Fachinformation

▼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 2,5 mg 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 und dem Lennox-Gastaut-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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für das Dravet-Syndrom (DS) und das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)

	ohne gleichzeitige Anwendung von Stiripentol*		**mit gleichzeitiger Anwendung von** Stiripentol (nur Patienten mit DS)	
	Gewichtsbasierte Dosierung ++	**Empfohlene Tageshöchstdosis**	**Gewichtsbasierte Dosierung** ++	**Empfohlene Tageshöchstdosis**
Tag 0 (Anfangsdosis)+	0,1 mg/kg zweimal täglich	26 mg (13 mg zweimal täglich, d. h. 6,0 ml zweimal täglich)	0,1 mg/kg zweimal täglich	17 mg (8,6 mg zweimal täglich, d. h. 4,0 ml zweimal täglich)
Tag 7	0,2 mg/kg zweimal täglich		Erhaltungsdosis 0,2 mg/kg zweimal täglich	
Tag 14**	0,35 mg/kg zweimal täglich		Nicht zutreffend	

* Bei Patienten, die nicht gleichzeitig Stiripentol anwenden und eine schnellere Titration benötigen, kann die Dosis alle 4 Tage erhöht werden.
+Bei Patienten mit Dravet-Syndrom kann die Dosierung bei Bedarf basierend auf dem klinischen Ansprechen auf die empfohlene Höchstdosis erhöht werden.
**Bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom sollte die Dosierung je nach Verträglichkeit auf die empfohlene Erhaltungsdosis erhöht werden (d. h. Tag 14).

++Das Dosisvolumen bis zur empfohlenen Höchstdosis ist gemäß folgender Formel zu berechnen:

Gewicht (kg) x gewichtsbasierte Dosierung (mg/kg) ÷ 2,2 mg/ml = Dosis in ml, **zweimal täglich** einzunehmen

Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden.

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 nachfolgende Tabelle darf nur zur Überprüfung des berechneten Dosisvolumens verwendet werden. Tabelle 2 **ersetzt nicht** die Berechnung des spezifischen Dosisvolumens.

Tabelle 2: Dosisvolumen (Bereich) in ml zur Überprüfung der Berechnung

	Dosierung ohne gleichzeitige Anwendung von STP*			**Dosierung mit gleichzeitiger Anwendung von STP****	
Gewichts-bereich	**Anfangsdosis**	**Tag 7-13**	**ab Tag 14**	**Anfangs-dosis**	**ab Tag 7**
	0,1 mg/kg zweimal täglich	0,2 mg/kg zweimal täglich	0,35 mg/kg zweimal täglich	0,1 mg/kg zweimal täglich	0,2 mg/kg zweimal täglich
3-5 kg	0,2-0,3 ml	0,3-0,5 ml	0,5-0,8 ml	0,2-0,3 ml	0,3-0,5 ml
5-7 kg	0,3-0,4 ml	0,5-0,7 ml	0,8-1,2 ml	0,3-0,4 ml	0,5-0,7 ml
7-10 kg	0,4-0,5 ml	0,7-1 ml	1,2-1,6 ml	0,4-0,5 ml	0,7-1 ml

10-15 kg	0,5-0,7 ml	1-1,4 ml	1,6-2,4 ml	0,5-0,7 ml	1-1,4 ml
15-20 kg	0,7-1 ml	1,4-1,9 ml	2,4-3,2 ml	0,7-1 ml	1,4-1,9 ml
20-30 kg	1-1,4 ml	1,9-2,8 ml	3,2-4,8 ml	1-1,4 ml	1,9-2,8 ml
30-38 kg	1,4-1,8 ml	2,8-3,5 ml	4,8-6 ml (Höchstdosis)	1,4-1,8 ml	2,8-3,5 ml
38-43 kg	1,8-2 ml	3,5-4 ml	6 ml (Höchstdosis)	1,8-2 ml	3,5-4 ml (Höchstdosis)
43-55 kg	2-2,5 ml	4-5 ml	6 ml (Höchstdosis)	2-2,5 ml	4 ml (Höchstdosis)
55-65 kg	2,5-3 ml	5-6 ml (Höchstdosis)	6 ml (Höchstdosis)	2,5-3 ml	4 ml (Höchstdosis)
65-86 kg	3-4 ml	6 ml (Höchstdosis)	6 ml (Höchstdosis)	3-4 ml (Höchstdosis)	4 ml (Höchstdosis)
86-130 kg	4-6 ml (Höchstdosis)	6 ml (Höchstdosis)	6 ml (Höchstdosis)	4 ml (Höchstdosis)	4 ml (Höchstdosis)

*Ohne gleichzeitige Anwendung von STP: Die Höchstdosis von 13 mg zweimal täglich entspricht 6 ml zweimal täglich.
**Mit gleichzeitiger Anwendung von STP: Die Höchstdosis von 8,6 mg zweimal täglich entspricht 4 ml zweimal täglich.

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. Etwa 3–6 Monate nach der letzten Dosis der Fenfluramin-Behandlung muss eine abschließende Echokardiografie durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Generell wird keine Dosisanpassung empfohlen, wenn Fintepla Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, aber es kann eine langsamere Titration in Betracht gezogen werden. Werden Nebenwirkungen berichtet, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. (Siehe Abschnitt 5.2)
Fintepla wurde nicht bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Fenfluramin oder sein aktiver Metabolit, Norfenfluramin, dialysierbar ist.

