

# Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 2,2 mg Fenfluramin (als Fenfluraminhydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Glucose (aus Mais): 0,627 mg/ml  
Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E 215): 0,23 mg/ml  
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219): 2,3 mg/ml  
Schwefeldioxid (E 220): 0,000009 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose, leicht viskose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 5.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fintepla wird angewendet bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fintepla ist von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen.

Fintepla wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla verordnet und abgegeben (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierung

**Kinder (ab einem Alter von 2 Jahren), Jugendliche und Erwachsene**

**Patienten, die kein Stiripentol einnehmen**  
Die Anfangsdosis beträgt 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag).

Nach 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag) erhöht werden.

Nach weiteren 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf maximal 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag), die empfohlene Erhaltungsdosis, erhöht werden.

Für Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden.

Die Tageshöchstdosis von 26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden.

Die Dosis in ml für die zweimal tägliche Gabe kann wie folgt ermittelt werden:

Siehe Tabelle 1

Wenn die berechnete Dosis 3,0 ml oder weniger beträgt, ist die grün bedruckte 3-ml-Spritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis mehr als 3,0 ml beträgt, ist die lilafarben bedruckte 6-ml-Spritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden.

**Patienten, die Stiripentol einnehmen**

Die Anfangsdosis beträgt 0,1 mg/kg zweimal täglich (0,2 mg/kg/Tag).

Nach 7 Tagen kann bei Patienten, die Fenfluramin vertragen und eine weitere Verringerung der Krampfanfälle benötigen, die Dosis auf 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag), die empfohlene Erhaltungsdosis, erhöht werden.

Für Patienten, die eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden.

Eine Gesamtdosis von 17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich) sollte nicht überschritten werden.

Die Dosis in ml für die zweimal tägliche Gabe kann wie folgt ermittelt werden:

Siehe Tabelle 2

Wenn die berechnete Dosis 3,0 ml oder weniger beträgt, ist die grün bedruckte 3-ml-Spritze zu verwenden.

Wenn die berechnete Dosis mehr als 3,0 ml beträgt, ist die lilafarben bedruckte 6-ml-Spritze zu verwenden.

Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden.

### Absetzen der Behandlung

Beim Absetzen der Behandlung ist die Dosis schrittweise zu verringern. Wie bei allen Antiepileptika ist ein abruptes Absetzen nach Möglichkeit zu vermeiden, um das Risiko eines vermehrten Auftretens von Krampfanfällen und eines Status epilepticus zu minimieren.

### Besondere Patientengruppen

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Es liegen keine klinischen Daten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor.

**Patienten mit Leberfunktionsstörung**

Es liegen keine klinischen Daten zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor.

Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

### Ältere Patienten

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fintepla bei älteren Patienten vor.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fintepla bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Fintepla ist zum Einnehmen.

Fintepla kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Fintepla ist mit im Handel erhältlichen Magen- und Nasensonden kompatibel (siehe Abschnitt 6.6).

Fintepla enthält eine sehr geringe Menge verdaulicher Kohlenhydrate und ist mit einer ketogenen Ernährung kompatibel.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aorten- oder Mitralklappenvitium.

Pulmonale arterielle Hypertonie.

Tabelle 1: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die **kein** Stiripentol einnehmen

| Empfohlenes Titrationsschema – ohne Stiripentol | Dosis für die zweimal tägliche Gabe (mg/kg) | Gewicht (kg) |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |  |
|---|---|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
|   |   | 10           | 15     | 20     | 25     | 30     | 35     | 40     | 45     | 50     | 55     | 60     | 65     | 70     |  |
| Anfangsdosis                                    | 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 |  |
| Tag 7   | 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 |  |
| Tag 14  | 0,35  | 1,6 ml       | 2,4 ml | 3,2 ml | 4,0 ml | 4,8 ml | 5,6 ml | 6,0 ml | 6,0 ml | 6,0 ml | 6,0 ml | 6,0 ml | 6,0 ml | 6,0 ml |  |

Tabelle 2: Dosierungstabelle mit Werten in ml für Patienten, die Stiripentol einnehmen

| Empfohlenes Titrationsschema – mit Stiripentol | Dosis für die zweimal tägliche Gabe (mg/kg) | Gewicht (kg) |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |  |
|--|---|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
|  |   | 10           | 15     | 20     | 25     | 30     | 35     | 40     | 45     | 50     | 55     | 60     | 65     | 70     |  |
| Anfangsdosis                                   | 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 |  |
| Tag 7  | 0,2   | 1,0 ml       | 1,5 ml | 2,0 ml | 2,5 ml | 3,0 ml | 3,6 ml | 4,0 ml | 4,0 ml | 4,0 ml | 4,0 ml | 4,0 ml | 4,0 ml | 4,0 ml |  |

## Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Einnahme innerhalb von 14 Tagen nach der Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms besteht.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Aorten- oder Mitralklappenvitium und pulmonale arterielle Hypertonie

Da Fälle von Herzklappenvitien gemeldet wurden, die möglicherweise durch die Anwendung von höher dosiertem Fenfluramin zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen verursacht wurden, muss die Herzfunktion mittels Echokardiografie überwacht werden. In den kontrollierten klinischen Studien zur Untersuchung von Fenfluramin für die Behandlung des Dravet-Syndroms wurden keine Herzklappenvitien beobachtet.

Vor Beginn der Behandlung muss bei Patienten eine Echokardiografie durchgeführt werden, um vor der Behandlung einen Ausgangszustand zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.3) und etwaige vorbestehende Herzklappenvitien oder pulmonale Hypertonien auszuschließen.

