

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Inovelon 200 mg tabletter, filmdrasjerte
Inovelon 400 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg rufinamid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg rufinamid.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rufinamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg laktose (som monohydrat)
Hver 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg laktose (som monohydrat)
Hver 400 mg filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

100 mg: Rosa, ovale, lett konvekse, med delestrek på begge sider, preget med 'C261' på den ene siden og glatte på den andre siden.

200 mg: Rosa, ovale, lett konvekse, med delestrek på begge sider, preget med 'C262' på den ene siden og glatte på den andre siden.

400 mg: Rosa, ovale, lett konvekse, med delestrek på begge sider, preget med 'C263' på den ene siden og glatte på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inovelon er indisert som tilleggsbehandling ved epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos pasienter fra 4 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med rufinamid skal iverksettes av lege som er spesialist i barnesykdommer eller nevrologi med erfaring i epilepsibehandling.

Inovelon mikstur, suspensjon og Inovelon filmdrasjerte tabletter kan byttes om med tilsvarende doser. Pasientene skal overvåkes i overgangsperioden.

Dosering

Bruk hos barn fra fire år og under 30 kg

Pasienter <30 kg som ikke får valproat:

Behandling bør startes med en døgndose på 200 mg. Ut fra klinisk respons og toleranse kan dosen økes med 200 mg/døgn, så ofte som annenhver dag, inntil maksimal anbefalt dose på 1000 mg/døgn.

Doser på inntil 3600 mg/døgn er undersøkt hos et begrenset antall pasienter.

Pasienter <30 kg som også får valproat:

Siden valproat signifikant reduserer utskillelsen av rufinamid anbefales en lavere maksimaldose av Inovelon hos pasienter <30 kg som samtidig får valproat. Behandling bør startes med en døgndose på 200 mg. Ut fra klinisk respons og toleranse kan dosen etter minimum 2 dager økes med 200 mg/døgn, inntil maksimal anbefalt dose på 600 mg/døgn.

Bruk hos voksne, ungdom og barn fra fire år som veier 30 kg eller mer

Behandling bør startes med en døgndose på 400 mg. Ut fra klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes med 400 mg/døgn, så ofte som annenhver dag, inntil maksimal anbefalt dose som vist i tabellen under.

Vektområde	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥70,1 kg
Maksimal anbefalt dose	1800 mg/døgn	2400 mg/døgn	3200 mg/døgn

Doser på inntil 4000 mg/døgn (i området 30-50 kg) eller 4800 mg/døgn (i området over 50 kg) er undersøkt hos et begrenset antall pasienter.

Eldre

Det er begrenset informasjon om bruk av rufinamid hos eldre personer. Da rufinamids farmakokinetikk ikke er endret hos eldre personer (se pkt. 5.2), er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon indikerte at dosejustering ikke er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet og nøyaktig dosetitrering anbefales ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke anbefalt å bruke legemidlet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Seponering av behandling

Når rufinamidbehandling skal avsluttes, skal den seponeres gradvis. I kliniske studier ble rufinamid-seponering gjennomført ved å redusere dosen med ca. 25 % annenhver dag.

Dersom én eller flere doser glemmes, er individuell klinisk vurdering nødvendig.

Ukontrollerte åpne studier tyder på vedvarende langtidseffekt, selv om ingen kontrollerte studier har vært gjennomført over lengre tid enn tre måneder.

Pediatrik populasjon

Effekt av rufinamid hos barn i alderen 4 år eller yngre har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rufinamid er til oral bruk. Det skal tas to ganger daglig med vann, morgen og kveld, i to like doser. Siden en effekt ved samtidig fødeinntak ble observert, bør Inovelon tas sammen med mat (pkt. 5.2). Dersom pasienten har svelgevansker, kan tablettene knuses og gis sammen med et halvt glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, triazolderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Status epileptikus

Tilfeller av status epileptikus er sett ved behandling med rufinamid i kliniske studier, mens ingen slike tilfeller er sett med placebo. Disse hendelsene førte til at behandling med rufinamid ble seponert i 20 % av tilfellene. Dersom pasienter utvikler nye typer krampeanfall og/eller opplever øket forekomst av status epileptikus som er ulik pasientens grunnlidelse, må nytte/risikoforholdet ved behandlingen revurderes.

Seponering av rufinamid

Rufinamid bør seponeres gradvis for å redusere faren for anfall ved seponering. I kliniske studier ble seponering gjennomført ved å redusere dosen med ca. 25 % annenhver dag. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptiske legemidler straks anfallskontroll er oppnådd ved å legge til rufinamid.

Nevrologiske reaksjoner

Rufinamidbehandling har vært forbundet med svimmelhet, søvnighet, ataksi og unormal gange, som kan øke forekomsten av fallulykker hos denne populasjonen (se pkt. 4.8). Pasienter og pleiere bør utøve forsiktighet til de er kjent med de mulige effektene til dette legemidlet.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlig overfølsomhetssyndrom overfor antiepileptika, inkludert DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom, har forekommet i forbindelse med rufinamidbehandling. Tegn og symptomer på denne tilstanden var varierte, men pasienter fikk ofte, men ikke utelukkende, feber og utslett forbundet med involvering av andre organsystemer. Andre relaterte manifestasjoner omfattet lymfadenopati, unormale leverfunksjonstester og hematuri. Fordi tilstanden varierer i sitt uttrykk, kan tegn og symptomer fra andre organsystemer, som ikke er nevnt her forekomme.

Overfølsomhetssyndromet overfor antiepileptika oppsto tidsmessig nær oppstart av rufinamidbehandling og hos den pediatriske populasjonen. Hvis denne reaksjonen mistenkes, bør rufinamid seponeres og alternativ behandling startes. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar rufinamid må overvåkes nøye.

QT-forkortelse

I en grundig QT-studie ga rufinamid en reduksjon i QTc-tid proporsjonal med konsentrasjonen. Selv om dette funnets underliggende mekanisme og sikkerhetsrelevans er ukjent, bør klinikere bruke klinisk skjønn ved vurdering av foreskrivning av rufinamid til pasienter som utsettes for risiko ved ytterligere QTc-forkortelse (f.eks. medfødt kort QT-syndrom eller pasienter med familiebakgrunn med et slikt syndrom).

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med Inovelon. Leger bør tilstrebe at egnet prevensjon brukes, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva eller dosene av de orale antikonsepsjonskomponentene, er egnede ut fra den enkelte pasients kliniske situasjon (se pkt. 4.5 og 4.6).

Laktose

Inovelon inneholder laktose, og pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør derfor ikke ta dette legemidlet.

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd.

Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Inovelon.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sannsynlighet for at andre legemidler påvirker rufinamid

Andre antiepileptiske legemidler

Rufinamidkonsentrasjoner er ikke utsatt for klinisk relevante endringer ved samtidig administrering av kjente enzyminduserende antiepileptika.

For pasienter som får behandling med Inovelon og som starter behandling med valproat, kan en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av rufinamid forekomme. Den største økningen ble observert hos pasienter med lav kroppsvekt (<30 kg).

Derfor bør dosereduksjon av Inovelon vurderes hos pasienter <30 kg som starter behandling med valproat (se pkt. 4.2).

Tillegg eller seponering av disse legemidlene eller dosejustering av disse legemidlene under pågående rufinamidbehandling kan kreve dosejustering av rufinamid (se pkt. 4.2).

Det ble ikke observert signifikante endringer i rufinamidkonsentrasjon etter samtidig bruk av lamotrigin, topiramate eller benzodiazepiner.

Sannsynlighet for at rufinamid påvirker andre legemidler

Andre antiepileptiske legemidler

Farmakokinetiske interaksjoner mellom rufinamid og andre antiepileptika er vurdert hos epilepsipasienter ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske modeller. Rufinamid syntes ikke å ha noen klinisk relevant effekt på "steady state"-konsentrasjoner av karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, topiramate, fenytoin eller valproat.

Orale antikonseptiva

Samtidig administrasjon av rufinamid 800 mg 2 ganger daglig og en kombinasjonspille (etinyløstradiol 35 µg og noretindron 1 mg) i 14 dager resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i etinyløstradiol AUC₀₋₂₄ på 22 % og i noretindron AUC₀₋₂₄ på 14 %. Studier med andre orale eller implanterte antikonseptiva har ikke blitt gjennomført. Kvinner i fertil alder som bruker hormonelle antikonseptiva anbefales å bruke en ekstra, sikker og effektiv prevensjonsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6).

Cytokrom P450-enzym

Rufinamid metaboliseres ved hydrolyse, og metaboliseres ikke i merkbar grad av cytokrom P450-enzym. Videre hemmer ikke rufinamid cytokrom P450-enzymers aktivitet (se pkt. 5.2). Det er derfor lite sannsynlig at det oppstår klinisk signifikante interaksjoner mediert ved rufinamids hemming av cytokrom P450-systemet. Rufinamid er vist å inducere cytokrom P450-enzymet CYP3A4 og kan derfor redusere plasmakonsentrasjoner av substanser som metaboliseres av dette enzymet. Effekten

var liten til moderat. Gjennomsnittlig CYP3A4-aktivitet, målt som clearance av triazolam, økte med 55 % etter 11 dager med behandling med rufinamid 400 mg 2 ganger daglig. Triazolameksponeringen ble redusert med 36 %. Høyere rufinamid-doser kan gi en mer uttalt induksjon. Det kan ikke utelukkes at rufinamid også kan redusere eksponeringen av substanser som metaboliseres av andre enzymer eller som transporteres av transportproteiner som P-glykoprotein.