Es liegen keine spezifischen klinischen Daten zur Anwendung von Fintepla zusammen mit Stiripentol bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Deswegen wird die Anwendung von Fintepla bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die mit Stiripentol behandelt werden, nicht empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Generell wird keine Dosisanpassung empfohlen, wenn Fintepla ohne gleichzeitige Anwendung von Stiripentol bei Patienten mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A und B) angewendet wird.
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C), die nicht gleichzeitig mit Stiripentol behandelt werden, beträgt die Höchstdosis 0,2 mg/kg zweimal täglich und die Tageshöchstdosis 17 mg.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Fintepla zusammen mit Stiripentol bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann eine langsamere Titration in Betracht gezogen werden. Wird von Nebenwirkungen berichtet, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Fintepla zusammen mit Stiripentol bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung vor. Deswegen wird die Anwendung von Fintepla bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung, die mit Stiripentol behandelt werden, 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.
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 und pulmonaler arterieller Hypertonie 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. Patienten mit Herzklappenvitien oder pulmonaler arterieller Hypertonie waren von den kontrollierten klinischen Studien zur Untersuchung von Fenfluramin für die Behandlung des Dravet-Syndroms und des Lennox-Gastaut-Syndroms ausgeschlossen. In diesen Studien wurden weder pulmonale arterielle Hypertonie noch Herzklappenvitien beobachtet. Daten nach der Markteinführung zeigen jedoch, dass sie auch bei Dosierungen auftreten können, die zur Behandlung des Dravet-Syndroms und des Lennox-Gastaut-Syndroms angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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. Sobald die Behandlung aus irgendeinem Grund abgebrochen wird, muss 3–6 Monate nach der letzten Dosis der Fenfluramin-Behandlung eine abschließende Echokardiografie durchgeführt werden.

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.

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), 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 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 nichtbestimmungsgemäßen 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. Bei Verdacht auf ein Serotoninsyndrom sollte eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie mit Fintepla und/oder anderen serotonergen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden.

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 anwendet, 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.

Wirkung von CYP1A2- und CYP2B6-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren führt zu einer Verminderung der Fenfluramin-Konzentrationen im Plasma, was die Wirksamkeit von Fenfluramin herabsetzen kann (siehe Abschnitt 4.5).
Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktors mit Fenfluramin als notwendig angesehen wird, ist der Patient auf eine herabgesetzte Wirksamkeit zu überwachen. In diesem Fall kann eine Erhöhung der Fenfluramin-Dosis in Erwägung gezogen werden, wobei das Doppelte der maximalen Tagesdosis (52 mg/Tag) nicht überschritten werden darf (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle der Beendigung der Behandlung mit einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor während der Erhaltungstherapie mit Fenfluramin ist eine schrittweise Verringerung der Fenfluramin-Dosis auf die vor Beginn der Behandlung mit dem Induktor verabreichte Dosis in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkung von CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmern

Der Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit einem starken CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmer kann zu einer höheren Fenfluramin-Exposition führen, weshalb unerwünschte Ereignisse zu überwachen sind; bei manchen Patienten ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion notwendig.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP1A2-Hemmer) im *Steady-State* (50 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 2,1-Fache und die C_{max} um das 1,2-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,3-Fache und die C_{max} um das 1,4-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Hemmer) im *Steady-State* (30 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 1,8-Fache und die C_{max} um das 1,1-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,2-Fache und die C_{max} um das 1,3-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

Sonstige Bestandteile

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

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.

Wirkung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und 2C19-Induktor und einem mäßig starken CYP1A2-, 2B6-, 2C8- und 2C9-Induktor) oder starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktoren

Rifampicin induziert mehrere CYP-Enzyme, die Fenfluramin und Norfenfluramin verstoffwechseln. Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Rifampicin im *Steady-State* (600 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen verkleinerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um 58 % und die C_{max} um 40 % und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um 50 % und erhöhte die C_{max} von Norfenfluramin um 13 % verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein. Eine Erhöhung der Fenfluramin-Dosis kann bei gleichzeitiger Anwendung mit *Rifampicin oder* einem starken CYP1A2- oder CYP2B6-Induktor erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von CYP1A2- oder CYP2D6-Hemmern

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Fluvoxamin (einem starken CYP1A2-Hemmer) im *Steady-State* (50 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 2,1-Fache und die C_{max} um das 1,2-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,3-Fache und die C_{max} um das 1,4-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

Die gleichzeitige Anwendung einer einzelnen Fenfluramin-Dosis von 0,35 mg/kg zusammen mit Paroxetin (einem starken CYP2D6-Hemmer) im *Steady-State* (30 mg einmal täglich) bei gesunden Freiwilligen vergrößerte die AUC_{0-t} von Fenfluramin um das 1,8-Fache und die C_{max} um das 1,1-Fache und sie verkleinerte die AUC_{0-t} von Norfenfluramin um das 1,2-Fache und die C_{max} um das 1,3-Fache verglichen mit der Gabe von Fenfluramin allein.

In-vitro-Studien

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 pharmakokinetischen 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

In doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien zum Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom wurden insgesamt 414 Patienten mit Fenfluramin behandelt, und die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind verminderter Appetit (31,9 %), Ermüdung (17,6 %), Diarrhö (16,7 %) und Somnolenz (15 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Fenfluramin in placebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen sind in den nachstehenden Tabellen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) definiert.