Die Überwachung mittels Echokardiografie sollte in den ersten 2 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen. Wenn eine Echokardiografie auf pathologische Veränderungen der Herzklappen schließen lässt, ist zu einem früheren Zeitpunkt eine Folge-Echokardiografie in Erwägung zu ziehen, um zu untersuchen, ob die Anomalie anhält. Wenn in der Echokardiografie pathologische Anomalien festgestellt werden, wird empfohlen, den Nutzen und die Risiken einer weiteren Behandlung mit Fenfluramin zusammen mit dem verordnenden Arzt, der Betreuungsperson und dem Kardiologen gegeneinander abzuwägen.

Wenn die Behandlung aufgrund eines Aorten- oder Mitralklappenvitiums abgebrochen wird, sind eine angemessene Überwachung und Nachbeobachtung gemäß den lokalen Leitlinien zur Behandlung von Aorten- oder Mitralklappenvitien durchzuführen.

Im Rahmen der früheren Anwendung von höheren Dosen zur Behandlung von Adipositas bei Erwachsenen war Fenfluramin Berichten zufolge mit pulmonaler arterieller Hypertonie assoziiert. Im Rahmen des klinischen Programms wurde zwar keine pulmonale arterielle Hypertonie beobachtet, aber aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Erkrankung reichen die Erfahrungen mit Fenfluramin aus klinischen Prüfungen nicht aus, um zu ermitteln, ob Fenfluramin das Risiko für pulmonale arterielle Hypertonie bei Patienten mit dem Dravet-Syndrom erhöht.

Wenn die Ergebnisse der Echokardiografie auf eine pulmonale arterielle Hypertonie hinweisen, ist die Echokardiografie so schnell wie möglich sowie innerhalb von 3 Monaten zu wiederholen, um diese Befunde zu bestätigen. Wenn der Echokardiografie-Befund bestätigt wird und auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie hinweist, definiert als „intermediäre Wahrscheinlichkeit“ gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) aus dem Jahr 2015, sollte

dies zu einer Nutzen-Risiko-Bewertung über die Fortsetzung der Therapie mit Fintepla seitens des verordnenden Arztes, der Betreuungsperson und des Kardiologen führen. Wenn der Befund aus der Echokardiografie nach der Bestätigung auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale arterielle Hypertonie gemäß der Definition der Leitlinien der ESC und der ERS aus dem Jahr 2015 hinweist, wird empfohlen, die Behandlung mit Fenfluramin abzubrechen.

Verminderter Appetit und Gewichtsverlust  
Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen (siehe Abschnitt 4.8). Eine additive Wirkung auf die Verminderung des Appetits kann auftreten, wenn Fenfluramin mit anderen Antiepileptika wie z. B. Stiripentol kombiniert wird. Das Ausmaß der Gewichtsabnahme scheint dosisabhängig zu sein. Die meisten Patienten nahmen bei fortgesetzter Behandlung im Laufe der Zeit wieder an Gewicht zu. Das Gewicht des Patienten ist zu überwachen. Vor Beginn der Behandlung mit Fenfluramin bei Patienten mit Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa in der Anamnese ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen.

#### Programm für den kontrollierten Zugang zu Fintepla

Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, 1) um den nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch zur Gewichtskontrolle bei adipösen Patienten zu verhindern und 2) um zu bestätigen, dass verordnende Ärzte über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Herzfunktion bei mit Fintepla behandelten Patienten informiert wurden.

#### Somnolenz

Fenfluramin kann Somnolenz verursachen.

Andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Alkohol, könnten die Wirkung von Fenfluramin bzgl. Somnolenz verstärken (siehe Abschnitte 4.5 und 4.7).

#### Suizidales Verhalten und Suizidgedanken

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika in verschiedenen Anwendungsgebieten behandelt wurden. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika, die Fenfluramin nicht umfassten, hat ein geringfügig erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt, und anhand der verfügbaren Daten ist die Möglichkeit eines erhöhten Risikos im Zusammenhang mit Fenfluramin nicht auszuschließen. Patienten und Betreuungspersonen von Patienten sind anzuweisen, medizinischen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken auftreten.

#### Serotoninsyndrom

Wie bei anderen serotonergen Wirkstoffen kann bei der Behandlung mit Fenfluramin ein Serotoninsyndrom, eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, auftreten, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung anderer serotonerger Wirkstoffe (einschließlich SSRI, SNRI, trizyklischer Antidepressiva oder Triptane), bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen, die den Metabolismus von

Serotonin beeinträchtigen (wie z. B. MAOI) oder bei gleichzeitiger Anwendung von Antipsychotika, die Auswirkungen auf die serotonergen Neurotransmittersysteme haben können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome des Serotoninsyndroms können Veränderungen des geistigen Zustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Anomalien (z. B. Hyperreflexie, Inkoordination) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) umfassen.

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Fenfluramin und anderen serotonergen Wirkstoffen, die die serotonergen Systeme beeinflussen können, klinisch gerechtfertigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen.

#### Vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen

Wie bei anderen Antiepileptika kann während der Behandlung mit Fenfluramin eine klinisch relevante Zunahme der Häufigkeit von Krampfanfällen auftreten, was eine Anpassung der Dosis von Fenfluramin und/oder gleichzeitig angewendeten Antiepileptika oder aber, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist, das Absetzen von Fenfluramin erfordern kann.

#### Cyproheptadin

Cyproheptadin ist ein starker Serotoninrezeptor-Antagonist und kann daher die Wirksamkeit von Fenfluramin reduzieren. Wenn zusätzlich zur Behandlung mit Fenfluramin Cyproheptadin angewendet wird, sind die Patienten auf eine Verschlimmerung der Krampfanfälle zu beobachten. Wenn bei einem Patienten, der Cyproheptadin angewendet, die Behandlung mit Fenfluramin eingeleitet wird, kann die Wirksamkeit von Fenfluramin reduziert sein.

