

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fenfluramin (Fintepla[®])

Zogenix GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
σ 1R	Sigma-Rezeptor vom Subtyp σ 1
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
ILAE	International League Against Epilepsy
PZN	Pharmazentralnummer
SCN1A	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SMEI	Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (Schwere infantile Myklonusepilepsie)
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy (Plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsie)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fenfluramin
Handelsname:	Fintepla®
ATC-Code:	N03AX26

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16578267	EU/1/20/1491/001	2,2 mg/ml Fenfluramin	60 ml
16578273	EU/1/20/1491/002	2,2 mg/ml Fenfluramin	120 ml
16578304	EU/1/20/1491/003	2,2 mg/ml Fenfluramin	250 ml
16578310	EU/1/20/1491/004	2,2 mg/ml Fenfluramin	360 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Fenfluramin ist der erste Serotoninrezeptoragonist, der zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom als Zusatztherapie zu anderen Antiepileptika für Patienten ab zwei Jahren zugelassen ist (1) zugelassen ist.

Das Dravet-Syndrom ist eine seltene, nicht heilbare, schwere Form der Epilepsie, die im frühen Kindesalter in zunächst normal entwickelten Kindern auftritt und früher auch als „Schwere infantile Myoklonusepilepsie“ (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI) bezeichnet wurde (2).

Nach der aktuellen Epilepsie-Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) zählt das Dravet-Syndrom zur Gruppe der kombinierten generalisierten und fokalen Epilepsien. Als Epilepsiesyndrom stellt es ein Cluster von Merkmalen dar, neben den genannten Anfallstypen gekennzeichnet durch EEG-Merkmale, Befunde der Bildgebung sowie damit korrelierend Komorbiditäten, die zu schweren Behinderungen führen können (3).

Die Krankheit beginnt im Allgemeinen im ersten Lebensjahr mit prolongierten febrilen oder afebrilen generalisierten oder einseitigen klonischen oder tonisch-klonischen Krampfanfällen, die in seltenen Fällen in einen unter Umständen lebensbedrohlichen Status epilepticus übergehen können. Im Alter von bis zu vier Jahren treten auch andere Anfallstypen wie Myoklonien, atypische Absencen oder komplex-partielle Anfälle auf. Im weiteren Krankheitsverlauf weisen Patienten dann oft ein stabiles Anfallsprofil auf (2, 4).

Die ILAE stuft das Dravet-Syndrom als eine entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathie ein (3, 5). Neben Epilepsie lassen sich entwicklungsbedingte Beeinträchtigungen wie eine eingeschränkte Kognition, die zu geistiger Behinderung führen kann, körperliche Behinderungen oder Verhaltensstörungen beobachten (6–9). Das Dravet-Syndrom ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden. In einer Übersichtsarbeit zur Mortalität von Patienten mit Dravet-Syndrom lag das Todesalter bei durchschnittlich $8,7 \pm 9,8$ Jahren (SD); 73 % verstarben, bevor sie 10 Jahre alt waren (10). Hauptursache für die vorzeitigen Todesfälle im Kindesalter ist der plötzliche, unerwartete Tod bei Epilepsie (SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy), gefolgt von Status epilepticus (11).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Man geht davon aus, dass sowohl die epileptischen als auch die entwicklungsbedingten Beeinträchtigungen zumeist Folgen einer zugrunde liegenden *de novo* Mutation im Natriumkanalgen *SCN1A* (Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1) sind (2, 4, 11).

Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes gestellt und von EEG-Befunden gestützt (3). Darüber hinaus dient der Nachweis einer Mutation des *SCN1A*-Gens der Bestätigung der Diagnose (4, 11). Bei 75-80 % der Patienten mit Dravet-Syndrom sind *de novo* Mutationen des *SCN1A*-Gens auf dem Chromosom 2q24.3 Ursache für die Erkrankung. Bei 10-20 % der Patienten ist die genetische Ursache unbekannt. Es wird nicht ausgeschlossen, dass weitere Gene involviert sind. Jedoch kann auch aufgrund von falsch negativen Befunden die ursächliche genetische Veränderung unerkannt geblieben sein. Weniger als 1 % der Patienten weisen eine homozygote *SCN1B* Mutation auf und bei sehr wenigen Patienten findet man weitere Mutationen wie z.B. in den Genen *SCN2A*, *SCN8A*, *SCN9A*, *SCN1B* (kodieren jeweils für Natriumkanäle), *PCDH19*, *CHD2*, *STXBP1* (kodieren nicht für Kanäle), *GABRA1*, *GABRG2* (kodieren jeweils für Chloridkanäle), *HCN1*, *KCNA2* (kodieren jeweils für Kaliumkanäle). Diese führen zu einem Dravet-Syndrom ähnlichen Phänotyp (11–13).