Tabelle 3. Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Bronchitis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Anomales Verhalten Aggression Agitiertheit Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Ataxie Erniedrigter Muskeltonus Lethargie Krampfanfall Status epilepticus Tremor	Serotoninsyndrom
Herzerkrankungen			Herzklappenvitium
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Pulmonale arterielle Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Obstipation Hypersalivation Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung		
Untersuchungen		Gewicht erniedrigt Glukose im Blut erniedrigt Prolaktin im Blut erhöht	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verminderter Appetit und Gewichtsverlust

Fenfluramin kann zu vermindertem Appetit und Gewichtsverlust führen. In den kontrollierten Studien bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom trat bei 34,7 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten verminderter Appetit als Nebenwirkung auf, verglichen mit 7,6 % der Patienten unter Placebo, und bei ca. 7,4 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten trat eine Gewichtsabnahme auf, verglichen mit 0,8 % der Patienten unter Placebo. In den kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen mit Lennox-Gastaut-Syndrom trat bei 28,8 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten verminderter Appetit als Nebenwirkung auf, verglichen mit 15,3 % der Patienten unter Placebo, und bei ca. 8,1 % der mit Fenfluramin behandelten Patienten trat eine Gewichtsabnahme auf, verglichen mit 3,1 % 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 und Krampfanfälle (Epilepsie, Anfallscluster, Veränderung der Anfälle)

In den klinischen Phase-III-Studien zum Dravet-Syndrom betrug die beobachtete Häufigkeit eines Status epilepticus in der Placebo-Gruppe 1,5 % und in der kombinierten Fenfluramin-Gruppe 5,1 %. In der klinischen Phase-III-Studie zum Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) betrug die beobachtete Häufigkeit eines Status epilepticus in der Placebo-Gruppe 1,0 % und in der Fenfluramin-Gruppe 1,5 %. In den klinischen Phase-III-Studien zum Dravet-Syndrom und zum LGS gab es keine Studienabbrüche aufgrund eines Status epilepticus.

In den kontrollierten Studien bei Patienten mit Dravet-Syndrom wurden bei den mit Fenfluramin behandelten Patienten (6,9 %) seltener Krampfanfälle berichtet als bei den Patienten, die Placebo erhielten (10,6 %). Krampfanfälle, die als mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren jedoch bei mit Fenfluramin behandelten Patienten mit 3,7 % häufiger im Vergleich zu 1,5 % unter Placebo. In der LGS-Studie wurden Krampfanfälle mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei mit Fenfluramin behandelten Patienten (9,1 %) und bei Patienten unter Placebo (9,2 %) berichtet. Krampfanfälle, die als mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, waren jedoch bei mit Fenfluramin behandelten Patienten mit 6,1 % häufiger im Vergleich zu 1,0 % unter Placebo.

In der LGS-Studie der Phase III betrug die mittlere Anzahl der Tage bis zum Auftreten von Krampfanfällen nach Behandlungsbeginn 44,4 Tage in den kombinierten Fenfluramin-Gruppen und 36,6 Tage in der Placebo-Gruppe.

Echokardiografische Sicherheitsuntersuchungen

In den klinischen Studien für das Dravet-und das Lennox-Gastaut-Syndrom wurde mittels Echokardiografie auf ein Herzklappenvitium/Herzklappenvitien und pulmonale arterielle Hypertonie untersucht. Bei keinem Patienten trat in den abgeschlossenen klinischen Studien für beide Indikationen ein Herzklappenvitium oder eine pulmonale arterielle Hypertonie auf. Die Prozentzahlen für eine minimale und eine leichte Mitralklappenregurgitation sowie eine minimale Aortenklappenregurgitation aus den gepoolten doppelblinden klinischen Studien zum Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom sind nachstehend aufgeführt. Diese werden von den ESC/EACTS-Leitlinien als nicht pathologische Befunde definiert. Bei Beobachtung minimaler Mitral- oder Aortenklappenregurgitation waren die Ergebnisse häufig von vorübergehender Natur.

- Minimale Mitralklappenregurgitation:
  - Kombinierte Fenfluramin-Gruppe: 18,6 % (77/414)
  - Placebo: 13,9 % (32/230)
- Leichte Mitralklappenregurgitation:
  - Kombinierte Fenfluramin-Gruppe: 0,7 % (3/414)
  - Placebo: 0 % (0/230)
- Minimale Aortenklappenregurgitation:

- Kombinierte Fenfluramin-Gruppe; 2,4 % (10/414)
- Placebo: 0,9 % (2/230)

Nach der Markteinführung wurde eine pulmonale arterielle Hypertonie bei einem Kind in Verbindung mit Fenfluramin zur Behandlung des Dravet-Syndroms berichtet. Nach Absetzen von Fenfluramin bildete sich die Reaktion zurück. Ebenfalls nach der Markteinführung wurde ein Herzklappenvitium bei einem Kind in Verbindung mit Fenfluramin zur Behandlung des Dravet-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Lethargie, Somnolenz und Ermüdung (hierunter sind Ermüdung/Asthenie/Unwohlsein/verringerte Aktivität zusammengefasst)
In den kontrollierten Studien bei Patienten mit dem Dravet-Syndrom wurde Lethargie mit 9,7 % häufig; Somnolenz und Ermüdung wurden in den kombinierten Behandlungsgruppen mit Fenfluramin mit 13,9 % bzw. 19 % sehr häufig berichtet. In der kontrollierten Studie zum Lennox-Gastaut-Syndrom wurde Lethargie mit 4,5 % der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Fenfluramin häufig berichtet. Ermüdung und Somnolenz wurden mit 16,2 % bzw. 16,2 % der Patienten sehr häufig berichtet. Lethargie, Somnolenz und Ermüdung/Asthenie wurden mehrheitlich in den ersten beiden Wochen der Behandlung mit Fenfluramin als Nebenwirkung berichtet und waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Ein Studienabbruch aufgrund von Lethargie, Somnolenz oder Ermüdung/Asthenie war selten und in den meisten Fällen klangen diese Nebenwirkungen bei fortgesetzter Behandlung ab oder besserten sich. In den kontrollierten Studien zum Dravet-Syndrom brachen in den kombinierten Behandlungsgruppen mit Fenfluramin 0,5 % und 1,4 % der Patienten die Studie aufgrund von Lethargie bzw. Somnolenz ab. In der LGS-Studie 4 brachen 1,5 % der Patienten der Behandlungsgruppe mit Fenfluramin die Studie aufgrund von Somnolenz ab.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
In der kontrollierten Phase-III-Studie zum LGS bei Kindern und jungen Erwachsenen wurden während des 14-wöchigen Titrations- und des Behandlungszeitraums Diarrhö (13,1 %) und Erbrechen (10,6 %) in den kombinierten Fenfluramin-Gruppen häufiger beobachtet als in der Placebo-Gruppe (4,1 % bzw. 6,1 %). In Studie 4 betrug die mittlere Dauer bis zum Auftreten der Diarrhö in den kombinierten Fenfluramin-Gruppen 25,4 Tage im Vergleich zu 46,0 Tage in der Placebo-Gruppe, während die mittlere Dauer bis zum Auftreten von Erbrechen in den kombinierten Fenfluramin-Gruppen 36,7 Tage im Vergleich zu 38,2 Tage in der Placebo-Gruppe betrug.