#### Glaukom

Fenfluramin kann zu Mydriasis führen und ein Winkelblockglaukom herbeiführen. Bei Patienten mit einer akuten Verminderung der Sehschärfe ist die Therapie abzubrechen. Ein Therapieabbruch ist in Erwägung zu ziehen, wenn Augenschmerzen auftreten und keine andere Ursache gefunden werden kann.

#### Starke CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren kann zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma führen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Erhöhung der Dosierung von Fenfluramin ist in Erwägung zu ziehen, wenn dieses gleichzeitig mit einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor angewendet wird; die Tageshöchstdosis ist hierbei nicht zu überschreiten.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 215) und Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

# Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Es enthält außerdem Schwefeldioxid (E 220), das selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen kann.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tageshöchstdosis von 12 ml, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält Glucose. Glucose kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkstoffen erhöhen das Risiko einer verstärkten Dämpfung des Zentralnervensystems. Beispiele für solche das Zentralnervensystem dämpfenden Wirkstoffe sind andere serotonerge Wirkstoffe (einschließlich SSRI, SNRI, trizyklischer Antidepressiva oder Triptane), Wirkstoffe, die den Metabolismus von Serotonin beeinträchtigen (wie z. B. MAOI) oder Antipsychotika, die die serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflussen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Klinische Studien

#### Wirkung von Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat auf Fenfluramin im Steady-State

Im Steady-State führte in den Phase-III-Studien die gleichzeitige Anwendung von 0,2 mg/kg zweimal täglich (0,4 mg/kg/Tag) und höchstens 17 mg/Tag Fenfluramin mit einem antiepileptischen Standard-Arzneimittel-Behandlungsschema bestehend aus Stiripentol plus Clobazam und/oder Valproat, verglichen mit 0,35 mg/kg zweimal täglich (0,7 mg/kg/Tag) und höchstens 26 mg/Tag Fenfluramin ohne Stiripentol, zu einer 130%igen Zunahme der  $AUC_{0-24}$  von Fenfluramin und zu einer 60%igen Abnahme der  $AUC_{0-24}$  von Norfenfluramin (siehe Abschnitt 4.2).

#### Wirkung von Cannabidiol auf Fenfluramin im Steady-State

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit wiederholten Gaben von Cannabidiol vergrößerte, verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein, die  $AUC_{0-INF}$  von Fenfluramin um 59 % und die  $C_{max}$  um 10 % und verkleinerte die  $AUC_{0-INF}$  von Norfenfluramin um 22 % und die  $C_{max}$  um 33 %. Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit wiederholten Gaben von Cannabidiol hatte, verglichen mit der alleinigen Gabe von Cannabidiol, keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cannabidiol. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Fenfluramin gleichzeitig mit Cannabidiol angewendet wird.

### In-vitro-Studien

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren kann zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma führen.

#### Wirkung von Fenfluramin auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,7 mg/kg zusammen mit einer einzelnen Dosis einer Kombination aus Stiripentol, Clobazam und Valproinsäure hatte, verglichen mit der alleinigen Gabe der Kombination aus Stiripentol, Clobazam und Valproinsäure, weder Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Stiripentol noch auf die Pharmakokinetik von Clobazam oder seines N-Desmethyl-Metaboliten Norclobazam noch auf die Pharmakokinetik von Valproinsäure.

#### Wirkung von Fenfluramin auf CYP2D6-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Fenfluramin möglicherweise CYP2D6 hemmt. Es wurde berichtet, dass die Desipramin-Konzentrationen im Steady-State bei gleichzeitiger Anwendung von Fenfluramin etwa um das 2-Fache ansteigen. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit CYP2D6-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen erhöhen.

#### Wirkung von Fenfluramin auf CYP2B6- und CYP3A4-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Fenfluramin möglicherweise CYP2B6 sowie intestinales CYP3A4 induziert. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit CYP2B6-Substraten oder CYP3A4-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen verringern.

#### Wirkung von Fenfluramin auf MATE1-Substrate

In-vitro-Studien lassen darauf schließen, dass Norfenfluramin (Haupt- und pharmakologisch aktiver Metabolit) bei klinisch relevanten Konzentrationen möglicherweise MATE1 hemmt. Die gleichzeitige Anwendung von Fenfluramin mit MATE1-Substraten kann deren Plasmakonzentrationen erhöhen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Fenfluramin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität, bei Nichtvorliegen einer Toxizität beim Vater- oder Muttertier (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fintepla während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fenfluramin / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier

zeigten, dass Fenfluramin / Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fintepla verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fintepla zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Bis zu klinischen Dosen von 104 mg/Tag wurden keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität festgestellt. Tierexperimentelle Studien lassen jedoch darauf schließen, dass Fintepla möglicherweise Auswirkungen auf die weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fintepla hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Somnolenz und Ermüdung führen kann. Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis sie ausreichend Erfahrung haben, um abzuwägen, ob das Arzneimittel negative Auswirkungen auf ihre Fähigkeiten hat (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind verminderter Appetit (44,2 %), Diarrhö (30,8 %), Fieber (25,6 %), Ermüdung (25,6 %), Infektion der oberen Atemwege (20,5 %), Lethargie (17,5 %), Somnolenz (15,4 %) und Bronchitis (11,6 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Fenfluramin in placebokontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) oder häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) definiert.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Langzeitsicherheit

Fenfluramin wurde von 330 Patienten bis zu 3 Jahre lang in einer offenen Studie angewendet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren verminderter Appetit (18,8 %), anomales Echokardiogramm (minimale Regurgitation) (8,2 %), verringertes Gewicht (6,1 %) und anomales Verhalten (5,2 %).

