Fenfluraminum poate provoca midriază și poate accelera instalarea glaucomului cu unghi închis. Se întrerupe tratamentul la pacienții cu o reducere acută a acuității vizuale. Se are în vedere întreruperea tratamentului în cazul apariției durerii oculare care nu poate fi atribuită altei etiologii.

9. Excipienți

- Fenfluraminum conține parahidroxibenzoat de etil sodic (E 215) și parahidroxibenzoat de metil sodic (E 219) care pot provoca reacții alergice (posibil întârziate), dioxid de sulf (E 220) care poate provoca în cazuri rare reacții de hipersensibilitate și bronhospasm. Pacienții cu sindrom de malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

VI. Monitorizarea tratamentului

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

Greutatea pacientului trebuie monitorizată, fenfluraminum putând provoca scăderea apetitului și scăderea în greutate.

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice: Scăderea frecvenței crizelor

VII. Criterii de întrerupere

1. O probabilitate mare de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicată de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi închis

VIII. Prescriptori

Medici cu specialitățile: neurologie pediatrică, neurologie adulți.

Program de Acces Controlat

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:
 1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutateii la pacienții obezi;

2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
- Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însoțite de documentul ce conține ID-ul PAC.
- Toate informațiile suplimentare sunt afișate pe site ANMDM: <https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/>

B. SINDROMUL LENNOX GASTAUT

Sindromul Lennox-Gastaut (LGS) este o formă severă de encefalopatie epileptică cu debut în copilărie (de obicei între 1–8 ani), caracterizată prin **crize epileptice multiple și rezistente la tratament**, frecvent crize tonice (mai ales în somn), atonice („drop attacks”) și absențe atipice, **aspect electroencefalografic specific**: descărcări lente tip „slow spike-and-wave” ($\approx 2\text{--}2,5$ Hz) și **întârziere în dezvoltare și afectare cognitivă progresivă**.

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Fenfluraminum este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 374 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere
 - pacienții diagnosticați cu sindrom Lennox-Gastaut cu vârsta ≥ 2 ani
 - pacienți la care s-a efectuat ecocardiograma pentru excluderea cardiopatiei valvulare sau hipertensiunii pulmonare subiacente.
2. Criterii de excludere (reprezintă contraindicații):
 - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
 - cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
 - hipertensiune arterială pulmonară.
 - în interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază

III. Tratament

Doze, mod de administrare, ajustare doze (crestere, scadere, intrerupere)

1. Doze

Fenfluraminum soluție orală 2,2 mg/ml

Dozarea fenfluraminum pentru sindromul Lennox-Gastaut:

	Doza în funcție de greutate⁺⁺	Doza zilnică maximă recomandată
Ziua 0 (Doza inițială)⁺	0,1 mg/kg administrată de două ori pe zi	26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)
Ziua 7	0,2 mg/kg de două ori pe zi	
Ziua 14^{**}	0,35 mg/kg de două ori pe zi	

^{**} Pentru pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, doza trebuie crescută după cum este tolerată la doza de întreținere recomandată (adică, Ziua 14)

⁺⁺ Pentru a calcula volumul dozei până la doza maximă recomandată se utilizează formula:

$Greutatea\ (kg) \times Doza\ \text{în funcție de greutate}\ (mg/kg) \div 2,2\ mg/ml = ml\ de\ doză\ de\ administrat\ de\ două\ ori\ pe\ zi$

2. Mod de administrare:

Fenfluraminum se administrează pe cale orală. Fenfluraminum se poate administra cu sau fără alimente. Fenfluraminum este compatibil cu sondele gastrice și nazogastrike disponibile în comerț. Fenfluraminum conține o cantitate foarte mică de carbohidrați digerabili și este compatibil cu dieta ketogenică.

3. Grupe speciale de pacienți

- Pacienți cu insuficiență renală: nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fenfluraminum pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei
- Pacienți cu insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh), doza maximă este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg.
- Copii: siguranța și eficacitatea Fenfluraminum la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite.

4. Modalitatea de ajustare a dozelor (crestere, scadere, intrerupere)

- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi necesară la unii pacienți la care se administrează Inhibitorii puternici al CYP1A2 sau CYP2D6 (ex. flovoxamina, paroxetina).
- reducerea dozei de fenfluraminum poate fi luată în calcul la asocierea cu alți agenți serotoninergici, dacă se suspectează sindromul serotoninergic.
- creșterea dozei trebuie luată în calcul la asocierea cu rifampicina (inductor puternic al CYP1A2 sau al CYP2B6)
- creșterea dozei trebuie luată în considerare la asocierea cu ciproheptadina (antagonist al receptorilor serotoninergici)

- se întrerupe administrarea în cazul în care rezultatul ecocardiogramei indică o probabilitate mare de hipertensiune arterială pulmonară, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS, sau regurgitari aortice sau mitrale patologice.
- se întrerupe tratamentul la pacienții cu o scădere acută a acuității vizuale.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Cardiopatie valvulară aortică sau mitrală.
- Hipertensiune arterială pulmonară.
- În interval de 14 zile de la administrarea de inhibitori de monoaminoxidază din cauza riscului crescut de sindrom serotoninergic.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – a se vedea cap V de la lit. A

I. Monitorizarea tratamentului

Ecocardiograma se va efectua la fiecare 6 luni pe durata primilor 2 ani de tratament, iar ulterior anual.

Greutatea pacientului trebuie monitorizată, fenfluraminum putând provoca scăderea apetitului și scăderea în greutate.

Criterii de evaluare a eficacității terapeutice: Scăderea frecvenței crizelor

VII. Criterii de întrerupere

1. O probabilitate mare de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare, indicată de ecocardiograma, așa cum este definită de ghidurile ESC și ERS recomandă oprirea tratamentului cu fenfluraminum
2. Valvulopatiile cardiace
3. Sindromul serotoninergic
4. Reducerea acută a acuității vizuale
5. Glaucom cu unghi închis

Întreruperea tratamentului se face prin reducerea treptată a dozei pentru a reduce la minimum riscul de creștere a frecvenței crizelor convulsive și de apariție a statusului epileptic.

La 3-6 luni de la ultima doză de tratament cu fenfluraminum trebuie efectuată o ecocardiografie finală.

VIII. Prescriptori

Medici cu specialitățile: neurologie pediatrică, neurologie adulți.

Program de Acces Controlat

- Fenfluraminum se prescrie și se eliberează în conformitate cu prevederile prezentului protocol, a reglementărilor legale în vigoare privind prescrierea și eliberarea medicamentelor

în sistemul de asigurări sociale de sănătate și în conformitate cu Programul de Acces Controlat (PAC), conceput pentru:

1. prevenirea utilizării off-label în managementul greutateii la pacienții obezi;
 2. asigurarea că medicii prescriptori sunt informați cu privire la necesitatea monitorizării cardiace periodice a pacienților tratați cu Fenfluraminum.
- Toți medicii prescriptori, indiferent dacă activează în ambulatoriu sau în spital, vor putea prescrie Fenfluraminum numai după obținerea ID-ului PAC prin accesarea Programului de Acces Controlat (PAC).
 - Farmaciile nu vor deține stoc de Fenfluraminum. Comenzile vor fi procesate exclusiv pe baza prescripțiilor medicale electronice care vor fi însoțite de documentul ce conține ID-ul PAC.
 - Toate informațiile suplimentare sunt afișate pe site ANMDM: <https://www.anm.ro/fintepla-fenfluramina/>.