In der kontrollierten LGS-Studie und der offenen Anschlussstudie wurden Diarrhö und Obstipation in den höheren Dosisgruppen häufiger beobachtet. In den Gruppen mit einer mittleren Tagesdosis von > 0 bis < 0,4 mg/kg/Tag, 0,4 bis < 0,6 mg/kg/Tag und ≥ 0,6 mg/kg/Tag betrug die mittlere Dauer bis zum Auftreten der Diarrhö 215,7 Tage, 95,2 Tage bzw. 79,6 Tage, während in den Gruppen mit einer mittleren Tagesdosis von > 0 bis < 0,4 mg/kg/Tag, 0,4 bis < 0,6 mg/kg/Tag und ≥ 0,6 mg/kg/Tag die mittlere Dauer bis zum Auftreten der Obstipation 113,0 Tage, 173,7 Tage bzw. 140,1 Tage betrug.

Der Schweregrad aller berichteten Ereignisse von Diarrhö und Obstipation war leicht oder mittelschwer.

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>

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: 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 von Fenfluramin berichtet, die deutlich höher waren als jene, die im Programm zur klinischen Prüfung angewendet wurden.

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-HT1D, 5-HT2A, und 5-HT2C, sowie am Sigma-1-Rezeptor wirkt. Der genaue Wirkmechanismus von Fenfluramin beim Dravet-Syndrom und beim Lennox-Gastaut-Syndrom ist nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit

Dravet-Syndrom
Kinder und junge Erwachsene mit Dravet-Syndrom
Die Wirksamkeit von Fenfluramin bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Dravet-Syndrom wurde in drei randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studien (1501, 1502, 1504) untersucht.

Studie 1 (n = 119) und Studie 3 (n = 143) sind die prospektiven, zusammengefassten Analysen der ersten aufgenommenen 119 Patienten (Studie 1) und der verbleibenden, nachfolgend eingeschlossenen 143 Patienten (Studie 3) aus den zwei identischen doppelblinden, placebokontrollierten Studien, ZX008-1501 und ZX008-1502. Die Studien 1501 und 1502 wurden parallel durchgeführt; das Design war identisch: 3-armige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien, bestehend aus einer 6-wöchigen Baseline-Phase gefolgt von einer 2-wöchigen Titrationsphase und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, so dass die Behandlung insgesamt 14 Wochen dauerte. Patienten mit begleitender Stiripentol-Behandlung wurden nicht in diese Studien aufgenommen. Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf eine von zwei Fenfluramin-Dosen (0,7 mg/kg/Tag oder 0,2 mg/kg/Tag, maximal 26 mg/Tag) oder Placebo randomisiert. Das mittlere (Standardabweichung) Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 9,0 (4,7) Jahre in Studie 1 und 9,3 (4,7) Jahre in Studie 3, mit einer Spanne von 2 bis 18 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war ≥ 6 Jahre alt (73,9 % in Studie 1 und 74,6 % in Studie 3). Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine unzureichende Kontrolle ihrer Erkrankung unter mindestens einem Antiepileptikum, mit oder ohne Stimulation des Nervus vagus und/oder mit ketogener Ernährung, wobei die am häufigsten gleichzeitig verwendeten Antiepileptika (≥ 25 % insgesamt) Valproat, Clobazam, Topiramat und Levetiracetam waren.

Tabelle 5. Dravet-Syndrom: Studie 1 und Studie 3, Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt und zu ausgewählten sekundären Wirksamkeitsendpunkten während der Erhaltungsphase

	Studie 1			**Studie 3**		
	Placebo	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/ Tag**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/ Tag**	**Placebo**	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/ Tag**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/ Tag**
Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle (CSF: convulsive seizure frequency) während der Erhaltungsphase						
CSF bei Baseline,	40 31,4	39 17,5	40 21,2	48 12,7	46 18,0	48* 13,0