#### Verminderter Appetit und Gewichtsverlust

Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen. In den kontrollierten Studien bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom hatten 34,4 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten verminderten Appetit, verglichen mit 8,3 % der Patienten unter Placebo, und



# Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

**Tabelle 3: Nebenwirkungen**

| MedDRA-Systemorganklasse   | Sehr häufig  | Häufig                            |
|--|--|-----------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | Bronchitis<br>Infektionen der oberen Atemwege  | Ohrinfektion                      |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | Verminderter Appetit   |                                   |
| Psychiatrische Erkrankungen  |  | Anomales Verhalten<br>Reizbarkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | Lethargie<br>Somnolenz<br>Status epilepticus<br>Tremor   |                                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | Obstipation<br>Diarrhö<br>Erbrechen  |                                   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | Fieber<br>Ermüdung   |                                   |
| Untersuchungen   | Verringerte Glucose im Blut<br>Anomales Echokardiogramm (minimale Regurgitation)<br>Verringertes Gewicht |                                   |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Sturz  |                                   |

ca. 18,9 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten hatten eine Gewichtsabnahme von  $\geq 7\%$  gegenüber ihrem Ausgangsgewicht, verglichen mit 2,4 % der Patienten unter Placebo. Das Ausmaß der Appetitverminderung und der Gewichtsabnahme schien dosisabhängig zu sein. Die meisten Patienten nahmen bei fortgesetzter Behandlung mit Fenfluramin im Laufe der Zeit wieder an Gewicht zu.

### Status epilepticus

In den klinischen Studien der Phase III betrug die beobachtete Häufigkeit von Status epilepticus 2,4 % in der Placebo-Gruppe und 6,6 % in der Fenfluramin-Gruppe. Es gab keine Studienabbrüche aufgrund eines Status epilepticus.

### Echokardiografische Sicherheitsuntersuchungen zur valvulären Regurgitation

Das mögliche Auftreten eines Herzklappenventriums wurde in den placebokontrollierten und offenen Anschlussstudien bis zu 3 Jahre lang untersucht.

Bei keinem Patienten trat in den doppelblinden Studien oder während der offenen Anschlussstudien mit einer Behandlung von bis zu 3 Jahren Dauer eine Herzklappenventrium auf. Eine minimale Mitralklappenregurgitation wurde bei 17,9 % der Patienten in der Gruppe mit 0,2 mg/kg/Tag ( $n = 7/39$ ), 22,5 % der Patienten in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag ( $n = 9/40$ ), 20,9 % der Patienten in der Gruppe mit 0,4 mg/kg/Tag ( $n = 9/43$ ) und 9,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe ( $n = 8/84$ ) berichtet. Eine leichte Mitralklappenregurgitation wurde bei 2,3 % der Patienten in der Gruppe mit 0,4 mg/kg/Tag ( $n = 1/43$ ) berichtet. Eine minimale Aortenklappenregurgitation wurde bei 7,9 % der Patienten in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag ( $n = 3/40$ ) berichtet. Jedoch werden sowohl eine minimale als auch eine leichte Mitralklappenregurgitation sowie eine minimale Aortenklappenregurgitation von den Leitlinien der ESC und der ERS aus dem

Jahr 2015 allesamt als nicht pathologische Befunde definiert. Alle berichteten Fälle waren vorübergehender Natur.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurde nur eine begrenzte Menge von Daten zu den klinischen Wirkungen und der Behandlung einer Überdosierung von Fenfluramin gemeldet. Agitiertheit, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Hitzewallungen, Tremor (oder Zittern), Fieber, Schwitzen, Bauchschmerzen, Hyperventilation und erweiterte, nicht reagierende Pupillen wurden bei Dosen berichtet, die deutlich höher waren als jene, die im Programm zur klinischen Prüfung angewendet wurden.

Berichten zufolge sollte die Behandlung einer Intoxikation mit Fenfluramin eine Magenspülung einschließen. Die Vitalfunktionen sind engmaschig zu überwachen, und bei Krämpfen, Arrhythmien oder Atemschwierigkeiten ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika; ATC-Code: N03AX26.

### Wirkmechanismus

Fenfluramin ist eine Serotonin freisetzende Substanz und stimuliert dadurch mehrere 5-HT-Rezeptor-Subtypen durch die Freisetzung von Serotonin. Fenfluramin kann Krampfanfälle reduzieren, indem es als Agonist an bestimmten Serotoninrezeptoren im Gehirn, einschließlich der Rezeptoren 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, und 5-HT<sub>2C</sub>, sowie am Sigma-1-Rezeptor wirkt. Der genaue Wirkmechanismus von Fenfluramin beim Dravet-Syndrom ist nicht bekannt.

### Klinische Wirksamkeit

#### Kinder und junge Erwachsene

Die Wirksamkeit von Fenfluramin bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studien untersucht.

Studie 1 ( $N = 119$ ) war eine 3-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die aus einer 6-wöchigen Baseline-Phase gefolgt von einer 2-wöchigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase bestand, sodass die Behandlung insgesamt 14 Wochen dauerte. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu einer von zwei Dosen Fenfluramin (0,7 mg/kg/Tag oder 0,2 mg/kg/Tag, höchstens 26 mg/Tag) oder zu Placebo randomisiert. Das mittlere (Standardabweichung) Alter der in Studie 1 aufgenommenen Patienten betrug 9,0 (4,7) Jahre, mit einer Spanne von 2 bis 18 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war  $\geq 6$  Jahre alt (73,9 %), und die Minderheit  $< 6$  Jahre (26,1 %); die Mehrheit war männlich (53,8 %) und weißer Abstammung (82,4 %). Alle aufgenommenen Patienten hatten eine unzureichende Kontrolle ihrer Erkrankung unter mindestens einem Antiepileptikum, mit oder ohne Stimulation des Nervus vagus und/oder ketogene Ernährung. Die Patienten nahmen bei Aufnahme in die Studie zwischen einem und fünf Antiepileptika ein. Die am häufigsten gleichzeitig angewendeten Antiepileptika (insgesamt  $\geq 25\%$ ) waren Valproat (59,6 %), Clobazam (58,8 %) und Topiramate (25,2 %). Bei Studienbeginn von Studie 1 betrug die mediane Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage 34,0 in der Placebo-Gruppe, 17,5 in der mit Fenfluramin 0,2 mg/kg/Tag behandelten Gruppe bzw. 21,2 in der mit Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag behandelten Gruppe.