SCN1A kodiert für die α -Untereinheit des im Gehirn lokalisierten, spannungsabhängigen Natriumkanals vom Typ I ($\text{Na}_v1.1$). Die *SCN1A*-Haploinsuffizienz hat die Produktion eines funktionell eingeschränkten Natriumkanals $\text{Na}_v1.1$ zur Folge, wodurch primär Neuronen, die auf den inhibitorischen Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) reagieren, beeinflusst werden (11). Im Tiermodell mit *SCN1A*-heterozygoten Mäusen konnte gezeigt werden, dass reduzierte Natrium-Ströme in GABAerge, inhibitorische Interneurone des Hippocampus und Kortex zu einer Übererregbarkeit und einem Epilepsiephänotyp führen (11). Es gilt inzwischen als gesichert, dass ein schwerer oder kompletter Funktionsverlust des $\text{Na}_v1.1$ Kanals zu den schwer behandelbaren Anfällen beim Dravet-Syndrom führt und auch die nicht-epileptische Manifestation der Erkrankung bedingt (11).

Fenfluramin (3-Trifluoromethyl-*N*-ethyl-amphetamin) ist ein Amphetaminderivat, das in zwei stereoisomeren Formen ((+)- und (-)-Isomer) vorliegt und *in vivo* hauptsächlich zu Norfenfluramin metabolisiert wird (1, 14).

Die Wirkweise von Fenfluramin ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch scheinen hier verschiedene Wirkmechanismen zu greifen. Die antiepileptische Aktivität von Fenfluramin beruht sowohl auf einer agonistischen Wirkung auf mehrere Serotoninrezeptorsubtypen als auch auf einer modulierenden Wirkung auf den Sigma-Rezeptor vom Subtyp σ_1 (1, 15, 16).

Als Serotoninrezeptoragonist verstärkt Fenfluramin die Ausschüttung des Neurotransmitters Serotonin und reduziert die Serotonin-Wiederaufnahme, so dass die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöht wird (1, 15). Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) hat Einfluss auf die Regulierung vieler lebenswichtiger Funktionen des Organismus wie Schlaf, zirkadianer Rhythmus, Stimmung, Kognition, Verhalten, motorischer, endokriner, kardiovaskulärer und Atmungsfunktionen und Darmperistaltik und der Entstehung der damit verbundenen pathologischen Zustände Depression, Angst, Manie, Schizophrenie, Autismus, Fettleibigkeit, Drogensucht, Migräne und Bluthochdruck (17).

Einer erhöhten Konzentration von Serotonin wird ein antiepileptischer Effekt zugeschrieben (12). Fenfluramin wirkt dabei gezielt auf die 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}- und 5-HT_{1D} Rezeptoren, wie Untersuchungen an Mäusen und *SCN1A*-homozygoten Zebrafischmutanten gezeigt haben (15, 16). Diese Rezeptoren können direkt oder indirekt die Ionenleitfähigkeit oder -konzentration innerhalb von Zellen verändern, was zu einer De- oder Hyperpolarisierung von Neuronen führt und somit die Erregbarkeit beeinflusst (12).

Vor dem Hintergrund der Hypothese, dass Serotonin einen Einfluss auf den SUDEP haben könnte, ging man der Frage nach, ob Fenfluramin als Serotoninrezeptoragonist unabhängig von seinem Einfluss auf Anfälle auch den anfallsinduzierten respiratorischen Arrest (S-IRA) beeinflusst, der postiktal zum SUDEP führt. In einem Tiermodell mit Mäusen, die eine erhöhte Anfälligkeit für SUDEP als Reaktion auf z.B. akustische Stimulation haben, zeigte Fenfluramin nicht nur einen dosis- und zeitabhängigen antikonvulsiven Effekt, sondern blockierte auch den S-IRA selektiv. Die Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Serotonin Anfälle und Atmung beeinflussen und zudem die Anfälligkeit für den SUDEP unabhängig voneinander senken kann. Zum Nachweis einer möglichen SUDEP-Prophylaxe durch Fenfluramin sind weitere Untersuchungen erforderlich (18).