	Studie 1			Studie 3		
	Placebo	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/ Tag**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/ Tag**	**Placebo**	**Fenfluramin 0,2 mg/kg/ Tag**	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/ Tag**
N, Median (aus 28 Tagen) (min.; max.)	(3,3; 147,3)	(4,8; 623,5)	(4,9; 127,0)	(4,0; 229,3)	(4,0; 1464,0)	(2,7; 2700,7)
CSF am Ende der Erhaltungsphase N, Median (min.; max.)	39 25,7 (3,6; 204,7)	39 17,1 (0,0; 194,3)	40 4,9 (0; 105,5)	48 10,6 (1,0; 139,0)	46 7,6 (0,0; 2006,8)	48 3,2 (0,0; 3651,7)
Reduzierung der mittleren monatlichen Baseline-adjustierten CSF-Häufigkeit im Vergleich zu Placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,0001	65,7 % p < 0,0001
%-Reduzierung der konvulsiven Krampfanfälle während der Erhaltungsphase						
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 50 % – Veränderung gegenüber Baseline	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) ES[1] = 33,3 % RR[2]: 4,25	29 (72,5 %) ES = 62,2 % RR: 7,07	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) ES=37,3 % RR: 5,48	33 (68,8 %) ES=60,4 % RR: 8,25
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % – Veränderung gegenüber Baseline	2 (5,1 %)	10 (25,6 %) ES = 20,5 % RR: 5,00	21 (52,5 %) ES = 47,4 % RR: 10,24	2 (4,2 %)	9 (19,6 %) ES=15,4 % RR: 4,70	23 (47,9 %) ES=43,7 % RR: 11,50
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 100 % – Veränderung gegenüber Baseline	0 (0 %)	6 (15,4 %) ES = 15,4 %	6 (15,0 %) ES = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)
Längster Zeitraum ohne Krampfanfälle während der Titrations- und Erhaltungsphase						
Längster Zeitraum ohne Krampfanfälle (Median)	9,5 Tage	15,0 Tage p = 0,035	25,0 Tage p < 0,001	10,0 Tage	18,5 Tage p = 0,0002	30 Tage p < 0,0001

[1] Effektstärke (ES) (Risikodifferenz) berechnet als Wirkstoff-Placebo-Verhältnis; [2]RR: Relatives Risiko

*49 Patienten wurden aufgenommen und nur 48 erhielten die Behandlung

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 Spanne von 2 bis 19 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war ≥ 6 Jahre alt (72,4 %), und die Minderheit < 6 Jahre (27,6 %); die Mehrheit war männlich (57,5 %) und, wo berichtet, weiß (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. 14,0 in der mit Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag behandelten Gruppe.

Tabelle 6. Dravet-Syndrom: Studie 2 (ursprünglich als Studie ZX008-1504 bezeichnet), Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt und zu ausgewählten sekundären Wirksamkeitsendpunkten während der Erhaltungsphase

	Studie 2	
	Placebo + Stiripentol	**Fenfluramin 0,4 mg/kg/Tag + Stiripentol**
Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle während der Erhaltungsphase		
N Baseline **Median (min.; max.)**	44 10,7 (2,7; 162,7)	43 14,3 (2,7; 213,3)
N Am Ende der Erhaltungsphase **Median (min.; max.)**	44 11,4 (0,7; 169,3)	42 3,9 (0,0; 518,0)
Reduzierung der mittleren monatlichen Baseline-adjustierten Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle im Vergleich zu Placebo	-	54,9 % p < 0,001
% Reduzierung der konvulsiven Krampfanfälle während der Erhaltungsphase		
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 50 % – Veränderung gegenüber Baseline	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) ES[1] = 45,7 % RR[2]: 6,02
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 75 % – Veränderung gegenüber Baseline	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) ES = 36,0 % RR: 8,90
Anzahl (%) der Patienten mit einer Reduzierung der monatlichen konvulsiven Krampfanfälle um ≥ 100 % – Veränderung gegenüber Baseline	0 (0 %)	2 (4,8 %) ES = 4,8 %
Längster Zeitraum ohne Krampfanfälle während der Titrations- und Erhaltungsphase		
Längster Zeitraum ohne Krampfanfälle (Median)	13,0 Tage	22,0 Tage p = 0,004

[1] Effektstärke (ES) (Risikodifferenz) berechnet als Wirkstoff - Placebo-Verhältnis; [2] RR: Relatives Risiko

Erwachsene

Die Population mit Dravet-Syndrom in Studie 1, Studie 2 und Studie 3 bestand überwiegend aus pädiatrischen Patienten und nur 11 erwachsenen Patienten, die 18 bis 19 Jahre alt waren (3,2 %); 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 mit Dravet-Syndrom, die an Studie 1, Studie 2 und Studie 3 teilnahmen, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Anschlussstudie teilzunehmen (Studie 5). Das primäre Ziel der offenen Anschlussstudie (*Open-label extension*, OLE) war die langfristige Sicherheit von Fenfluramin bei Dosen von 0,2 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag zu untersuchen, wobei eine Titration der Fenfluramin-Dosis vorgenommen werden konnte, um die Behandlung zu optimieren. Es wurden Daten für 374 Patienten berichtet, die an der offenen Studie teilnahmen und bis zu 3 Jahre lang Fenfluramin erhielten (medianer Behandlungszeitraum: 824 Tage; Spanne: 7–1280). Während des gesamten OLE-Behandlungszeitraums wurde eine mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Krampfanfälle (CSF) gegenüber Baseline von -66,81 % (p < 0,001) beobachtet. Von den

375 Studienteilnehmern brachen 12,8 % die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit, 2,9 % aufgrund unerwünschter Ereignisse und 5,3 % auf Anraten von Ärzten oder Familie ab.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Kinder und Erwachsene mit Lennox-Gastaut-Syndrom
Die Wirksamkeit von Fenfluramin zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten im Alter von 2 bis 35 Jahren wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Studie 4, Teil 1) untersucht. Teil 1 umfasst 2 unabhängig voneinander analysierte Kohorten, Kohorte A und Kohorte B. Kohorte A ist die Kohorte für die primäre Analyse und umfasst Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien; in Kohorte B wurden Patienten aus Japan aufgenommen.