Studie 2 (zuvor als „1504“ bezeichnet) ( $N = 87$ ) war eine 2-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, die aus einer 6-wöchigen Baseline-Phase gefolgt von einer 3-wöchigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase bestand, sodass die Behandlung insgesamt 15 Wochen dauerte. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag (maximal 17 mg/Tag) oder Placebo zusätzlich zu ihrem stabilen, im Rahmen der Standardbehandlung angewendeten Behandlungsschema bestehend aus Stiripentol (plus Clobazam und/oder Valproat) und möglicherweise anderen Antiepileptika randomisiert. Das mittlere (Standardabweichung) Alter der in Studie 2 aufgenommenen Patienten betrug 9,1 (4,80) Jahre, mit einer

# Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Spanne von 2 bis 19 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war  $\geq 6$  Jahre alt (72,4 %), und die Minderheit  $< 6$  Jahre (27,6 %); die Mehrheit war männlich (57,5 %) und, wo berichtet, kaukasischer Abstammung (59,8 %). Alle aufgenommenen Patienten hatten eine unzureichende Kontrolle ihrer Erkrankung unter mindestens einem Antiepileptikum (einschließlich Stiripentol), mit oder ohne Stimulation des Nervus vagus und/oder ketogene Ernährung. Die mediane Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle pro 28 Tage betrug bei Studienbeginn 10,7 in der Placebo-Gruppe bzw. 14,3 in der mit Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag behandelten Gruppe.

Siehe Tabelle 4

### Erwachsene

Die Population mit Dravet-Syndrom in Studie 1 und Studie 2 bestand überwiegend aus pädiatrischen Patienten und nur 7 erwachsenen Patienten, die 18 bis 19 Jahre alt waren (3,4 %); daher wurden nur in begrenztem Umfang Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in der erwachsenen Population mit Dravet-Syndrom gewonnen.

### Im Rahmen der offenen Anschlussstudie gewonnene Daten

Patienten, die an Studie 1 und Studie 2 teilnahmen, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Anschlussstudie teilzunehmen. Das primäre Ziel der offenen Studie war die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Fen-

fluramin bei Dosen von 0,2 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag, wobei eine Titration der Fenfluramin-Dosis vorgenommen werden konnte, um die Behandlung zu optimieren. Es wurden Daten für 330 Patienten gemeldet, die an der offenen Studie teilnahmen und bis zu 3 Jahre lang Fenfluramin erhielten (medianer Behandlungszeitraum: 631 Tage; Spanne: 7–1086). Insgesamt 23 % der Patienten brachen die Studienteilnahme während der Phase der offenen Anschlussstudie ab, darunter 15 % aufgrund mangelnder Wirksamkeit und 1 % aufgrund unerwünschter Ereignisse.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fintepla eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zum Dravet-Syndrom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Fenfluramin und Norfenfluramin wurde bei gesunden Probanden und pädiatrischen Patienten mit dem Dravet-Syndrom untersucht.

### Resorption

Für Fenfluramin ist die  $C_{max}$  bei gesunden Probanden ca. 3 Stunden nach einer einzelnen oralen Dosis erreicht und beträgt 28,6 ng/ml nach einer Dosis von 0,35 mg/kg Fenfluramin und sie beträgt 59,3 ng/ml nach einer Dosis von 0,7 mg/kg Fenfluramin. Die  $AUC_{inf}$  beträgt 673 ng  $\times$  h/ml bzw. 1660 ng  $\times$  h/ml nach einer Dosis von 0,35 mg/kg bzw. 0,7 mg/kg. Für Norfenfluramin ist die  $C_{max}$  bei gesunden Probanden ca. 12 Stunden nach einer einzelnen oralen Dosis erreicht und beträgt 11,7 ng/ml bzw. 16,1 ng/ml nach einer Dosis von 0,354 mg/kg bzw. 0,78 mg/kg. Die  $AUC_{inf}$  beträgt 798 ng  $\times$  h/ml bzw. ca. 800 ng  $\times$  h/ml nach einer Dosis von 0,35 mg/kg bzw. 0,7 mg/kg.  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von Fenfluramin scheinen bei gesunden Probanden über den Dosisbereich von 0,35 mg/kg bis 0,7 mg/kg dosisproportional anzusteigen.  $C_{max}$  und  $AUC_{inf}$  von Norfenfluramin steigen bei gesunden Probanden über den Dosisbereich von 0,35 mg/kg bis 0,7 mg/kg weniger als dosisproportional an. Bei der Dosis von 0,7 mg/kg war im Vergleich zur Dosis von 0,35 mg/kg eine 0,5-fache Zunahme der  $AUC_{inf}$  zu verzeichnen. Bei der Dosis von 0,7 mg/kg war im Vergleich zur Dosis von 0,35 mg/kg ein 0,7-facher Anstieg der  $C_{max}$  zu verzeichnen.