Det anbefales at pasienter som behandles med substanser som metaboliseres via CYP3A4-enzym-systemet blir nøye overvåket i to uker etter oppstart, eller etter avsluttet rufinamidbehandling, eller etter enhver større doseendring. Det kan være aktuelt å vurdere dosejustering av det andre legemidlet som gis samtidig. Disse anbefalingene skal også vurderes når rufinamid brukes samtidig med substanser med smalt terapeutisk vindu som warfarin og digoksin.

En spesifikk interaksjonsstudie med friske forsøkspersoner viste ingen påvirkning av rufinamid i en dose på 400 mg 2 ganger daglig, på farmakokinetikken til olanzapin, et CYP1A2-substrat. Der er ingen tilgjengelige data om interaksjonen mellom rufinamid og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt:

Det er vist at hos barn av kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger større enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning av misdannelser ved polyterapi, men i hvilken grad behandlingen og/eller sykdommen er ansvarlig er ikke belyst.

Videre bør ikke effektiv antiepileptikabehandling avbrytes brått, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster. Antiepileptikabehandling under graviditet bør diskuteres grundig med behandelende lege.

Risiko relatert til rufinamid:

Dyrestudier viste ingen teratogen effekt, men fostertoksisitet ved toksisitet hos moren ble observert (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

For rufinamid foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet.

Disse data tatt i betraktning, skal ikke rufinamid brukes under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med rufinamid. Leger bør tilstrebe at egnet prevensjon brukes, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva eller dosene av de orale antikonsepsjonskomponentene, er egnede ut fra den enkelte pasients kliniske situasjon (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dersom kvinner som behandles med rufinamid planlegger å bli gravide, bør fortsatt bruk av dette legemidlet overveies nøye. Under graviditet kan avbrudd av behandling med et effektivt antiepileptikum være skadelig for både mor og foster hvis det medfører forverring av sykdommen.

Amming

Det er ikke kjent om rufinamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de mulige skadelige effektene for barn som ammes, bør amming unngås under morens behandling med rufinamid.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekter på fertilitet etter behandling med rufinamid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inovelon kan gi svimmelhet, søvnighet og tåkesyn. Avhengig av individuell følsomhet, kan rufinamid ha liten til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må oppfordres til å vise aktsomhet under aktiviteter som krever høy årvåkenhet, for eksempel bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De kliniske utprøvingene har inkludert over 1900 pasienter, med forskjellige epilepsityper, som har blitt eksponert for rufinamid. De vanligst rapporterte bivirkningene samlet var hodepine, svimmelhet, tretthet og søvnighet. De vanligst observerte bivirkningene med en større forekomst enn placebo hos pasienter med Lennox-Gastaut syndrom var søvnighet og oppkast. Bivirkningene var vanligvis lette til moderate i alvorlighetsgrad. Ved Lennox-Gastaut syndrom var andelen som avbrøt behandlingen grunnet bivirkninger 8,2 % for pasienter som fikk rufinamid og 0 % for pasienter som fikk placebo. De vanligste bivirkningene som medførte avbrudd i rufinamidbehandlingsgruppen var utslett og oppkast.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger med en forekomst større enn placebo, i dobbeltblindede studier på pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller hos hele den rufinamideksponerte populasjonen, er nevnt i tabellen under ved foretrukket MedDRA-betegnelse, organklassesystem og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100 < 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000 < 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$).

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasitære sykdommer		Pneumoni Influensa Nasofaryngitt Øreinfeksjon Sinusitt Rhinit		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi Spiseforstyrrelse Redusert appetitt		
Psykiatriske lidelser		Angst Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet* Hodepine Svimmelhet*	Status epileptikus* Kramper Koordinasjonsproblemer* Nystagmus Psykomotorisk hyperaktivitet Skjelving		
Øyesykdommer		Diplopi Tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning		

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Smerter i øvre abdomen Forstoppelse Dyspepsi Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Leverenzymøkning	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett* Akne		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Oligomenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet	Unormal gange*		
Undersøkelser		Vekttap		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Hodeskade Blåmerker		

* Kryssreferanse til pkt 4.4.

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (alder 1 til yngre enn 4 år)

I en multisenter, åpen studie ble tillegg av rufinamid sammenlignet med tillegg av et annet antiepileptikum valgt av utprøver til eksisterende regime av 1 til 3 antiepileptika hos pediatrike pasienter i alderen 1 til yngre enn 4 år med utilstrekkelig kontrollert Lennox-Gastaut syndrom. I denne studien ble 25 pasienter, hvorav 10 var i alderen 1 til 2 år, eksponert for rufinamid som tilleggsbehandling i 24 uker i en dose på opptil 45 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i rufinamidbehandlingsgruppen (forekom hos ≥ 10 % av forsøkspersonene) var øvre luftveisinfeksjon og oppkast (28,0 % hver), pneumoni og søvnighet (20,0 % hver), sinusitt, otitis media, diaré, hoste og feber (16,0 % hver), samt bronkitt, forstoppelse, nesetetthet, utslett, irritabilitet og redusert appetitt (12,0 % hver). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene var tilsvarende som hos barn som var 4 år eller eldre og ungdom og som hos voksne. Alder hos pasienter yngre enn 4 år var ikke identifisert i den begrensede sikkerhetsdatabasen på grunn av det lave antallet pasienter i studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Etter en akutt overdosering kan magen tømmes ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av brekninger. Det er ingen spesifikk antidot for rufinamid. Behandling bør være støttende og kan omfatte hemodialyse (se pkt. 5.2).

Gjentatt dosering med 7200 mg/døgn var ikke forbundet med vesentlige tegn eller symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptikum, karboksamidderivat; ATC-kode: N03A F03.

Virkningsmekanisme

Rufinamid modulerer natriumkanalens aktivitet og forlenger deres inaktive tilstand. Rufinamid er aktivt i en rekke dyremodeller for epilepsi.

Klinisk erfaring

Inovelon (rufinamidtabletter) ble gitt i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie, i doser inntil 45 mg/kg/døgn i 84 dager, til 139 pasienter med dårlig anfallskontroll forbundet med Lennox-Gastaut syndrom (inkludert både atypiske absenser og drop-anfall). Mannlige og kvinnelige pasienter (mellom 4 og 30 år) kunne inkluderes dersom de hadde en anamnese med flere anfallstyper, som måtte omfatte både atypiske absenser og drop-anfall (dvs. tonisk-atoniske eller astatiske anfall), ble behandlet med 1 til 3 samtidige fast-dose antiepileptika; hadde hatt minst 90 anfall siste måned før 28-dagers baselineperioden på 28 dager, hadde EEG fra siste 6 måneder før studieinkludering som viste et mønster med "slow spike-and-wave"-komplekser (2,5 Hz), veide minst 18 kg og hadde CT- eller MR-bilde som bekreftet fravær av en progressiv lesjon. Alle anfall ble klassifisert etter "International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures". Da det er vanskelig for omsorgspersoner å skille klart mellom toniske og atoniske anfall, har det internasjonale ekspertpanelet av barnenevrologer blitt enige om å samle disse anfallstypene i en gruppe og kalle dem tonisk-atoniske anfall eller "drop-anfall". Som sådan ble drop-anfall brukt som et av de primære endepunktene. En signifikant forbedring ble sett for alle tre primærvariabler: prosentvis endring i total anfallsfrekvens over 28 dager i vedlikeholdsfasen, i forhold til baseline (-35,8 % på Inovelon vs. -1,6 % på placebo, $p=0,0006$), antall tonisk-atoniske anfall (-42,9 % på Inovelon vs. 2,2 % på placebo, $p=0,0002$) og gradering av anfallenes alvorlighetsgrad fra totalvurderingen foretatt av foreldre/verge i slutten av den dobbeltblindede fasen (mye eller svært mye bedre hos 32,2 % på Inovelon vs. 14,5 % i placeboarmen, $p=0,0041$).

I tillegg ble Inovelon (rufinamid mikstur, suspensjon) gitt i en multisenter, åpen studie hvor tillegg av rufinamid ble sammenlignet med tillegg av et annet antiepileptikum valgt av utprøver til eksisterende regime av 1 til 3 antiepileptika hos pediatriske pasienter i alderen 1 til yngre enn 4 år med utilstrekkelig kontrollert Lennox-Gastaut syndrom. I denne studien ble 25 pasienter eksponert for rufinamid som tilleggsbehandling i 24 uker i en dose på opptil 45 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Totalt 12 pasienter fikk et annet antiepileptikum valgt av utprøver i kontrollarmen. Studien var hovedsakelig designet for sikkerhet og hadde ikke tilstrekkelig teststyrke til å vise en forskjell med hensyn til effektvariabler for anfall. Bivirkningsprofilen var tilsvarende som hos barn som var 4 år eller eldre, ungdom og voksne. I tillegg undersøkte studien kognitiv utvikling, adferd og språkutvikling hos forsøkspersoner behandlet med rufinamid sammenlignet med forsøkspersoner som fikk et annet antiepileptikum. Gjennomsnittlig endring basert på minste kvadraters metode, i "Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems"-skår etter 2 års behandling var 53,75 for gruppen med et annet antiepileptikum og 56,35 for rufinamidgruppen (minste kvadraters gjennomsnittlige forskjell [95 % KI] +2,60 [-10,5, 15,7], $P=0,6928$), og forskjellen mellom behandlingene var -2,776 (95 % KI: -13,3, 7,8, $P=0,5939$). På grunn av begrensningene i tilgjengelige data kunne studien imidlertid ikke konkludere med hensyn til effekt.