Studie 4, Teil 1, Kohorte A
Studie 4, Teil 1, Kohorte A verglich eine Dosis von 0,7 mg/kg/Tag (N = 87) und von 0,2 mg/kg/Tag (N = 89) (bis zu einer Höchstdosis von 26 mg pro Tag) Fenfluramin mit Placebo. Die Patienten hatten ein diagnostiziertes Lennox-Gastaut-Syndrom und eine unzureichende Kontrolle ihrer Erkrankung unter mindestens einem Antiepileptikum, mit oder ohne Stimulation des Nervus Vagus und/oder ketogener Ernährung. Die Studie verfügte über eine 4-wöchige Baseline-Phase, in der bei den Patienten mindestens 8 Sturzanfälle unter stabiler medikamentöser Antiepileptikatherapie auftreten mussten. Sturzanfälle umfassten generalisierte tonisch-klonische, sekundär generalisierte klonisch-tonische, tonische, atonische oder tonisch-atonische Anfälle, für die bestätigt wurde, dass sie zu Stürzen führen. Auf die Baseline-Phase folgte die Randomisierung in eine 2-wöchige Titrationsphase und eine anschließende 12-wöchige Erhaltungsphase mit stabiler Dosis.

In Studie 4, Teil 1, nahmen 99 % der Patienten gleichzeitig 1 bis 4 Antiepileptika ein. Die am häufigsten angewandten Antiepileptika (bei mindestens 25 % der Patienten) waren Clobazam (45,2 %), Lamotrigin (33,5 %) und Valproat (55,9 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in Studie 4, Teil 1, war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage während der kombinierten 14-wöchigen Titrations- und Erhaltungsphase (d. h. des Behandlungszeitraums) gegenüber Baseline in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten, die eine ≥ 50%ige Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zur Placebo-Gruppe gegenüber Baseline erreichten, sowie der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung (minimale, starke oder sehr starke Verbesserung) auf der CGI-I-Skala (Clinical Global Impression – Improvement) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zur Placebo-Gruppe erreichten.

In Studie 4, Teil 1, war die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage gegenüber Baseline (Reduzierung) in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant größer (Tabelle 7). Innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn wurde eine Reduzierung der Sturzanfälle beobachtet und die Wirkung blieb über den 14-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten.

Bei den Patienten mit ≥ 124 Sturzanfällen über 28 Tage während der Baseline betrug die Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin -19,98 %, in der Gruppe mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin -7,37 % und in der Placebo-Gruppe -11,21 %.

Tabelle 7. Lennox-Gastaut-Syndrom: Studie 4, Teil 1, Kohorte A: Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt und zu ausgewählten sekundären Wirksamkeitsendpunkten während der Erhaltungsphase

	Studie 4, Teil 1, Kohorte A	
	Placebo (N = 87)	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 87)**
Prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase		
Zusammenfassende Statistik der Häufigkeit von Sturzanfällen [a]		
Median in der Baseline-Phase	53,00	82,00
Median während der Erhaltungsphase	47,33	55,73
Median der prozentualen Veränderung während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase	-7,28	-27,16
Nichtparametrisches Modell [b]		
p-Wert für den Vergleich zu Placebo	—	0,0018
HL-Schätzung der medianen Differenz (A – P)		
Schätzung (SE)	—	-20 (5,795)
95 %-KI	—	-31,61; -8,89
Prozentualer Anteil der Patienten mit ≥ 50%iger-Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase (50-%-Responderrate)		
≥ 50%ige Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
p-Wert im Vergleich zu Placebo [c]		0,0044
Prozentualer Anteil der Patienten mit Verbesserung [d] in der CGI-I-Bewertung durch den Prüfarzt am Ende der Erhaltungsphase		
Patienten mit Wert 1, 2 oder 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
p-Wert vs. Placebo [e]		0,0567

ANCOVA = Kovarianzanalyse; A-P = aktive Gruppe – Placebo-Gruppe; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement; KI = Konfidenzintervall; Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage; HL = Hodges-Lehmann; SE = Standardfehler (Standard Error)

a Die Werte der Baseline-Phase, Titrations- und Erhaltungsphase sowie der prozentualen Veränderung der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase für die Anfallshäufigkeit über 28 Tage sind in der originalen Skala angegeben.

b Die Ergebnisse basieren auf einem nichtparametrischen ANCOVA-Modell mit Behandlungsgruppe (3 Stufen) und Gewichtsstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) als Faktor, Rang der Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase als Kovariate und Rang der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline-Phase während der Behandlung (Erhaltungsphase) als Ansprechwert

c Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell, das eine kategoriale abhängige Variable (Erreichung einer Prozentpunktreduzierung, ja oder nein), Gewichtsgruppenstrata (< 37,5 kg, ≥ 37,5 kg) und Häufigkeit von Sturzanfällen bei Baseline als Kovariate umfasste.

d Minimal, stark oder sehr stark verbessert

e Basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test zum Vergleich der aktiven Behandlung mit Placebo nach Adjustierung für Gewichtsstrata

Die mediane prozentuale Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage erreichte für die niedrigere Fenfluramin-Dosis (0,2 mg/kg/Tag) während der Erhaltungsphase gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz (die mediane Veränderung zwischen der Gruppe von Patienten mit 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin und Placebo in prozentualer Veränderung gegenüber Baseline während der Erhaltungsphase betrug -11,48 [95 %-KI -26,61; 3,31]).

Der Anfallstyp mit der größten medianen Veränderung gegenüber Baseline in der Gruppe mit 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin im Vergleich zu Placebo waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle (-45,7 % 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin [n = 38] versus 3,7 % Placebo [n = 38]).