Bei pädiatrischen Patienten beträgt die Exposition im Steady-State ( $AUC_{0-24}$ ) nach

**Tabelle 4: Studie 1 und Studie 2 (zuvor als „1504“ bezeichnet): Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt und zu ausgewählten sekundären Wirksamkeitsendpunkten**

|  |  | Studie 1             |                                  |                                  | Studie 2                 |   |
|--|--|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|---|
|  |  | Placebo              | Fenfluramin<br>0,2 mg/kg/<br>Tag | Fenfluramin<br>0,7 mg/kg/<br>Tag | Placebo +<br>Stiripentol | Fenfluramin<br>0,4 mg/kg/Tag<br>+ Stiripentol |
| <b>Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle</b>          | N  | 39                   | 39                               | 40                               | 44                       | 43  |
|  | Baseline. Median (min., max.)  | 34,0<br>(3,3, 147,3) | 17,5<br>(4,8, 623,5)             | 21,2<br>(4,9, 127,0)             | 10,7<br>(2,7, 162,7)     | 14,3<br>(2,7, 213,3)                          |
| <b>Erhaltungsphase</b>                               | N  | 39                   | 39                               | 40                               | 44                       | 42  |
|  | Am Ende der Erhaltungsphase. Median (min., max.)   | 25,7<br>(3,6, 204,7) | 17,1<br>(0,0, 194,3)             | 4,9<br>(0, 105,5)                | 11,4<br>(0,7, 169,3)     | 3,9<br>(0,0, 518,0)                           |
|  | Reduzierung der mittleren monatlichen Baseline-adjustierten Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Placebo                 | -                    | 36,7 %<br>( $p = 0,016$ )        | 67,3 %<br>( $p < 0,001$ )        | -                        | 54,9 %<br>( $p < 0,001$ )                     |
| <b>% Reduzierung der konvulsiven Krampfanfälle</b>   | Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um $\geq 50$ % – Veränderung gegenüber Baseline | 4 (10,3 %)           | 17 (43,6 %)                      | 29 (72,5 %)                      | 4 (9,1 %)                | 23 (54,8 %)                                   |
|  | Effektstärke <sup>1</sup><br>Relatives Risiko  |                      | ES = 33,3 %<br>RR: 4,25          | ES = 62,2 %<br>RR: 7,07          |                          | ES = 45,7<br>RR: 6,02                         |
|  | Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um $\geq 75$ % – Veränderung gegenüber Baseline | 2 (5,1 %)            | 10 (25,6 %)                      | 21 (52,5 %)                      | 2 (4,5 %)                | 17 (40,5 %)                                   |
|  | Effektstärke <sup>1</sup><br>Relatives Risiko  |                      | ES = 20,5 %<br>RR: 5,00          | ES = 47,4 %<br>RR: 10,24         |                          | ES = 36,0 %<br>RR: 8,90                       |
|  | Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um 100 % – Veränderung gegenüber Baseline       | 0 (0 %)              | 6 (15,4 %)                       | 6 (15,0 %)                       | 0 (0 %)                  | 2 (4,8 %)                                     |
|  | Effektstärke <sup>1</sup>  |                      | ES = 15,4 %                      | ES = 15,0 %                      |                          | ES = 4,8 %                                    |
| <b>Längster Zeitraum ohne Krampfanfälle (Median)</b> |  | 9,5 Tage             | 15,0 Tage<br>( $p = 0,035$ )     | 25,0 Tage<br>( $p < 0,001$ )     | 13,0 Tage                | 22,0 Tage<br>( $p = 0,004$ )                  |
| <b>Titration- und Erhaltungsphase</b>                |  |                      |                                  |                                  |                          |   |

<sup>1</sup> Effektstärke (ES), Risikodifferenz berechnet als Wirkstoff – Placebo-Verhältnis; RR: Relatives Risiko

## Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

einer Fenfluramin-Dosierung von 0,2 mg/kg/Tag bei zweimal täglicher Gabe 371 ng\*h/ml für Fenfluramin und 222 ng\*h/ml für Norfenfluramin. Bei pädiatrischen Patienten beträgt die  $AUC_{0-24}$  im Steady-State nach einer Fenfluramin-Dosierung von 0,7 mg/kg/Tag bei zweimal täglicher Gabe mit einer Höchstdosis von 26 mg/Tag 1400 ng\*h/ml für Fenfluramin und 869 ng\*h/ml für Norfenfluramin nach einer Dosis von 0,7 mg/kg/Tag bei zweimal täglicher Gabe. Die  $C_{max,ss}$  betrug 68,6 ng/ml für Fenfluramin und 37,8 ng/ml für Norfenfluramin. Wenn gleichzeitig Stiripentol gegeben wird, beträgt die  $AUC_{0-24}$  im Steady-State nach einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag bei zweimal täglicher Gabe 1030 ng\*h/ml für Fenfluramin und 139 ng\*h/ml für Norfenfluramin; nach einer Dosis von 0,35 mg/kg/Tag bei zweimal täglicher Gabe beträgt die  $AUC_{0-24}$  im Steady-State 3240 ng\*h/ml für Fenfluramin und 364 ng\*h/ml für Norfenfluramin.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Fenfluramin beträgt ca. 75–83 %. Die Einnahme von Nahrung hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Fenfluramin oder Norfenfluramin.

Die Plasmahalbwertszeit von Fenfluramin und Norfenfluramin lässt darauf schließen, dass ca. 94 % des Steady-State für Fenfluramin innerhalb von ca. 4 Tagen und für Norfenfluramin innerhalb von ca. 5 Tagen (4 Halbwertszeiten) erreicht wären. Bei gesunden Probanden beträgt das Akkumulationsverhältnis für die  $C_{max}$  3,7 für Fenfluramin und 6,4 für Norfenfluramin, und das Akkumulationsverhältnis für die  $AUC_{0-24}$  beträgt 2,6 für Fenfluramin und 3,7 für Norfenfluramin.

### Verteilung

Fenfluramin ist *in vitro* zu 50 % an humane Plasmaproteine gebunden, und die Bindung ist von der Fenfluramin-Konzentration unabhängig. Nach oraler Anwendung bei gesunden Probanden beträgt der geometrische Mittelwert (VK%) des Verteilungsvolumens ( $V_z/F$ ) von Fenfluramin 11,9 l/kg (16,5 %).