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass das (+)-Isomer von Fenfluramin ein positiver allosterischer Modulator des Sigma-Rezeptor vom Subtyp $\sigma 1$ ($\sigma 1R$) ist, und dies ebenfalls für die antikonvulsive Wirkung der Substanz bedeutsam ist (1, 19). In experimentellen Epilepsiemodellen mit verschiedenen $\sigma 1R$ Liganden führte eine Aktivierung von $\sigma 1R$ zu einer Abschwächung der Anfallsaktivität (20). Für Fenfluramin konnte eine synergistische Interaktion mit dem $\sigma 1R$ Agonisten PRE-084 nachgewiesen werden (21, 22). Die Isomere des Metaboliten Norfenfluramin jedoch zeigten in funktionellen Proteinbindungsassays eine antagonistische Wirkung auf $\sigma 1R$ (19, 23).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit von Fenfluramin als Zusatztherapie beim Dravet-Syndrom primär auf der Modulation serotonerger Signalwege beruht (24). Neben der gut untersuchten agonistischen Aktivität auf Ebene der 5-HT-Rezeptoren, scheint eine Modulation von $\sigma 1R$ eine Rolle zu spielen (1, 15, 17). Damit lässt sich Fenfluramin klar gegen klassische Serotonin-Wiederaufnahmehemmer abgrenzen, die nur Serotonin-Transportproteine im ZNS blockieren, die für die Wiederaufnahme des Serotonins in die Präsynapse verantwortlich sind (25).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	ja	18.12.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Fenfluramin entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus entstammen der Fachinformation zu Fenfluramin (1). Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation sowie Sekundärliteratur entnommen. Die zitierte Sekundärliteratur wurde mittels einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Zogenix ROI Limited. Fachinformation Fenfluramin. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 Suppl 2:19–23. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03968.x.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512–21. doi: 10.1111/epi.13709.
4. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 2:3–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676–85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
6. Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, Barcia G, Bouis C, Dubouch C et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet journal of rare diseases* 2013; 8:176. doi: 10.1186/1750-1172-8-176.
7. Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav* 2017; 74:81–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.031.
8. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(1):63–72. doi: 10.1111/dmcn.13591.
9. Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Archives of neurology* 2012; 69(7):873–8. doi: 10.1001/archneuro.2011.3275.

10. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A):69–74. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.09.007.
11. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure* 2017; 44:58–64. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.014.
12. Schoonjans A-S, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: Experience in Dravet syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8(6):328–38. doi: 10.1177/1756285615607726.
13. Steel D, Symonds JD, Zuberi SM, Brunklaus A. Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A. *Epilepsia* 2017; 58(11):1807–16. doi: 10.1111/epi.13889.
14. Rowland NE, Carlton J. Neurobiology of an anorectic drug: Fenfluramine. *Progress in Neurobiology* 1986; 27(1):13–62. doi: 10.1016/0301-0082(86)90011-0.
15. Sourbron J, Smolders I, Witte P de, Lagae L. Pharmacological Analysis of the Anti-epileptic Mechanisms of Fenfluramine in scn1a Mutant Zebrafish. *Front Pharmacol* 2017; 8:191. doi: 10.3389/fphar.2017.00191.
16. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Garzón J. Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5HT2A and type 1 sigma receptors. *Oncotarget* 2018; 9(34):23373–89. doi: 10.18632/oncotarget.25169.
17. Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system. *Pharmacological reports : PR* 2009; 61(5):761–77.
18. Tupal S, Faingold CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia* 2019; 60(3):485–94. doi: 10.1111/epi.14658.
19. Vavers E, Zvejniece L, Maurice T, Dambrova M. Allosteric Modulators of Sigma-1 Receptor: A Review. *Front Pharmacol* 2019; 10:223. doi: 10.3389/fphar.2019.00223.
20. Vavers E, Svalbe B, Lauberte L, Stonans I, Misane I, Dambrova M et al. The activity of selective sigma-1 receptor ligands in seizure models in vivo. *Behav Brain Res* 2017; 328:13–8. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.008.
21. Martin P, Gammaitoni A, Farfel G, Boyd B, Galer B. 663. An Examination of the Mechanism of Action of Fenfluramine in Dravet Syndrome: A Look beyond Serotonin. *Biological Psychiatry* 2017; 81(10):S268-S269. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.02.1072.
22. Polster T. Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2018. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.08.021.
23. Martin P, Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav* 2020; 105:106989. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169824/>.

24. Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, van Rossem C, Neels P, Jorens PG et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(7):1131–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03495.x.
25. Kushboo SB. Antidepressants: Mechanism of Action, Toxicity and Possible Amelioration. *JABB* 2017; 3(5):437–48. doi: 10.15406/jabb.2017.03.00082.