Studie 4, Teil 1, Kohorte B

Diese Studie verglich eine Dosis von 0,7 mg/kg/Tag (N = 11) und eine Dosis von 0,2 mg/kg/Tag (N = 11) (bis zu einer Höchstdosis von 26 mg pro Tag) Fenfluramin mit Placebo (N = 11).

Aufgrund der geringen Größe von Kohorte B wurde der primäre Endpunkt der Studie nur anhand der Daten von Kohorte A in Teil 1 bewertet.

Die Ergebnisse aus Kohorte B bestätigen den in Kohorte A berichteten klinischen Nutzen von Fenfluramin bei der Zusatzbehandlung von Sturzanfällen im Zusammenhang mit LGS bei japanischen Patienten.

Tabelle 8: Lennox-Gastaut-Syndrom: Studie 4, Teil 1, Kohorte B: Ergebnisse zum primären Wirksamkeitsendpunkt und zu ausgewählten sekundären Wirksamkeitsendpunkten während der Erhaltungsphase

	Studie 4, Teil 1, Kohorte B	
	Placebo (N = 11)	**Fenfluramin 0,7 mg/kg/Tag (N = 11)**
Primärer Endpunkt: Prozentuale Veränderung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase		
Zusammenfassende Statistik der Häufigkeit von Sturzanfällen [a]		
Median in der Baseline-Phase	53,00	58,00
Median während der Erhaltungsphase	51,90	31,86
Median der prozentualen Veränderung während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase	-18,18	-45,07
HL-Schätzung der medianen Differenz (A – P)		
Schätzung (SE)		-25,54 (17,000)
95 %-KI		(-57,57; 9,07)
Wesentlicher sekundärer Endpunkt: Prozentualer Anteil der Patienten mit ≥ 50%iger-Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen während der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase (50 %-Responderrate)		
≥ 50%ige Reduzierung der Häufigkeit von Sturzanfällen, n (%)	1 (9,1 %)	4 (36,4 %)

ANCOVA = Kovarianzanalyse; A-P = aktive Gruppe – Placebo-Gruppe; KI = Konfidenzintervall; Häufigkeit von Sturzanfällen = Häufigkeit von Sturzanfällen über 28 Tage; HL = Hodges-Lehmann; SE = Standardfehler (Standard Error)

a Die Werte der Baseline-Phase, Erhaltungsphase sowie der prozentualen Veränderung der Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase für die Anfallshäufigkeit über 28 Tage sind in der originalen Skala angegeben.

Im Rahmen der offenen Anschlussstudie gewonnene Daten

Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die Studie 4, Teil 1, abgeschlossen hatten, konnten an Teil 2, einer offenen, 52-wöchigen Anschlussstudie mit flexibler Dosis teilnehmen. Die primäre Zielsetzung von Studie 4, Teil 2, war die Untersuchung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Fenfluramin in einer Dosierung von 0,2 mg/kg/Tag bis 0,7 mg/kg/Tag. Alle Patienten erhielten einen Monat lang 0,2 mg/kg/Tag Fenfluramin, anschließend wurde die Dosis zur Optimierung der Behandlung titriert.

Von den 172 LGS-Patienten, die für ≥ 12 Monate mit Fenfluramin behandelt wurden, erhielten 46,5 % eine mittlere Tagesdosis von 0,4 bis < 0,6 mg/kg/Tag, 33,7 % erhielten eine mittlere Tagesdosis von ≥ 0,6 mg/kg/Tag und 19,8 % erhielten > 0 bis < 0,4 mg/kg/Tag.

Es werden Daten für 247 Patienten berichtet, die in Studie 4, Teil 2, aufgenommen wurden und mit einer medianen Dauer von 364 Tagen (Spanne: 19–542 Tage) Fenfluramin erhielten. Insgesamt hatten 143 Patienten die Studie abgeschlossen, 19 Patienten waren in Behandlung und 85 Patienten waren ausgeschieden. Der häufigste Grund für das Absetzen war fehlende Wirkung (55 [22,3 %]), Nebenwirkung (13 [5,3 %]) und Ausscheiden auf Wunsch des Patienten (13 [5,3 %]).

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, bei pädiatrischen Patienten mit dem Dravet-Syndrom und bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom untersucht.

Resorption

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von Fenfluramin im *Steady-State* liegt im Bereich von 3 bis 5 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fenfluramin beträgt ca. 68 %–83 %. Die Einnahme von Nahrung hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Fenfluramin oder Norfenfluramin.

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 × h/ml bzw. 1660 ng × 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 0,35 mg/kg bzw. 0,7 mg/kg. Die AUC_{inf} beträgt 798 ng × h/ml bzw. ca. 800 ng × 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 mit Dravet-Syndrom beträgt die Exposition im *Steady-State* (AUC_{0-24}) nach 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.

Bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die 0,7 mg/kg/Tag Fenfluramin zweimal täglich, bis zu einer täglichen Gesamtdosis von 26 mg Fenfluramin erhielten, ist die systemische Fenfluramin-Exposition im *Steady-State* (C_{max} und AUC_{0-24h}) im Durchschnitt geringfügig niedriger. Dieser Unterschied zu Patienten mit Dravet-Syndrom wird jedoch nicht als bedeutsam erachtet.

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; weniger 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, bei dem mehr als 90 % der angewendeten Dosis als Ausgangsstoff oder Metaboliten über den Urin eliminiert werden. In einer Studie, in der die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 0,35 mg/kg Fenfluramin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert durch eine anhand der *Modification of Diet in Renal Disease* geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von < 30 ml/min/1,73 m^2) und vergleichbaren gesunden Freiwilligen untersucht wurde, vergrößerten sich die C_{max} und die AUC_{0-t} von Fenfluramin bei

schwerer Nierenfunktionsstörung um 20 % bzw. 87 %. Diese Anstiege der Fenfluramin-Expositionen sind nicht klinisch signifikant. Geringe und nicht signifikante Veränderungen der AUC_{0-t} und C_{max} von Norfenfluramin wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet. Es wird keine Dosisanpassung empfohlen, wenn Fintepla Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung verabreicht wird, aber es kann eine langsamere Titration in Betracht gezogen werden. Werden Nebenwirkungen berichtet, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie, in der die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 0,35 mg/kg Fenfluramin bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A, B bzw. C) untersucht wurde, vergrößerte sich die AUC_{0-t} von Fenfluramin bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 95 %, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung um 113 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um 185 % im Verhältnis zu vergleichbaren Personen mit normaler Leberfunktion. Der Anstieg der C_{max} von Fenfluramin lag zwischen 19 % und 29 % bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Die systemische Norfenfluramin-Exposition stieg bei Patienten mit Leberfunktionsstörung entweder leicht um bis zu 18 % (AUC_{0-t}) an oder sank um bis zu 45 % (C_{max}). Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Leberfunktionsstörung stieg die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Fenfluramin im Plasma auf 34,5 Stunden, 41,1 Stunden bzw. 54,6 Stunden im Vergleich zu 22,8 Stunden bei Personen mit normaler Leberfunktion an. Die entsprechende Eliminationshalbwertszeit von Norfenfluramin im Plasma betrug 54,0 Stunden, 72,5 Stunden bzw. 69,0 Stunden im Vergleich zu 30,2 Stunden bei Personen mit normaler Leberfunktion. Die Unterschiede in der Exposition bei leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung werden als nicht klinisch signifikant betrachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die Fenfluramin-Dosis verringert werden. [Siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, „Besondere Patientengruppen“.]
In der retrospektiven Analyse der Steady-State-Expositionen von Fenfluramin und Norfenfluramin in Studie 2, Kohorte 2 (n = 12), zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Veränderungen bei Nichtanwendung oder Anwendung stabiler Dosen von Stiripentol bei Patienten mit Dravet-Syndrom in den Phase-III-Studien, die in die Kategorie leichte Leberfunktionsstörung fielen, im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion (AST/ALT und BILI ≤ ULN).
Fenfluramin wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen, die mit Stiripentol behandelt werden.

Körpergewicht

Die Arzneimittelclearance und die pharmakokinetische Exposition von bzw. gegenüber Fenfluramin und Norfenfluramin sind über eine breite BMI-Spanne (12,3 kg/m² bis 35 kg/m²) hinweg gleichbleibend.

Geschlecht

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

Ethnie

Die Bewertung war durch den kleinen Stichprobenumfang nicht-weißer 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, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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 ± 2 und nach 24 Stunden 5 ± 1. Basierend auf einem Körpergewichtsvergleich ist die humanäquivalente Dosis (0,2 mg/kg Dexfenfluramin) geringer als die für den Menschen empfohlene Fenfluramin-Höchstdosis.

Reproduktion und Entwicklung

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 Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten wurden unter Hochdosis im Zusammenhang mit einer Toxizität beim Muttertier eine Verringerung des fötalen Körpergewichts und ein Anstieg der Inzidenz externer und skelettaler Fehlbildungen beobachtet. Keine fötalen Anomalien wurden bei Expositionen festgestellt, die mindestens das Fünffache der Plasma-AUC bei Menschen betrugen, denen die maximale empfohlene therapeutische Dosis von Fenfluramin verabreicht wurde.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung bei Kaninchen wurden keine durch Fenfluramin bedingte externe, viszerale oder skelettale Fehlbildungen oder Variationen festgestellt, allerdings wurde für alle Dosen ein Anstieg der Abgänge nach der Einnistung als Folge einer durch Fenfluramin hevorgerufenen Toxizität (Körpergewichtsabnahme und verringerte Nahrungsaufnahme) beim Muttertier nachgewiesen. Als zusätzliche klinische Anzeichen wurden erweiterte Pupillen, eine erhöhte Atemfrequenz und Zittern beobachtet. Die Plasmaexpositionen (AUC) bei Kaninchen waren geringer als die bei Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Fenfluramin-Höchstdosis.

In einer prä- und postnatalen Studie an Ratten war die Toxizität beim Muttertier bei Hochdosis mit einem Anstieg der Totgeburten assoziiert. Bei Plasmaexpositionen (AUC), die dem Fünffachen der humanen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Fenfluramin-Höchstdosis entsprachen, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die F_0- und F_1-Generationen beobachtet. Bei den Nachkommen der ersten Generation wurden keine Wirkungen auf die allgemeine Reproduktionsfunktion festgestellt.

Fenfluramin hatte keine Wirkung auf die Fertilität von männlichen Ratten. Bei Weibchen wurde bei maternaltoxischen Dosen eine Reduzierung des Fertilitätsindex (definiert als der Anteil der Paarungen, die zu Trächtigkeit führten) beobachtet, die mit weniger Gelbkörper, deutlich weniger Implantationsstellen und einem höheren Prozentsatz an prä- und post-Implantationsverlusten korrelierte. Bei Plasmaexpositionen (AUC), die etwa äquivalent waren mit der humanen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen therapeutischen Fenfluramin-Höchstdosis, wurden keine Auswirkungen auf den Fertilitätsindex festgestellt.

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_2O (E 339)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O (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

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

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

März 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841