### Biotransformation

Über 75 % des Fenfluramins wird vor der Elimination zu Norfenfluramin metabolisiert, und zwar primär durch CYP1A2, CYP2B6 und CYP2D6. Anschließend wird Norfenfluramin zu inaktiven Metaboliten desaminiert und oxidiert. Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang diese inaktiven Metaboliten im Plasma und Urin vorhanden sind. Es ist nicht bekannt, ob andere Enzyme als CYPs (z. B. UGTs) am Metabolismus von Norfenfluramin beteiligt sind, aber Daten aus der Literatur lassen darauf schließen, dass Norfenfluramin in erheblichem Maße glucuronidiert werden könnte.

### Transporter

Fenfluramin und Norfenfluramin waren *in vitro* keine Substrate von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP1A2, OATP2B1, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 und MATE2-K.

### Elimination

Der Großteil einer oral angewendeten Fenfluramin-Dosis (> 90 %) wird im Urin hauptsächlich als Metabolit ausgeschieden; we-

niger als 5 % finden sich in den Fäzes wieder. Nach oraler Anwendung von Fenfluramin bei gesunden Probanden beträgt der geometrische Mittelwert (VK%) der Clearance (CL/F) von Fenfluramin 6,9 l/h (29 %), und die Halbwertszeit beträgt 20 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Norfenfluramin beträgt ca. 30 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### Genetische Polymorphismen

Es wurden keine Auswirkungen der Genotypen von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 auf die PK von Fenfluramin oder Norfenfluramin beobachtet.

#### Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination ist der wichtigste Eliminationsweg von Fenfluramin-haltigen Arzneimitteln, wobei mehr als 90 % der angewendeten Dosis als Ausgangsstoff oder Metaboliten über den Urin eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten für den Menschen zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die PK von Fenfluramin und Norfenfluramin vor.

#### Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Fenfluramin bei Erwachsenen oder Kindern gefunden. Im Hinblick auf die Stoffwechselung von Fenfluramin in der Leber können die Arzneimittelkonzentrationen im Plasma bei Patienten mit signifikanter Leberfunktionsstörung beeinflusst sein. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung waren von den klinischen Studien der Phase III ausgeschlossen.

#### Körpergewicht

Die Arzneimittelclearance und die pharmakokinetische Exposition von bzw. gegenüber Fenfluramin und Norfenfluramin sind über eine breite BMI-Spanne (12,3 kg/m<sup>2</sup> bis 35 kg/m<sup>2</sup>) hinweg gleichbleibend.

#### Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Fenfluramin und Norfenfluramin war bei männlichen und weiblichen Patienten gleich.

#### Ethnie

Die Bewertung war durch den kleinen Stichprobenumfang nichtweißer Patienten so weit eingeschränkt, dass keine Schlussfolgerung zu den Auswirkungen der Ethnie auf die Pharmakokinetik gezogen werden kann. Die genetischen Polymorphismen der Enzyme, die Fenfluramin metabolisieren, sind zwischen den verschiedenen Ethnien ähnlich und unterscheiden sich nur in ihrer Häufigkeit. Daher ist zu erwarten, dass die Expositionsspanne ähnlich ist, wenngleich die mittlere Exposition je nach Ethnie leicht variieren kann.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Erkenntnisse zur potenziellen Langzeittoxizität, einschließlich eines etwaigen karzinogenen Potenzials, sind jedoch nach wie vor begrenzt.

In einer Laktationsstudie wurde Ratten oral radioaktiv markiertes Dexfenfluramin mit einer Dosis von 1,2 mg/kg gegeben, und über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Dosisgabe wurden Plasma- und Milchproben gesammelt. 2 Stunden nach der Gabe wurden sowohl Dexfenfluramin als auch Nordexfenfluramin in der Milch nachgewiesen, und die Konzentrationen nahmen über einen Zeitraum von 24 Stunden ab. Nach 24 Stunden wurde in der Milch kein Dexfenfluramin nachgewiesen. Nordexfenfluramin war nach 24 Stunden in geringen Mengen vorhanden. Das Verhältnis der Radioaktivität zwischen Milch und Plasma (Milch:Plasma) betrug nach 2 Stunden  $9 \pm 2$  und nach 24 Stunden  $5 \pm 1$ . Basierend auf einem Körpergewichtsvergleich ist die humanäquivalente Dosis (0,2 mg/kg Dexfenfluramin) geringer als die für den Menschen empfohlene Fintepla-Höchstdosis.

### Reproduktion und Entwicklung

Die Gabe von Fenfluramin an trächtige Ratten und Kaninchen hat Hinweise auf eine Entwicklungstoxizität bei Dosen ergeben, die mit einer Toxizität beim Muttertier assoziiert waren.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurden bei der hohen Dosis im Zusammenhang mit einer Toxizität beim Muttertier eine Verringerung des fötalen Körpergewichts und ein Anstieg der Inzidenz externer und skelettaler Fehlbildungen beobachtet. Die Dosis, bei der bei den Föten keine Anomalien festgestellt wurden, war mit Plasmaexpositionen (AUC) assoziiert, die dem Fünffachen der humanen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Fintepla-Höchstdosis entsprachen.

Die Wirkungen von Fenfluramin in einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen umfassten einen Anstieg der Resorptionen, der zu vermehrten Abgängen nach der Einnistung führte; dies trat bei allen Dosen als Folge einer durch Fenfluramin induzierten Toxizität beim Muttertier (Körpergewichtsabnahme und verringerte Nahrungsaufnahme) auf. Als zusätzliche klinische Anzeichen wurden erweiterte Pupillen, eine erhöhte Atemfrequenz und Zittern beobachtet. Bei keiner Dosis traten durch Fenfluramin bedingte externe, viszerale oder skelettale Fehlbildungen oder Variationen auf. Die niedrige Dosis, die sowohl zu Toxizität beim Muttertier als auch zum Abgang nach der Einnistung führte, war mit Plasmaexpositionen (AUC) assoziiert, die geringer waren als die humane Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Fintepla-Höchstdosis.