Populasjonsmodeller for farmakokinetikk/farmakodynamikk viste at reduksjonen av total og tonisk-atonisk anfallsfrekvens, bedringen av totalvurdering av anfallenes alvorlighetsgrad og økningen i sannsynlighet for reduksjon av anfallsfrekvens var avhengige av rufinamidkonsentrasjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmanivåer nås ca. 6 timer etter administrasjon. Maksimal konsentrasjon (C_{max}) og plasma-AUC for rufinamid øker mindre enn proporsjonalt med doser hos både fastende og bespiste friske forsøkspersoner og hos pasienter, sannsynligvis grunnet dosebegrensede absorpsjonsegenskaper. Etter enkelt doser øker mat rufinamids biotilgjengelighet (AUC) med ca. 34 % og maksimal plasmakonsentrasjon med 56 %.

Inovelon mikstur, suspensjon og Inovelon filmdrasjerte tabletter er påvist bioekvivalente.

Distribusjon

I *in vitro*-studier var kun en liten fraksjon av rufinamid (34 %) bundet til humane serumproteiner, med albumin ansvarlig for ca. 80 % av denne bindingen. Dette indikerer minimal risiko for legemiddelinteraksjoner ved fortregning fra bindingssteder ved samtidig bruk av andre substanser. Rufinamid var jevnt fordelt mellom erytrocytter og plasma.

Biotransformasjon

Rufinamid elimineres nesten utelukkende ved metabolisme. Den viktigste metabolismeveien er hydrolyse av karboksylamidgruppen til det farmakologisk inaktive syrederivatet CGP 47292. Cytokrom P450-mediert metabolisme er svært liten. Dannelsen av små mengder glutationkonjugater kan ikke fullstendig utelukkes.

Rufinamid har vist liten eller ingen signifikant evne *in vitro* til å virke som en kompetitiv eller mekanismebasert hemmer av følgende humane P450-enzymene: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller CYP4A9/11-2.

Eliminasjon

Plasma-elimineringshalveringstiden er ca. 6-10 timer hos friske forsøkspersoner og epilepsipasienter. Gitt to ganger daglig med 12 timers mellomrom, akkumuleres rufinamid i den grad som antydtes av sin terminale halveringstid, noe som indikerer at rufinamids farmakokinetikk er tidsuavhengig (dvs. ingen autoinduksjon av metabolisme).

I en radiomerkestudie med tre friske forsøkspersoner var modersubstansen (rufinamid) den viktigste radioaktive komponenten i plasma, og representerte ca. 80 % av den totale radioaktiviteten, og metabolitten CGP 47292 utgjorde bare ca. 15 %. Nyreutskillelse var den viktigste elimineringeveien for virkestoffrelatert materiale, tilsvarende 84,7 % av dosen.

Linearitet/ikke-linearitet:

Rufinamids biotilgjengelighet er doseavhengig. Når dosen øker, faller biotilgjengeligheten.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske modeller er brukt til å vurdere påvirkningen av kjønn på rufinamids farmakokinetikk. Slike vurderinger indikerer at kjønn ikke påvirker rufinamids farmakokinetikk i klinisk relevant grad.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en enkel 400 mg dose av rufinamid ble ikke påvirket hos forsøkspersoner med kronisk og alvorlig nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner. Plasmanivåene ble imidlertid redusert med ca. 30 % når hemodialyse ble gjennomført etter administrasjon av rufinamid, noe som indikerer at dette kan være en nyttig prosedyre ved overdosering (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon, og Inovelon bør derfor ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

En farmakokinetikkstudie med eldre friske forsøkspersoner viste ingen signifikant forskjell i farmakokinetikkparametre sammenlignet med yngre voksne.

Barn (1-12 år)

Barn har generelt lavere rufinamidclearance enn voksne, og denne forskjellen er knyttet til kroppsstørrelse. Studier med nyfødte barn eller barn og småbarn under 1 år er ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi indikerte ingen spesiell fare ved klinisk relevante doser.

Toksisitet observert hos hunder ved nivåer tilsvarende human eksponering ved maksimal anbefalt dose var leverforandringer, inkludert galletromber, kolestase og leverenzymøkninger antatt relatert til økt gallesekresjon hos denne arten. Det ble ikke vist holdepunkter for en assosiert risiko ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og aper.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet var det redusert fostervekst og -overlevelse, og noen dødfødsler sekundært til toksisitet hos moren. Det ble imidlertid ikke observert effekter på morfologi og funksjon, inkludert læring og hukommelse, hos avkommet. Rufinamid var ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner.

Rufinamids toksisitetsprofil hos juvenile dyr var tilsvarende som hos voksne dyr. Redusert kroppsvektøkning ble observert hos både juvenile og voksne rotter og hunder. Lett levertoksisitet ble observert hos juvenile så vel som voksne dyr ved eksponeringsnivåer lavere eller tilsvarende de som nås hos pasienter. Det ble vist at alle funn var reversible etter seponering av behandling.

Rufinamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogent potensiale. En bivirkning som ikke er sett i kliniske studier, men som er sett hos dyr utsatt for samme eksponeringsnivå som klinisk eksponeringsnivå og med mulig relevans for mennesker, var myelofibrose i benmarg i karsinogenitetsstudien hos mus. Benigne neoplasmer i ben (osteomer) og hyperostose sett hos mus, ble oppfattet som et resultat av aktivering av et spesifikt musevirus via fluoridioner frigjort ved rufinamids oksidative metabolisme.

Vedrørende immunotoksisk potensiale ble det observert små thymus og involusjoner i thymus hos hunder i en 13-ukers studie med signifikant respons ved den høye dosen hos hanner. I 13-ukers studien er det rapportert endringer i benmarg og lymfeforandringer hos hunner ved den høye dosen, med en lav insidens. Hos rotter ble redusert celletall i beinmarg og thymusatrofi bare sett i karsinogenitetsstudien.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Maisstivelse

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Magnesiumstearat

Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal, vannfri

Filmbrasjering

Hypromellose
Makrogoler (8000)
Titandioksid (E171)
Talkum
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium blisterpakninger, pakninger med 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter, filmbrasjerte. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/001/NO-005/NO
EU/1/06/378/006/NO-010/NO
EU/1/06/378/011/NO-016/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 09. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 40 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg rufinamid.

1 flaske med 460 ml inneholder 18 400 mg rufinamid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder:

1,2 mg metylparahydroksybenzoat (E218)

0,3 mg propylparahydroksybenzoat (E216)

250 mg sorbitol (E420)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon.

Hvit, lett viskøs suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inovelon er indisert som tilleggsbehandling ved epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos pasienter fra 4 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med rufinamid skal iverksettes av lege som er spesialist innen barnesykdommer eller nevrologi med erfaring i epilepsibehandling.

Inovelon mikstur, suspensjon og Inovelon filmdrasjerte tablett kan byttes om med tilsvarende doser. Pasientene skal overvåkes i overgangsperioden.

Dosering

Bruk hos barn fra fire år og under 30 kg

Pasienter <30 kg som ikke får valproat:

Behandling bør startes med en døgndose på 200 mg (5 ml suspensjon gitt som to 2,5 ml doser, én om morgenen og én om kvelden). Ut fra klinisk respons og toleranse kan dosen økes med 200 mg/døgn, så ofte som annenhver dag, inntil maksimal anbefalt dose på 1000 mg/døgn (25 ml/døgn). Doser på inntil 3600 mg/døgn (90 ml/døgn) er undersøkt hos et begrenset antall pasienter.

Pasienter <30 kg som også får valproat:

Siden valproat signifikant reduserer utskillelsen av rufinamid, anbefales en lavere maksimaldose av Inovelon hos pasienter <30 kg som samtidig får valproat. Behandling bør startes med en døgndose på 200 mg. Ut fra klinisk respons og toleranse kan dosen etter minimum 2 dager økes med 200 mg/døgn inntil maksimal anbefalt dose på 600 mg/døgn (15 ml/døgn).

Bruk hos voksne, ungdom og barn fra fire år som veier 30 kg eller mer

Behandling bør startes med en døgndose på 400 mg (10 ml suspensjon gitt som to 5 ml doser). Ut fra klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes med 400 mg/døgn, så ofte som annenhver dag, inntil maksimal anbefalt dose som vist i tabellen under.

Vektområde	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥70,1 kg
Maksimal anbefalt dose	1800 mg/døgn eller 45 ml/døgn	2400 mg/døgn eller 60 ml/døgn	3200 mg/døgn eller 80 ml/døgn

Doser på inntil 4000 mg/døgn (100 ml/døgn) i området 30–50 kg eller 4800 mg/døgn (120 ml/døgn) i gruppen over 50 kg er undersøkt hos et begrenset antall pasienter.

Eldre

Det er begrenset informasjon om bruk av rufinamid hos eldre personer. Da rufinamids farmakokinetikk ikke er endret hos eldre personer (se pkt. 5.2), er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon indikerte at dosejustering ikke er nødvendig for disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet og nøyaktig dosetitrering anbefales ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke anbefalt å bruke legemidlet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Seponering av behandling

Når rufinamidbehandling skal avsluttes, skal den seponeres gradvis. I kliniske studier ble rufinamid-seponering gjennomført ved å redusere dosen med ca. 25 % annenhver dag (se pkt. 4.4).

Dersom én eller flere doser glemmes, er individuell klinisk vurdering nødvendig.

Ukontrollerte åpne studier tyder på vedvarende langtidseffekt, selv om ingen kontrollerte studier har vært gjennomført over lengre tid enn tre måneder.

Pediatrik populasjon

Effekt av rufinamid hos barn i alderen 4 år eller yngre har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Rufinamid er til oral bruk. Det skal tas to ganger daglig med vann, morgen og kveld, i to like doser. Siden en effekt ved samtidig fødeinntak ble observert, bør Inovelon tas sammen med mat (pkt. 5.2).

Miksturen skal rystes kraftig før hver administrasjon. Se punkt 6.6 for mer informasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, triazolderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Status epileptikus

Tilfeller av status epileptikus er sett ved behandling med rufinamid i kliniske studier, mens ingen slike tilfeller er sett med placebo. Disse hendelsene førte til at behandling med rufinamid ble seponert i 20 % av tilfellene. Dersom pasienter utvikler nye typer krampeanfall og/eller opplever øket forekomst av status epileptikus som er ulik pasientens grunnlidelse, må nytte-/risikoforholdet ved behandlingen revurderes.

Seponering av rufinamid

Rufinamid bør seponeres gradvis for å redusere faren for anfall ved seponering. I kliniske studier ble seponering gjennomført ved å redusere dosen med ca. 25 % annenhver dag. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for seponering av samtidige antiepileptiske legemidler straks anfallskontroll er oppnådd ved å legge til rufinamid.

Nevrologiske reaksjoner

Rufinamidbehandling har vært forbundet med svimmelhet, søvnighet, ataksi og unormal gange, som kan øke forekomsten av fallulykker hos denne populasjonen (se pkt. 4.8). Pasienter og pleiere bør utøve forsiktighet til de er kjent med de mulige effektene til dette legemidlet.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlig overfølsomhetssyndrom overfor antiepileptika, inkludert DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom, har forekommet i forbindelse med rufinamidbehandling. Tegn og symptomer på denne tilstanden var varierte, men pasienter fikk ofte, men ikke utelukkende, feber og utslett forbundet med involvering av andre organsystemer. Andre relaterte manifestasjoner omfattet lymfadenopati, unormale leverfunksjonstester og hematuri. Fordi tilstanden varierer i sitt uttrykk, kan tegn og symptomer fra andre organsystemer, som ikke er nevnt her, forekomme.

Overfølsomhetssyndromet overfor antiepileptika oppsto tidsmessig nær oppstart av rufinamidbehandling og hos den pediatriiske populasjonen. Hvis denne reaksjonen mistenkes, bør rufinamid seponeres og alternativ behandling startes. Alle pasienter som utvikler utslett mens de tar rufinamid må overvåkes nøye.

QT-forkortelse

I en grundig QT-studie ga rufinamid en reduksjon i QTc-tid proporsjonal med konsentrasjonen. Selv om dette funnets underliggende mekanisme og sikkerhetsrelevans er ukjent, bør klinikere bruke klinisk skjønn ved vurdering av foreskriving av rufinamid til pasienter som utsettes for risiko ved ytterligere QTc-forkortelse (f.eks. medfødt kort QT-syndrom eller pasienter med familiebakgrunn med et slikt syndrom).

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med Inovelon. Leger bør tilstrebe at egnet prevensjon brukes, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva eller dosene av de orale antikonsepsjonskomponentene, er egnede ut fra den enkelte pasients kliniske situasjon (se pkt. 4.5 og 4.6).

Parahydroksybenzoater

Inovelon mikstur, suspensjon inneholder parahydroksybenzoater som kan forårsake allergiske reaksjoner (kan være forsinkede).

Sorbitol

Inovelon mikstur, suspensjon inneholder også sorbitol, og bør derfor ikke administreres til pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse.

Selv mordstanker

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med

antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med Inovelon.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sannsynlighet for at andre legemidler påvirker rufinamid

Andre antiepileptiske legemidler

Rufinamidkonsentrasjoner er ikke utsatt for klinisk relevante endringer ved samtidig administrering av kjente enzyminduserende antiepileptika.

For pasienter som får behandling med Inovelon og som starter behandling med valproat, kan en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av rufinamid forekomme. Den største økningen ble observert hos pasienter med lav kroppsvekt (<30 kg). Derfor bør dosereduksjon av Inovelon vurderes hos pasienter <30 kg som starter behandling med valproat (se pkt. 4.2).

Tillegg eller seponering av disse legemidlene eller dosejustering av disse legemidlene under pågående rufinamidbehandling kan kreve dosejustering av rufinamid (se pkt. 4.2).

Det ble ikke observert signifikante endringer i rufinamidkonsentrasjon etter samtidig bruk av lamotrigin, topiramate eller benzodiazepiner.

Sannsynlighet for at rufinamid påvirker andre legemidler

Andre antiepileptiske legemidler

Farmakokinetiske interaksjoner mellom rufinamid og andre antiepileptika er vurdert hos epilepsipasienter ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske modeller. Rufinamid syntes ikke å ha noen klinisk relevant effekt på "steady state"-konsentrasjoner av karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, topiramate, fenytoin eller valproat.

Orale antikonseptiva

Samtidig administrasjon av rufinamid 800 mg 2 ganger daglig og en kombinasjonspille (etinyløstradiol 35 µg og noretindron 1 mg) i 14 dager resulterte i en gjennomsnittlig reduksjon i etinyløstradiol AUC₀₋₂₄ på 22 % og i noretindron AUC₀₋₂₄ på 14 %. Studier med andre orale eller implanterte antikonseptiva har ikke blitt gjennomført. Kvinner i fertil alder som bruker hormonelle antikonseptiva anbefales å bruke en ekstra, sikker og effektiv prevensjonsmetode (se pkt. 4.4 og 4.6).

Cytokrom P450-enzymet

Rufinamid metaboliseres ved hydrolyse og metaboliseres ikke i merkbar grad av cytokrom P450-enzymet. Videre hemmer ikke rufinamid cytokrom P450-enzymets aktivitet (se pkt. 5.2). Det er derfor lite sannsynlig at det oppstår klinisk signifikante interaksjoner mediert ved rufinamids hemming av cytokrom P450-systemet. Rufinamid er vist å inducere cytokrom P450-enzymet CYP3A4 og kan derfor redusere plasmakonsentrasjoner av substanser som metaboliseres av dette enzymet. Effekten var liten til moderat. Gjennomsnittlig CYP3A4-aktivitet, målt som clearance av triazolam, økte med 55 % etter 11 dager med behandling med rufinamid 400 mg 2 ganger daglig. Triazolameksponeringen ble redusert med 36 %. Høyere rufinamiddoser kan gi en mer uttalt induksjon. Det kan ikke utelukkes at rufinamid også kan redusere eksponeringen av substanser som metaboliseres av andre enzymer eller som transporteres av transportproteiner som P-glykoprotein.

Det anbefales at pasienter som behandles med substanser som metaboliseres via CYP3A4-enzymet blir nøye overvåket i to uker etter oppstart eller etter avsluttet rufinamidbehandling, eller etter enhver større doseendring. Det kan være aktuelt å vurdere dosejustering av det andre

legemidlet som gis samtidig. Disse anbefalingene skal også vurderes når rufinamid brukes samtidig med legemidler med smalt terapeutisk vindu som warfarin og digoksin.

En spesifikk interaksjonsstudie med friske forsøkspersoner viste ingen påvirkning av rufinamid i en dose på 400 mg 2 ganger daglig, på farmakokinetikken til olanzapin, et CYP1A2-substrat.

Der er ingen tilgjengelige data om interaksjonen mellom rufinamid og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptiske legemidler generelt:

Det er vist at hos barn av kvinner med epilepsi er forekomsten av misdannelser to til tre ganger større enn forekomsten på ca. 3 % hos befolkningen generelt. Hos den behandlede populasjonen er det registrert en økning av misdannelser ved polyterapi, men i hvilken grad behandlingen og/eller sykdommen er ansvarlig er ikke belyst.

Videre bør ikke effektiv antiepileptikabehandling avbrytes brått, da forverring av sykdommen er skadelig for både mor og foster. Antiepileptikabehandling under graviditet bør diskuteres grundig med behandelende lege.

Risiko relatert til rufinamid:

Dyrestudier viste ingen teratogen effekt, men fostertoksisitet ved toksisitet hos moren ble observert (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

For rufinamid foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet.

Disse data tatt i betraktning skal ikke rufinamid brukes under graviditet, eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, hvis ikke strengt nødvendig.

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med rufinamid. Leger bør tilstrebe at egnet prevensjon brukes, og bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om orale antikonseptiva eller dosene av de orale antikonsepsjonskomponentene, er egnede ut fra den enkelte pasientens kliniske situasjon (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dersom kvinner som behandles med rufinamid planlegger å bli gravide, bør fortsatt bruk av dette legemidlet overveies nøye. Under graviditet kan avbrudd av behandling med et effektivt antiepileptikum være skadelig for både mor og foster hvis det medfører forverring av sykdommen.

Amming

Det er ikke kjent om rufinamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de mulige skadelige effektene for barn som ammes, bør amming unngås under morens behandling med rufinamid.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekter på fertilitet etter behandling med rufinamid.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inovelon kan gi svimmelhet, søvnighet og tåkesyn. Avhengig av individuell følsomhet kan rufinamid ha liten til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter må oppfordres til å vise aktsomhet under aktiviteter som krever høy årvåkenhet, for eksempel bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De kliniske utprøvingene har inkludert over 1900 pasienter, med forskjellige epilepsityper, som har blitt eksponert for rufinamid. De vanligst rapporterte bivirkningene samlet var hodepine, svimmelhet, tretthet og søvnighet. De vanligst observerte bivirkningene med en større forekomst enn placebo hos

pasienter med Lennox-Gastaut syndrom var søvnighet og oppkast. Bivirkningene var vanligvis lette til moderate i alvorlighetsgrad. Ved Lennox-Gastaut syndrom var andelen som avbrøt behandlingen grunnet bivirkninger 8,2 % for pasienter som fikk rufinamid og 0 % for pasienter som fikk placebo. De vanligste bivirkningene som medførte avbrudd i rufinamidbehandlingsgruppen var utslett og oppkast.

Bivirkningstabell

Rapporterte bivirkninger med en forekomst større enn placebo, i dobbeltblindede studier på pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller hos hele den rufinamideksponerte populasjonen, er nevnt i tabellen under ved foretrukket MedDRA-betegnelse, organklassesystem og etter frekvens.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni Influensa Nasofaryngitt Øreinfeksjon Sinusitt Rhinit		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi Spiseforstyrrelse Redusert appetitt		
Psykiatriske lidelser		Angst Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet* Hodepine Svimmelhet*	Status epileptikus* Kramper Koordinasjonsproblemer* Nystagmus Psykomotorisk hyperaktivitet Skjelving		
Øyesykdommer		Diplopi Tåkesyn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblødning		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Smerter i øvre abdomen Forstoppelse Dyspepsi Diaré		
Sykdommer i lever og galleveier			Leverenzymøkning	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer		Utslett* Akne		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggmerter		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Oligomenoré		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet	Unormal gange*		
Undersøkelser		Vekttap		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Hodeskade Blåmerker		

*Kryssreferanse til pkt. 4.4.

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon (alder 1 til yngre enn 4 år)

I en multisenter, åpen studie ble tillegg av rufinamid sammenlignet med tillegg av et annet antiepileptikum valgt av utprøver til eksisterende regime av 1 til 3 antiepileptika hos pediatriske pasienter i alderen 1 til yngre enn 4 år med utilstrekkelig kontrollert Lennox-Gastaut syndrom. I denne studien ble 25 pasienter, hvorav 10 var i alderen 1 til 2 år, eksponert for rufinamid som tilleggsbehandling i 24 uker i en dose på opptil 45 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i rufinamidbehandlingsgruppen (forekom hos ≥ 10 % av forsøkspersonene) var øvre luftveisinfeksjon og oppkast (28,0 % hver), pneumoni og søvnighet (20,0 % hver), sinusitt, otitis media, diaré, hoste og feber (16,0 % hver), samt bronkitt, forstoppelse, nesetetthet, utslett, irritabilitet og redusert appetitt (12,0 % hver). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av disse bivirkningene var tilsvarende som hos barn som var 4 år eller eldre og ungdom og som hos voksne. Alder hos pasienter yngre enn 4 år var ikke identifisert i den begrensede sikkerhetsdatabasen på grunn av det lave antallet pasienter i studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

4.9 Overdosering

Etter en akutt overdosering kan magen tømmes ved ventrikkelskylling eller ved utløsning av brekninger. Det er ingen spesifikk antidot for rufinamid. Behandling bør være støttende og kan omfatte hemodialyse (se pkt. 5.2).

Gjentatt dosering med 7200 mg/døgn var ikke forbundet med vesentlige tegn eller symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptikum, karboksamidderivat; ATC-kode: N03AF03.

Virkningsmekanisme

Rufinamid modulerer natriumkanalers aktivitet og forlenger deres inaktive tilstand. Rufinamid er aktivt i en rekke dyremodeller for epilepsi.

Klinisk erfaring

Inovelon (rufinamidtabletter) ble gitt i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie, i doser inntil 45 mg/kg/døgn i 84 dager, til 139 pasienter med dårlig anfallskontroll forbundet med Lennox-Gastaut syndrom (inkludert både atypiske absenser og drop-anfall). Mannlige og kvinnelige pasienter (mellom 4 og 30 år) kunne inkluderes dersom de hadde en anamnese med flere anfallstyper, som måtte omfatte både atypiske absenser og drop-anfall (dvs. tonisk-atoniske eller astatiske anfall), ble behandlet med 1 til 3 samtidige fast-dose antiepileptika; hadde hatt minst 90 anfall siste måned før 28-dagers baselineperioden på 28 dager, hadde EEG fra siste 6 måneder før studieinkludering som viste et mønster med "slow spike-and-wave"-komplekser (2,5 Hz), veide minst 18 kg og hadde CT- eller MR-bilde som bekreftet fravær av en progressiv lesjon. Alle anfall ble klassifisert etter "International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures". Da det er vanskelig for omsorgspersoner å skille klart mellom toniske og atoniske anfall, har det internasjonale ekspertpanelet av barnenevrologer blitt enige om å samle disse anfallstypene i en gruppe og kalle dem tonisk-atoniske anfall eller "drop-anfall". Som sådan ble drop-anfall brukt som et av de primære endepunktene. En signifikant forbedring ble sett for alle tre primærvariabler: prosentvis endring i total anfallsfrekvens over 28 dager i vedlikeholdsfasen i forhold til baseline (-35,8 % på Inovelon vs. -1,6 % på placebo, $p=0,0006$), antall tonisk-atoniske anfall (-42,9 % på Inovelon vs. 2,2 % på placebo, $p=0,0002$), og gradering av anfallenes alvorlighetsgrad fra totalvurderingen foretatt av foreldre/verge i slutten av den dobbeltblindede fasen (mye eller svært mye bedre hos 32,2 % på Inovelon vs. 14,5 % i placeboarmen, $p=0,0041$).

I tillegg ble Inovelon (rufinamid mikstur, suspensjon) gitt i en multisenter, åpen studie hvor tillegg av rufinamid ble sammenlignet med tillegg av et annet antiepileptikum valgt av utprøver til eksisterende regime av 1 til 3 antiepileptika hos pediatriske pasienter i alderen 1 til yngre enn 4 år med utilstrekkelig kontrollert Lennox-Gastaut syndrom. I denne studien ble 25 pasienter eksponert for rufinamid som tilleggsbehandling i 24 uker i en dose på opptil 45 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Totalt 12 pasienter fikk et annet antiepileptikum valgt av utprøver i kontrollarmen. Studien var hovedsakelig designet for sikkerhet og hadde ikke tilstrekkelig teststyrke til å vise en forskjell med hensyn til effektvariabler for anfall. Bivirkingsprofilen var tilsvarende som hos barn som var 4 år eller eldre, ungdom og voksne. I tillegg undersøkte studien kognitiv utvikling, adferd og språkutvikling hos forsøkspersoner behandlet med rufinamid sammenlignet med forsøkspersoner som fikk et annet antiepileptikum. Gjennomsnittlig endring basert på minste kvadraters metode, i "Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems"-skår etter 2 års behandling var 53,75 for gruppen med et annet antiepileptikum og 56,35 for rufinamidgruppen (minste kvadraters gjennomsnittlige forskjell [95 % KI] +2,60 [-10,5, 15,7], $P=0,6928$), og forskjellen mellom behandlingene var -2,776 (95 % KI: -13,3, 7,8, $P=0,5939$). På grunn av begrensningene i tilgjengelige data kunne studien imidlertid ikke konkludere med hensyn til effekt.

Populasjonsmodeller for farmakokinetikk/farmakodynamikk viste at reduksjonen av total og tonisk-atonisk anfallsfrekvens, bedringen av totalvurdering av anfallenes alvorlighetsgrad og økningen i sannsynlighet for reduksjon av anfallsfrekvens var avhengige av rufinamidkonsentrasjoner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmanivåer nås ca. 6 timer etter administrasjon. Maksimal konsentrasjon (C_{max}) og plasma-AUC for rufinamid øker mindre enn proporsjonalt med doser hos både fastende og bispiste friske forsøkspersoner og hos pasienter, sannsynligvis grunnet dosebegrensede absorpsjonsegenskaper. Etter enkeltdoser øker mat rufinamids biotilgjengelighet (AUC) med ca. 34 % og maksimalplasmakonsentrasjon med 56 %.

Inovelon mikstur, suspensjon og Inovelon filmdrasjerte tabletter er påvist bioekvivalente.

Distribusjon

I *in-vitro*-studier var kun en liten fraksjon av rufinamid (34 %) bundet til humane serumproteiner, med albumin ansvarlig for ca. 80 % av denne bindingen. Dette indikerer minimal risiko for legemiddelinteraksjoner ved fortrenning fra bindingssteder ved samtidig bruk av andre substanser. Rufinamid var jevnt fordelt mellom erytrocytter og plasma.

Biotransformasjon

Rufinamid elimineres nesten utelukkende ved metabolisme. Den viktigste metabolismeveien er hydrolyse av karboksylamidgruppen til det farmakologisk inaktive syrederivatet CGP 47292. Cytokrom P450-mediert metabolisme er svært liten. Dannelsen av små mengder glutationkonjugater kan ikke fullstendig utelukkes.

Rufinamid har vist liten eller ingen signifikant evne *in-vitro* til å virke som en kompetitiv eller mekanismebasert hemmer av følgende humane P450-enzymmer: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller CYP4A9/11-2.

Eliminasjon

Plasma-elimineringshalveringstiden er ca. 6–10 timer hos friske forsøkspersoner og epilepsipasienter. Gitt to ganger daglig med 12 timers mellomrom, akkumuleres rufinamid i den grad som antyd av sin terminale halveringstid, noe som indikerer at rufinamids farmakokinetikk er tidsuavhengig (dvs. ingen autoinduksjon av metabolisme).

I en radiomerkingstudie med tre friske forsøkspersoner var modersubstansen (rufinamid) den viktigste radioaktive komponenten i plasma, og representerte ca. 80 % av den totale radioaktiviteten, og metabolitten CGP 47292 utgjorde bare ca. 15 %. Nyreutskillelse var den viktigste elimineringeveien for virkestoffrelatert materiale, tilsvarende 84,7 % av dosen.

Linearitet/ikke-linearitet:

Rufinamids biotilgjengelighet er doseavhengig. Når dosen øker, faller biotilgjengeligheten.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske modeller er brukt til å vurdere påvirkningen av kjønn på rufinamids farmakokinetikk. Slike vurderinger indikerer at kjønn ikke påvirker rufinamids farmakokinetikk i klinisk relevant grad.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til en enkel 400 mg dose av rufinamid ble ikke påvirket hos forsøkspersoner med kronisk og alvorlig nyresvikt sammenlignet med friske forsøkspersoner. Plasmanivåene ble imidlertid redusert med ca. 30 % når hemodialyse ble gjennomført etter administrasjon av rufinamid, noe som indikerer at dette kan være en nyttig prosedyre ved overdosering (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt leverfunksjon, og Inovelon bør derfor ikke gis til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

En farmakokinetikkstudie med eldre friske forsøkspersoner viste ingen signifikant forskjell i farmakokinetikkparametre sammenlignet med yngre voksne.

Barn (1–12 år)

Barn har generelt lavere rufinamidclearance enn voksne, og denne forskjellen er knyttet til kroppsstørrelse. Studier med nyfødte barn eller barn og småbarn under 1 år er ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi indikerte ingen spesiell farer ved klinisk relevante doser.

Toksisitet observert hos hunder ved nivåer tilsvarende human eksponering ved maksimal anbefalt dose var leverforandringer, inkludert galletromber, kolestase og leverenzymøkninger antatt relatert til økt gallesekresjon hos denne arten. Det ble ikke vist holdepunkter for en assosiert risiko ved toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og aper.

I studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet var det redusert fostervekst og -overlevelse, og noen dødfødsler sekundært til toksisitet hos moren. Det ble imidlertid ikke observert effekter på morfologi og funksjon, inkludert læring og hukommelse, hos avkommet. Rufinamid var ikke teratogent hos mus, rotter eller kaniner.

Rufinamids toksisitetsprofil hos juvenile dyr var tilsvarende som hos voksne dyr. Redusert kroppsvektøkning ble observert hos både juvenile og voksne rotter og hunder. Lett levertoksisitet ble observert hos juvenile så vel som voksne dyr ved eksponeringsnivåer lavere eller tilsvarende de som nås hos pasienter. Det ble vist at alle funn var reversible etter seponering av behandling.

Rufinamid var ikke gentoksisk og hadde ikke karsinogent potensiale. En bivirkning som ikke er sett i kliniske studier, men som er sett hos dyr utsatt for samme eksponeringsnivå som klinisk eksponeringsnivå og med mulig relevans for mennesker, var myelofibrose i benmarg i karsinogenitetsstudien hos mus. Benigne neoplasmer i ben (osteomer) og hyperostose sett hos mus, ble oppfattet som et resultat av aktivering av et spesifikt musevirus via fluoridioner frigjort ved rufinamids oksidative metabolisme.

Vedrørende immunotoksisk potensiale, ble det observert små thymus og involusjoner i thymus hos hunder i en 13-ukers studie med signifikant respons ved den høye dosen hos hanner. I 13-ukers studien er det rapportert endringer i benmarg og lymfeforandringer hos hunner ved den høye dosen, med en lav insidens. Hos rotter ble redusert celletall i beinmarg og thymusatrofi bare sett i karsinogenitetsstudien.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Karmellosenatrium (E466)

Hydroksyetylcellulose

Sitronsyre, vannfri (E330)

Simetikonemulsjon, 30 % inneholdende benzoesyre, cyklotetrasiloksan, dimetikon, glykolstearat og glyseryldestearat, metylcellulose, PEG-40-stearat (polyetylen glykolstearat), polysorbat 65, silikagel, sorbinsyre, svovelsyre og vann.

Poloksamer 188

Metylparahydroksibenzoat (E218)

Propylparahydroksibenzoat (E216)

Propylenglykol (E1520).

Kaliumsorbat (E202)
Sorbitol (E420), flytende (ikke-krystalliserende)
Appelsinsmak
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter første åpning: 90 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske av orientert-polyetylentereftalat (o-PET) med barnesikret kork av polypropylen (PP). Hver flaske inneholder 460 ml suspensjon i en ytre pappeske.

Hver eske inneholder én flaske, to identiske, kalibrerte sprøyter til peroral dosering og en tilkoblingsadapter ("press-in-bottle"-adapter – PIBA). Sprøytene til peroral dosering er graderte i trinn på 0,5 ml.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Preparat: Tilkoblingsadapteren (PIBA) som følger med i produktesken skal settes godt inn i flaskehalsen før bruk og bli værende der så lenge flasken er i bruk. Doseringssprøyten skal settes inn i PIBA, og dosen trekkes ut av flasken som er vendt opp ned. Hetten skal settes på plass igjen etter hver anvendelse. Hetten passer korrekt når PIBA er på plass.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2007
Dato for siste fornyelse: 09. januar 2012

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg rufinamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10
10 tabletter, filmdrasjerte
30
30 tabletter, filmdrasjerte
50
50 tabletter, filmdrasjerte
60
60 tabletter, filmdrasjerte
100
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Storbritannia.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/001/NO-005/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inovelon 100 mg tabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 200 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg rufinamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10

10 tabletter, filmdrasjerte

30

30 tabletter, filmdrasjerte

50

50 tabletter, filmdrasjerte

60

60 tabletter, filmdrasjerte

100

100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannia.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/006/NO-010/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inovelon 200 mg tablett

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 200 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 400 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 400 mg rufinamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10

10 tabletter, filmdrasjerte

30

30 tabletter, filmdrasjerte

50

50 tabletter, filmdrasjerte

60

60 tabletter, filmdrasjerte

100

100 tabletter, filmdrasjerte

200

200 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Storbritannia.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/011/NO-016/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inovelon 400 mg tabletter

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 400 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eisai Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inovelon 40 mg/ml mikstur, suspensjon
Rufinamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml Inovelon mikstur, suspensjon inneholder 40 mg rufinamid.
1 flaske inneholder 18 400 mg rufinamid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også metylparahydroksybenzoat (E218)
propylparahydroksybenzoat (E216)
sorbitol (E420)

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon 460 ml.
Hver eske inneholder 1 flaske, 2 sprøyter og 1 tilkoblingsadapter ("press-in-bottle"-adapter – PIBA).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Ryst godt før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato/EXP:

Må brukes innen 90 dager etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Eisai Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN,
Storbritannia.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/378/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Inovelon 40 mg/ml

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Inovelon 100 mg tabletter, filmdrasjerte
Inovelon 200 mg tabletter, filmdrasjerte
Inovelon 400 mg tabletter, filmdrasjerte
Rufinamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inovelon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inovelon
3. Hvordan du bruker Inovelon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inovelon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inovelon er og hva det brukes mot

Inovelon inneholder et legemiddel som heter rufinamid. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika, som brukes til behandling av epilepsi (en tilstand med epileptiske anfall eller krampeanfall).

Inovelon brukes sammen med andre legemidler til å behandle anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos voksne, ungdom og barn fra 4 år. Lennox-Gastaut syndrom er navnet som er gitt til en gruppe av alvorlig epilepsi hvor du kan få gjentatte epileptiske anfall av ulike typer. Du har fått Inovelon av legen din for å redusere antall epileptiske anfall eller krampeanfall.

2. Hva du må vite før du bruker Inovelon

Bruk ikke Inovelon:

- dersom du er allergisk overfor rufinamid eller triazolderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom:

- du har medfødt kort QT-syndrom eller en familieanamnese med et slikt syndrom (elektrisk forstyrrelse i hjertet), da dette kan forverres ved inntak av rufinamid.
- du har leverproblemer. Det foreligger begrenset informasjon om bruk av rufinamid hos denne gruppen, og det kan være nødvendig å øke dosen av legemidlet ditt langsommere. Dersom leversykdommen din er alvorlig, kan legen beslutte at Inovelon ikke er anbefalt for deg.
- du får utslett eller feber. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon. Kontakt lege omgående da dette en sjelden gang kan bli alvorlig.
- du opplever en økning i antallet, alvorlighetsgraden eller varigheten av krampeanfallene dine må du kontakte lege omgående hvis dette skjer.

- du opplever problemer med å gå, unormale bevegelser, svimmelhet eller føler deg søvnnig, må du informere lege hvis noe av dette skjer.

Kontakt lege eller reis til sykehuset umiddelbart dersom du på noe som helst tidspunkt får tanker om å skade eller ta livet av deg mens du tar dette legemidlet (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege også hvis noen av disse hendelsene forekom på et tidligere tidspunkt.

Barn

Inovelon skal ikke gis til barn under 4 år da det ikke foreligger nok informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Inovelon

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Hvis du tar følgende legemidler: Fenobarbital, fosfenytoin, fenytoin eller primidon, kan du måtte overvåkes nøye i to uker ved starten av eller etter avsluttet behandling med rufinamid eller etter enhver større doseendring. Det kan også være nødvendig å endre dosen av de andre legemidlene, siden de kan bli noe mindre effektive når de gis sammen med rufinamid.

Antiepileptika og Inovelon

Dersom legen foreskriver eller anbefaler annen behandling for din epilepsi (f.eks. valproat) må du fortelle legen at du bruker Inovelon, da du kan trenge dosejustering.

Hos voksne og barn som tar høye doser av valproat samtidig med rufinamid vil dette medføre høye nivåer av rufinamid i blodet, og det kan derfor være nødvendig å justere dosen av Inovelon.

Dersom du også tar karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, vigabatrin eller primidon, kan disse redusere mengden av rufinamid som bidrar til å holde tilstanden din under kontroll. Rådfør deg med legen dersom du tar noen av disse legemidlene, da du kan trenge dosejustering av rufinamid.

Rådfør deg med lege dersom du tar hormonelle/orale prevensjonsmidler, f.eks. p-piller. Inovelon kan gjøre at p-piller ikke blir effektive i å forebygge graviditet. Det anbefales derfor at du bruker en ytterligere sikker og effektiv prevensjonsmetode (som en barrieremetode, f.eks. kondom) mens du tar Inovelon.

Rådfør deg med lege dersom du tar det blodfortynnende legemidlet warfarin. Det er mulig at legen må justere dosen.

Rådfør deg med lege dersom du tar digoksin (et legemiddel som brukes til behandling av hjertelidelser). Det er mulig at legen må justere dosen.

Inntak av Inovelon sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3 – "Hvordan du bruker Inovelon" for råd om inntak av Inovelon sammen med mat og drikke.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Inovelon hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må kun ta Inovelon under graviditet hvis legen sier det.

Det anbefales ikke å amme mens du tar Inovelon, da det ikke er kjent om rufinamid utskilles i morsmelk.

Dersom du er kvinne i fertil alder, må du bruke prevensjon mens du tar Inovelon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin samtidig med Inovelon.

Kjøring og bruk av maskiner

Inovelon kan gjøre deg svimmel, døsig eller påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen og etter at dosen din er økt. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis dette rammer deg.

Inovelon inneholder laktose

Dersom legen har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte lege før du tar dette legemidlet

3. Hvordan du bruker Inovelon

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Barn fra fire år som veier mindre enn 30 kg (som ikke bruker valproat)

Den anbefalte startdosen er 200 mg daglig tatt som to doser. Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 200 mg med to dagers mellomrom, til en døgndose som ikke er over 1000 mg.

Barn fra fire år som veier mindre enn 30 kg (som bruker valproat)

Hos barn under 30 kg som bruker valproat (en behandling mot epilepsi) er maksimal anbefalt døgndose av Inovelon 600 mg.

Den anbefalte startdosen er 200 mg daglig tatt som to doser. Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 200 mg med to dagers mellomrom, til maksimal anbefalt døgndose på 600 mg.

Voksne, ungdom og barn som veier 30 kg eller mer

Den vanlige startdosen er 400 mg daglig tatt som to doser. Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 400 mg med to dagers mellomrom, til en døgndose som ikke er over 3200 mg, avhengig av din vekt.

Noen pasienter kan få effekt av lavere doser, og legen din kan justere dosen avhengig av hvilken effekt du får av behandlingen.

Hvis du får bivirkninger kan legen din øke dosen langsommere.

Inovelon tabletter skal tas to ganger i døgnet med vann, morgen og kveld. Inovelon bør tas sammen med mat. Dersom du har svelgevansker kan du knuse tablettene, bland så pulveret i ca. et halvt glass (100 ml) vann og drikk dette omgående.

Du må ikke redusere dosen eller slutte å ta legemidlet med mindre det er anvist av lege.

Dersom du tar for mye av Inovelon

Dersom du kan ha tatt for mye av Inovelon, må du informere lege eller apotek omgående, eller kontakte din nærmeste legevakt og ta med deg legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Inovelon

Dersom du har glemt å ta en dose, fortsett å ta legemidlet ditt som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt mer enn én dose, må du rådføre deg med lege.

Dersom du avbryter behandling med Inovelon

Hvis legen ber deg avbryte behandlingen, følg legens anvisninger om gradvis reduksjon av Inovelon for å redusere faren for flere anfall.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige:

Utslett og/eller feber. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon. Informer legen din eller oppsøk nærmeste sykehus omgående hvis dette rammer deg.

Endring i typen krampeanfalle du får/hyppigere krampeanfalle som varer lenge (kalles status epileptikus). Informer legen din omgående.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi slik som Inovelon, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig (se avsnitt 2).

Du kan oppleve følgende bivirkninger med dette legemidlet. Informer lege dersom du har noe av følgende:

Svært vanlige (flere enn 1 av 10 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Svimmelhet, hodepine, kvalme, oppkast, søvnighet, tretthet.

Vanlige (flere enn 1 av 100 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Problemer fra nervesystemet: vansker med å gå, unormale bevegelser, kramper/anfalle, uvanlige øyebevegelser, tåkesyn, skjelving.

Problemer fra mage-tarmsystemet: magesmerter, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, løs avføring (diaré), tap av eller endring av appetitt, vekttap.

Infeksjoner: Øreinfeksjon, influensa, tett nese, lungeinfeksjon.

I tillegg har pasienter opplevd: angst, søvnløshet, neseblødning, kviser, utslett, ryggmerter, uregelmessig menstruasjon, blåmerker, hodeskade (som følge av tilfeldig skade under et krampeanfalle).

Mindre vanlige (mellom 1 av 100 og 1 av 1000 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Allergiske reaksjoner og økte leverfunksjonsmarkører (leverenzymøkning).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inovelon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlets utseende er endret.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inovelon

- Virkestoff er rufinamid.

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg rufinamid.

Hver 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg rufinamid.

Hver 400 mg filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg rufinamid.

- Hjelpesoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, maisstivelse, krysskarmellosenatrium, hypromellose, magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og kolloidal, vannfri silika. Filmdrasjeringen består av hypromellose, makrogoler (8000), titandioksid (E171), talkum og jernoksid, rødt (E172).

Hvordan Inovelon ser ut og innholdet i pakningen:

- Inovelon 100 mg tabletter er rosa, ovale, lett konvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider, preget med 'C261' på den ene siden og glatte på den andre siden. De er tilgjengelige i pakninger på 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter, filmdrasjerte.
- Inovelon 200 mg tabletter er rosa, ovale, lett konvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider, preget med 'C262' på den ene siden og glatte på den andre siden. De er tilgjengelige i pakninger på 10, 30, 50, 60 og 100 tabletter, filmdrasjerte.
- Inovelon 400 mg tabletter er rosa, ovale, lett konvekse filmdrasjerte tabletter, med delestrek på begge sider, preget med 'C263' på den ene siden og glatte på den andre siden. De er tilgjengelige i pakninger på 10, 30, 50, 60, 100 og 200 tabletter, filmdrasjerte.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannia.

Tilvirker:

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 8600 1400

(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 8600 1400

(Обединеното кралство)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: +46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

Eesti

(Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: +(34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
Egyesült Királyság (Nagy-Britannia)

Malta

Associated Drug Company Ltd
Tel: + 356 (0) 2277 8000

Nederland

Eisai BV.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 487 55 40

România

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Liebritānija)

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Inovelon 40 mg/ml mikstur, suspensjon

Rufinamid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inovelon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inovelon
3. Hvordan du bruker Inovelon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inovelon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inovelon er og hva det brukes mot

Inovelon inneholder et legemiddel som heter rufinamid. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles antiepileptika, som brukes til behandling av epilepsi (en tilstand med epileptiske anfall eller krampeanfall).

Inovelon brukes sammen med andre legemidler til å behandle anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos voksne, ungdom og barn fra 4 år. Lennox-Gastaut syndrom er navnet som er gitt til en gruppe av alvorlig epilepsi hvor du kan få gjentatte epileptiske anfall av ulike typer. Du har fått Inovelon av legen din for å redusere antall epileptiske anfall eller krampeanfall.

2. Hva du må vite før du bruker Inovelon

Bruk ikke Inovelon:

- dersom du er allergisk overfor rufinamid eller triazolderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek dersom:

- du har medfødt kort QT-syndrom eller en familieanamnese med et slikt syndrom (elektrisk forstyrrelse i hjertet), da dette kan forverres ved inntak av rufinamid.
- du har leverproblemer. Det foreligger begrenset informasjon om bruk av rufinamid hos denne gruppen, og det kan være nødvendig å øke dosen av legemidlet ditt langsommere. Dersom leversykdommen din er alvorlig, kan legen beslutte at Inovelon ikke er anbefalt for deg.
- du får utslett eller feber. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon. Kontakt lege omgående, da dette en sjelden gang kan bli alvorlig.
- du opplever en økning i antallet, alvorlighetsgraden eller varigheten av krampeanfallene dine, må du kontakte lege omgående hvis dette skjer.
- du opplever problemer med å gå, unormale bevegelser, svimmelhet eller føler deg søvnlig, må du informere lege hvis noe av dette skjer.

Kontakt lege eller reis til sykehuset umiddelbart dersom du på noe som helst tidspunkt får tanker om å skade eller ta livet av deg mens du tar dette legemidlet (se avsnitt 4).

Rådfør deg med lege også hvis noen av disse hendelsene forekom på et tidligere tidspunkt.

Barn

Inovelon skal ikke gis til barn under 4 år da det ikke foreligger nok informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Inovelon

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Hvis du tar følgende legemidler: Fenobarbital, fosfentyoin, fentyoin eller primidon, kan du måtte overvåkes nøye i to uker ved starten av eller etter avsluttet behandling med rufinamid eller etter enhver større doseendring. Det kan også være nødvendig å endre dosen av de andre legemidlene, siden de kan bli noe mindre effektive når de gis sammen med rufinamid.

Antiepileptika og Inovelon

Dersom legen foreskriver eller anbefaler annen behandling for din epilepsi (f.eks. valproat) må du fortelle legen at du bruker Inovelon, da du kan trenge dosejustering.

Hos voksne og barn som tar høye doser av valproat samtidig med rufinamid vil dette medføre høye nivåer av rufinamid i blodet. Det kan være nødvendig at legen reduserer dosen av Inovelon.

Dersom du også tar karbamazepin, fenobarbital, fentyoin, vigabatrin eller primidon, kan disse redusere mengden av rufinamid som bidrar til å holde tilstanden din under kontroll. Rådfør deg med legen dersom du tar noen av disse legemidlene, da du kan trenge dosejustering av rufinamid.

Rådfør deg med lege dersom du tar hormonelle/orale prevensjonsmidler, f.eks. p-piller. Inovelon kan gjøre at p-piller ikke blir effektive i å forebygge graviditet. Det anbefales derfor at du bruker en ytterligere sikker og effektiv prevensjonsmetode (som en barrieremetode, f.eks. kondom) mens du tar Inovelon.

Rådfør deg med lege dersom du tar det blodfortynnende legemidlet warfarin. Det er mulig at legen må justere dosen.

Rådfør deg med lege dersom du tar digoksin (et legemiddel som brukes til behandling av hjertelidelser). Det er mulig at legen må justere dosen.

Inntak av Inovelon sammen med mat og drikke

Se avsnitt 3 – "Hvordan du bruker Inovelon" for råd om inntak av Inovelon sammen med mat og drikke.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Inovelon hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må kun ta Inovelon under graviditet hvis legen sier det.

Det anbefales ikke å amme mens du tar Inovelon, da det ikke er kjent om rufinamid utskilles i morsmelk.

Dersom du er kvinne i fertil alder, må du bruke prevensjon mens du tar Inovelon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin samtidig med Inovelon.

Kjøring og bruk av maskiner

Inovelon kan gjøre deg svimmel, døsig eller påvirke synet ditt, spesielt i begynnelsen av behandlingen og etter at dosen din er økt. Ikke kjør eller bruk maskiner hvis dette rammer deg.

Inovelon inneholder sorbitol

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Inovelon inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216)

Disse innholdsstoffene kan forårsake allergiske reaksjoner (som kan være forsinket).

3. Hvordan du bruker Inovelon

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Barn fra fire år som veier mindre enn 30 kg (som ikke bruker valproat)

Den anbefalte startdosen er 200 mg daglig tatt som to doser. Dette er 5 ml mikstur gitt som én 2,5 ml dose om morgenen og én 2,5 ml dose om kvelden.

Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 200 mg med to dagers mellomrom, til en døgndose som ikke er over 1000 mg (25 ml).

Barn fra fire år som veier mindre enn 30 kg (som bruker valproat)

Hos barn under 30 kg som bruker valproat (en behandling mot epilepsi) er maksimal anbefalt døgndose av Inovelon 600 mg.

Den anbefalte startdosen er 200 mg daglig tatt som to doser. Dette er 5 ml mikstur gitt som én 2,5 ml dose om morgenen og én 2,5 ml dose om kvelden.

Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 200 mg med to dagers mellomrom, til maksimal anbefalt døgndose på 600 mg (15 ml).

Voksne, ungdom og barn som veier 30 kg eller mer

Den vanlige startdosen er 400 mg daglig tatt som to doser. Dette er 10 ml mikstur tatt som én 5 ml dose om morgenen og én 5 ml dose om kvelden.

Dosen vil bli tilpasset deg av legen og kan økes med 400 mg med to dagers mellomrom, til en døgndose som ikke er over 3200 mg, avhengig av din vekt.

Noen pasienter kan få effekt av lavere doser, og legen din kan justere dosen avhengig av hvilken effekt du får av behandlingen.

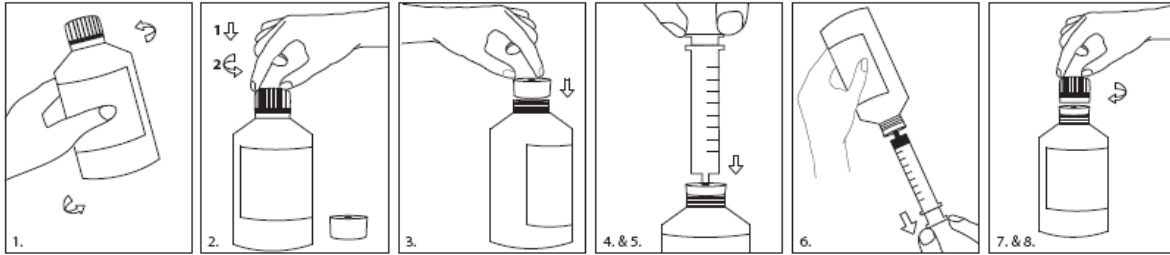
Hvis du får bivirkninger kan legen din øke dosen langsommere.

Inovelon mikstur, suspensjon skal tas to ganger i døgnet med vann, morgen og kveld. Det bør tas sammen med mat.

Administrasjonsmåte

Bruk den medfølgende sprøyten og adapteren til dosering.

Anvisninger om bruk av sprøyten og adapteren gis nedenfor:



1. Ryst godt før bruk.
2. Trykk ned og skru på korken for å åpne flasken
3. Sett adapteren inn i flaskehalsen slik at den blir helt tett
4. Skyv stempelet på sprøyten helt ned
5. Sett sprøyten så langt inn i adapteråpningen som det lar seg gjøre.
6. Vend opp ned, og trekk ut den foreskrevne mengden Inovelon fra flasken.
7. Vend opp igjen, og fjern sprøyten
8. La adapteren bli igjen, og sett korken tilbake på flasken. Vask sprøyten med rent vann, og tørk grundig.

Du må ikke redusere dosen eller slutte å ta legemidlet med mindre det er anvist av lege.

Dersom du tar for mye av Inovelon

Dersom du kan ha tatt for mye av Inovelon, må du informere lege eller apotek omgående eller kontakte din nærmeste legevakt og ta med deg legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Inovelon

Dersom du har glemt å ta en dose, fortsett å ta legemidlet ditt som vanlig. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du har glemt mer enn én dose, må du rådføre deg med lege.

Dersom du avbryter behandling med Inovelon

Hvis legen ber deg avbryte behandlingen, følg legens anvisninger om gradvis reduksjon av Inovelon for å redusere faren for flere anfall.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan være svært alvorlige:

Utslett og/eller feber. Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon. Informer legen din eller oppsøk nærmeste sykehus omgående hvis dette rammer deg.

Endring i typen krampeanfall du får / hyppigere krampeanfall som varer lenge (kalles status epileptikus). Informer legen din omgående.

Et lite antall mennesker som blir behandlet med legemidler mot epilepsi slik som Inovelon, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Dersom du på noe tidspunkt har slike tanker, må du kontakte legen din øyeblikkelig (se avsnitt 2).

Du kan oppleve følgende bivirkninger med dette legemidlet. Informer lege dersom du har noe av følgende:

Svært vanlige (flere enn 1 av 10 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Svimmelhet, hodepine, kvalme, oppkast, søvnighet, tretthet.

Vanlige (flere enn 1 av 100 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Problemer fra nervesystemet: vansker med å gå, unormale bevegelser, kramper/anfall, uvanlige øyebevegelser, tåkesyn, skjelving.

Problemer fra mage-tarmsystemet: magesmerter, forstoppelse, fordøyelsesbesvær, løs avføring (diaré), tap av eller endring av appetitt, vekttap.

Infeksjoner: Øreinfeksjon, influensa, tett nese, lungeinfeksjon.

I tillegg har pasienter opplevd: angst, søvnløshet, neseblødning, kviser, utslett, ryggmerter, uregelmessig menstruasjon, blåmerker, hodeskade (som følge av tilfeldig skade under et krampeanfall).

Mindre vanlige (mellom 1 av 100 og 1 av 1000 pasienter) bivirkninger av Inovelon er:

Allergiske reaksjoner og økte leverfunksjonsmarkører (leverenzymøkning).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inovelon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hvis det finnes gjenværende mikstur i flasken mer enn 90 dager etter at den første gang ble åpnet, bør den ikke brukes.

Miksturen må ikke brukes hvis du oppdager endringer i legemidlets utseende eller lukt. Returner legemidlet til apoteket.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inovelon

- Virkestoff er rufinamid. Hver milliliter inneholder 40 mg rufinamid. 5 ml inneholder 200 mg rufinamid.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose og karmellosenatrium, vannfri sitronsyre, simetikonemulsjon 30 % (inneholdende benzosyre, cyklotetrasiloksan, dimetikon, glykolstearat og glyceryldistearat, metylcellulose, PEG-40-stearat [polyetylen glykolstearat], polysorbat 65, silikagel, sorbinsyre, svovelsyre og vann), poloksamer 188, hydroksyetylcellulose, metylparahydroksybenzoat (E218), propylparahydroksybenzoat (E216), kaliumsorbat, propylenglykol (E1520), sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende), appelsinsmak og vann.

Hvordan Inovelon ser ut og innholdet i pakningen

- Inovelon er en lett klebrig suspensjon. Den leveres i en flaske på 460 ml med to identiske sprøyter og en tilkoblingsadapter ("push-in-bottle"-adapter – PIBA). Sprøytene er graderte i trinn på 0,5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Storbritannia.

Tilvirker:

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Storbritannia.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Обединеното кралство)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
Egyesült Királyság (Nagy-Britannia)

Danmark

Eisai AB
Tlf: +46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Malta

Associated Drug Company Ltd
Tel: + 356 (0) 2277 8000

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

Nederland

Eisai BV.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Eesti

(Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: +(34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0) 8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000
(Ελλάδα)

Latvija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Liebritānija)

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0) 20 8600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 487 55 40

România

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Eisai AB
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 8600 1400

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