Bei trächtigen Ratten und Kaninchen waren Fenfluramin und Norfenfluramin plazentagängig. Die Plasmaexpositionen bei Rattenföten waren höher als bei den Muttertieren, während die Plasmaexpositionen bei Kaninchen zwischen Muttertieren und Föten vergleichbar waren; allerdings sind die Wirkungen bei menschlichen Föten nicht bekannt.

In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten war eine Toxizität beim Muttertier bei der hohen Dosis mit einem Anstieg der Totgeburten assoziiert. Bei Plasmaexpositionen (AUC), die dem Fünffachen der humanen Exposition bei der für den Menschen emp-



# Fintepla 2,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen

fohlenen Fintepla-Höchstdosis entsprachen, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die F<sub>0</sub> und F<sub>1</sub>-Generationen gemeldet. Bei den Nachkommen der ersten Generation wurden keine Wirkungen auf die allgemeine Reproduktionsfunktion festgestellt.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryoentwicklung an Ratten wurde keine Wirkung auf die männliche Fertilität *in vivo* festgestellt. Bei Weibchen wurde bei maternaltoxischen Dosen eine Reduzierung des Fertilitätsindex (definiert als der Anteil der Paarungen, die zu Trächtigkeit führten) beobachtet, der mit weniger Gelbkörper, deutlich weniger Implantationsstellen und einem höheren Prozentsatz an prä- und post-Implantationsverlusten korrelierte. Die Reduzierung des Fertilitätsindex trat bei für das Muttertier toxischen Dosen auf. Die niedrige Dosis, bei der keine Auswirkungen auf den Fertilitätsindex festgestellt wurden, korrelierte mit Plasmaexpositionen (AUC), die etwa äquivalent waren mit den humanen Dosen bei der für den Menschen empfohlenen Fintepla-Höchstdosis.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E 215)  
 Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219)  
 Sucralose (E 955)  
 Hyetellose (E 1525), enthält  
 Natriumdihydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O (E 339)  
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O (E 339)  
 Kirscharoma, Pulver, enthält:  
 Arabisches Gummi (E 414)  
 Glucose (aus Mais)  
 Ethylbenzoat  
 Natürliche Aromazubereitungen  
 Natürliche Aromastoffe  
 Aromastoffe  
 Maltodextrin (aus Mais)  
 Schwefeldioxid (E 220)  
 Kaliumcitrat (E 332)  
 Citronensäure-Monohydrat (E 330)  
 Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

#### Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch

Dieses Arzneimittel nach Anbruch der Flasche nicht länger als 3 Monate verwenden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fintepla ist erhältlich in einer weißen Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten, manipulationssicheren Verschluss, verpackt in einem Umkarton, mit einem in die Flasche drückbaren Adapter aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen (PP)/HDPE.

Zum Einnehmen der verordneten Dosis ist die in der Packung enthaltene Applikationsspritze für Zubereitungen zu verwenden.

#### Packungsgrößen:

Flasche mit 60 ml Lösung zum Einnehmen, ein Flaschenadapter, zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Skalierungen und zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,2-ml-Skalierungen.

Flasche mit 120 ml Lösung zum Einnehmen, ein Flaschenadapter, zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Skalierungen und zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,2-ml-Skalierungen.

Flasche mit 250 ml Lösung zum Einnehmen, ein Flaschenadapter, zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Skalierungen und zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,2-ml-Skalierungen.

Flasche mit 360 ml Lösung zum Einnehmen, ein Flaschenadapter, zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,1-ml-Skalierungen und zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit 0,2-ml-Skalierungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### Einsetzen des Flaschenadapters:

Beim ersten Öffnen der Flasche muss der Flaschenadapter in die Flasche gedrückt werden.

Hände waschen und abtrocknen.

Die Verpackung des Flaschenadapters entfernen.

Die Flasche auf eine flache, feste Oberfläche stellen.

Flasche öffnen.

Flasche gut festhalten.

Den Flaschenadapter an der offenen Oberseite der Flasche ausrichten.

Den Flaschenadapter mit der Handfläche in die Flasche drücken.

Der Flaschenadapter sollte mit der Oberkante der Flasche bündig abschließen.

Der Flaschenadapter verbleibt in der Flasche. Der Flaschenverschluss kann bei eingesetztem Flaschenadapter auf die Flasche geschraubt werden.

#### Reinigen der Applikationsspritze:

Kolben aus der Spritze nehmen, um jedes Teil zu spülen.

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nach jeder Verwendung mit sauberem Wasser abspülen und trocknen lassen.

Das Innere der Spritze und den Kolben abspülen.

Die Spritze und der Kolben können in einem Geschirrspüler gereinigt werden.

Zur Reinigung der Applikationsspritze kann mehrmals mithilfe des Kolbens sauberes Wasser in die Applikationsspritze aufgezogen und wieder hinausgedrückt werden.

Die Applikationsspritze und der Kolben müssen vor der nächsten Verwendung vollständig trocken sein.

#### Magen- und Nasensonden

Fintepla Lösung zum Einnehmen ist mit den meisten Magen- und Nasensonden für die enterale Ernährung kompatibel.

Füllen Sie zum Spülen der Magen- oder Nasensonde die zur Dosisgabe verwendete Applikationsspritze mit Wasser und spülen Sie damit die Sonde. Wiederholen Sie diesen Schritt 3-mal.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Zogenix ROI Limited,  
 Trinity House,  
 Charleston Road,  
 Ranelagh,  
 Dublin 6,  
 D06 C8X4  
 Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 18. Dezember 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt