

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inovelon 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Inovelon 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Inovelon 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

### Suukaudne tablett

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg rufinamiidi.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg rufinamiidi.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rufinamiidi.

### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Iga 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg laktoosi (monohüdraadina).  
Iga 400 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

### Õhukese polümeerikattega tablett.

100 mg: roosa ovaaljas veidi kumer ligikaudu 10,2 mm pikkune tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ning ühel küljel on surutrükk „C261“ ja teine külg on tühi. Tableti saab jagada võrdseteks poolteks.

200 mg: roosa ovaaljas veidi kumer ligikaudu 15,2 mm pikkune tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ning ühel küljel on surutrükk „C262“ ja teine külg on tühi. Tableti saab jagada võrdseteks poolteks.

400 mg: roosa ovaaljas veidi kumer ligikaudu 18,2 mm pikkune tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ning ühel küljel on surutrükk "C263" ja teine külg on tühi. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Inovelon on näidustatud krambihogude täiendavaks raviks Lennox-Gastaut' sündroomiga 1-aastastele või vanematele patsientidele.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi rufinamiidiga peab alustama epilepsia ravi kogemusega pediaater või neuroloog.

Inoveloni suukaudne suspensioon ja Inoveloni õhukese polümeerikattega tabletid on võrdsete annuste korral omavahel vahetatavad. Patsiente tuleb üleminekuperioodil jälgida.

## Annustamine

### **Kasutamine ühe aasta kuni vähem kui nelja aasta vanustel lastel**

#### *Valproaati mittekasutavad patsiendid*

Ravi tuleb alustada annusega 10 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada iga kahe päeva järel kuni 10 mg/kg võrra ööpäevas sihtannuseni 45 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Maksimaalne soovitatav annus sellele patsiendirühmale on 45 mg/kg ööpäevas.

#### *Valproaati kasutavad patsiendid*

Kuna valproaat vähendab oluliselt rufinamiidi kliirensit, on valproaatravi saavatel patsientidel soovitatav kasutada Inoveloni väiksemat maksimaalset annust. Ravi tuleb alustada annusega 10 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest võib annust suurendada iga kahe päeva järel kuni 10 mg/kg võrra ööpäevas sihtannuseni 30 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Maksimaalne soovitatav annus sellele patsiendirühmale on 30 mg/kg ööpäevas.

Kui Inoveloni soovitatavat arvatud annust ei saavutata, tuleb annus määrata tervete 100 mg tablettide täisarvuna.

### **Kasutamine nelja-aastastel või vanematel ja alla 30 kg kaaluvatel lastel**

#### *Patsiendid kehakaaluga < 30 kg, kes ei saa ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 200 mg (5 ml) päevas. Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest vastusest ja taluvusest 200 mg võrra päevas, mitte sagedamini kui iga kahe päeva järel, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 1000 mg päevas.

*Annuseid kuni 3600 mg päevas on uuritud vähestel patsientidel.*

#### *Patsiendid kehakaaluga < 30 kg, kes saavad ka ravi valproaadiga:*

Kuna valproaat vähendab oluliselt rufinamiidi kliirensit, on valproaatravi saavatel patsientidel kehakaaluga < 30 kg soovitatav kasutada Inoveloni väiksemat maksimaalset annust. Ravi tuleb alustada päevaannusega 200 mg. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest võib annust suurendada mitte varem kui 2 päeva pärast 200 mg võrra päevas, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 600 mg päevas.

### **Kasutamine täiskasvanutel, noorukitel ja nelja-aastastel ning vanematel lastel kehakaaluga alates 30 kg**

#### *Patsiendid kehakaaluga > 30 kg, kes ei saa ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 400 mg päevas. Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest vastusest ja taluvusest 400 mg võrra päevas, mitte sagedamini kui iga üle päeva, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni, mis on näidatud allpool tabelis.

Kehakaalu vahemik	30,0...50,0 kg	50,1...70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimaalne soovituslik annus	1800 mg ööpäevas	2400 mg ööpäevas	3200 mg ööpäevas

Annuseid kuni 4000 mg ööpäevas (vahemikus 30...50 kg) või 4800 mg ööpäevas (üle 50 kg kaaluvatel) on uuritud vähestel patsientidel.

*Patsiendid kehakaaluga > 30 kg, kes saavad ka ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 400 mg ööpäevas. Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest vastusest ja taluvusest 400 mg võrra ööpäevas, mitte sagedamini kui üle päeva, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni, mis on näidatud allpool tabelis.

Kehakaalu vahemik	30,0...50,0 kg	50,1...70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimaalne soovituslik annus	1200 mg ööpäevas	1600 mg ööpäevas	2200 mg ööpäevas

#### *Eakad*

Rufinamiidi kasutamise kohta eakatel on vähe teavet. Kuna rufinamiidi farmakokineetika eakatel ei muutu (vt lõik 5.2), ei ole annuse korrigeerimine üle 65-aastastel patsientidel vajalik.

#### *Neerukahjustus*

Uuring raske neerukahjustusega patsientidega näitas, et neil patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja annust tiitrima hoolikalt. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

#### *Rufinamiidravi lõpetamine*

Kui ravi rufinamiidiga lõpetatakse, tuleb seda teha järk-järgult. Kliinilistes uuringutes lõpetati ravi rufinamiidiga annuse vähendamise teel ligikaudu 25% võrra iga kahe päeva järel (vt lõik 4.4).

Kui üks või mitu annust on vahele jäänud, tuleb kliinilist seisundit individuaalselt hinnata.

Kontrollimata avatud uuringud on näidanud pikaajalist püsivat efektiivsust, kuigi rohkem kui kolm kuud kestnud kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud.

#### *Lapsed*

Rufinamiidi ohutus ja efektiivsus vastsündinutel, imikutel ja väikelastel ning vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

#### Manustamisviis

Rufinamiid on suukaudselt manustatav ravim.

Tabletti tuleb võtta kaks korda ööpäevas veega, hommikul ja õhtul, kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena.

Inoveloni tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2). Kui patsiendil on raske neelata, võib tabletid purustada ja manustada pooles klaasis vees. Teine võimalus on kasutada poolitusjoont tableti murdmiseks kaheks võrdseks annuseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, triasooli derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Epileptiline seisund

Kliinilistes uuringutes on ravi ajal rufinamiidiga esinenud epileptilisi seisundeid (*status epilepticus*), kuid mitte platseebo kasutamisel. Nende nähtude tulemusena katkestati ravi rufinamiidiga 20%-l

juhtudest. Kui patsiendil tekib võrreldes tema ravieelse seisundiga uut liiki epilepsiahooge ja/või tekib sagedamini *status epilepticus*, tuleb ravi kasu ja riski suhet uuesti hinnata.

### Rufinamiidravi lõpetamine

Rufinamiidi kasutamine tuleb lõpetada järk-järgult, et vähendada krampide tekkimise võimalust ravi lõpetamisel. Kliinilistes uuringutes lõpetati ravi annuse vähendamise teel ligikaudu 25% võrra iga kahe päeva järel. Samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite kasutamise lõpetamise kohta pärast seda, kui rufinamiidi lisamise tulemusena on krampide üle kontroll saavutatud, ei ole piisavalt andmeid.

### Kesknärvisüsteemi reaktsioonid

Rufinamiidraviga on seostatud pearinglust, unisust, ataksiat ja kõnnakuhäireid, mis võivad suurendada selles populatsioonis kukkumiste sagedust (vt lõik 4.8). Patsiendid ja hooldajad peaksid olema ettevaatlikud, kuni ravimi võimalikud mõjud pole neile selged.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravi rufinamiidiga on põhjustanud tõsist ülitundlikkuse sündroomi (sh DRESS (ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ja Stevensi-Johnsoni sündroom) epilepsiaravimi suhtes. Sellel häirel oli mitmesuguseid nähte ja sümptomeid, kuid patsientidel esinesid tüüpiliselt (kuigi mitte ainult) palavik ja lööve koos muude organsüsteemide haaratusega. See avaldus muu hulgas ka lümfadenopaatia, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallete ja hematuuriana. Kuna nimetatud häire väljendub erinevalt, võib esineda ka siin mainimata organsüsteemide nähte ja sümptomeid. Ülitundlikkuse sündroom epilepsiaravimi suhtes esines rufinamiidravi alustamisele lähedasel ajal ja pediaatrilises populatsioonis. Kui on sellise reaktsiooni kahtlus, tuleb ravi rufinamiidiga lõpetada ja alustada alternatiivset ravi. Kõiki patsiente, kellel tekib rufinamiidi kasutamisel lööve, tuleb hoolikalt jälgida.

### QT-intervalli lühenemine

Põhjalikus QT-intervalli uuringus lühendas rufinamiid QTc-intervalli proportsionaalselt kontsentratsiooniga. Kuigi selle leiu aluseks olev mehhanism ja selle asjakohasus ohutuse seisukohalt ei ole teada, peab arst kliinilise hindamise tulemusena otsustama, kas rufinamiidi on sobiv määrata patsientidele, kellel on QTc-intervalli kestuse edasise lühenemise oht (nt kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroom või sellise sündroomi esinemine sugulastel).

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Inoveloniga kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Arst peab püüdma tagada sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamise ja kliiniliselt hindama, kas suukaudsed rasestumisvastased ravimid või suukaudsete rasestumisvastaste ravimite komponentide annused on patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

### Laktoos

Inovelon sisaldab laktoosi, mistõttu haruldase päriliku häire galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Enesetapumõtted

Mitme näidustuse puhul epilepsiaravimitega ravitud patsientidel on esinenud enesetapumõtteid ja -käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringute metaanalüüs on näidanud samuti vähest enesetapumõtete ja -käitumise riski suurenemist. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada ning kättesaadavad andmed ei välista suurenenud riski Inoveloni kasutamisel.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja -käitumise nähtude suhtes ja kaaluda sobiva ravi kasutamist. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) on soovitatav enesetapumõtete ja -käitumise nähtude tekkimisel pidada nõu arstiga.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### Muude ravimite võimalik mõju rufinamiidile

###### *Muud epilepsiaravimid*

Ravimi kasutamine samaaegselt teadaolevalt ensüüme indutseerivate epilepsiaravimitega rufinamiidi kontsentratsioone kliiniliselt olulisel määral ei mõjuta.

Valproaatravi alustamisel võib Inoveloniga ravitavatel patsientidel rufinamiidi kontsentratsioon vereplasmas oluliselt tõusta.

Seepärast tuleb valproaatravi alustamisel kaaluda patsientidel Inoveloni annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Nende ravimite lisamisel või nende kasutamise lõpetamisel või nende ravimite annuse korrigeerimisel rufinamiidravi ajal võib osutada vajalikuks rufinamiidi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Pärast samaaegset manustamist lamotrigiini, topiramaadi või bensodiasepiinidega ei ole olulisi muutusi rufinamiidi kontsentratsioonis täheldatud.

##### Rufinamiidi võimalik mõju muudele ravimitele

###### *Teised epilepsiaravimid*

Rufinamiidi farmakokineetilisi koostoimeid teiste epilepsiaravimitega on hinnatud epilepsiahaigetel, kasutades populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist. Rufinamiidil ei näi olevat kliiniliselt olulist mõju karbamasepiini, lamotrigiini, fenobarbitaali, topiramaadi, fenütoiini ega valproaadi püsikontsentratsioonidele.

###### *Suukaudsed rasestumisvastased ravimid*

Rufinamiidi 800 mg kaks korda päevas koosmanustamisel kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimiga (etüüülestradiool 35 µg ja noretindoon 1 mg) 14 päeva jooksul väheneb etüüülestradiooli AUC<sub>0-24</sub> keskmiselt 22% ja noretindrooni AUC<sub>0-24</sub> 14%. Teiste suukaudsete ega implanteeritavate rasestumisvastaste ravimitega ei ole uuringuid läbi viidud. Hormonaalseid rasestumisvastasteid ravimeid kasutavatel fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada lisaks mõnda muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

###### *Tsütokroom P450 ensüümid*

Rufinamiid metaboliseerub hüdrolüüsi teel ning tsütokroom P450 ensüümid seda märkimisväärselt ei metaboliseeri. Ka rufinamiid ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüümide aktiivsust (vt lõik 5.2). Seega on ebatõenäolised kliiniliselt olulised koostoimed, mida vahendaks rufinamiidi inhibeeriv mõju tsütokroom P450 süsteemile. On näidatud, et rufinamiid indutseerib tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 ja võib seetõttu vähendada nende ainete plasmakontsentratsioone, mida see ensüüm metaboliseerib. See mõju oli tagasihoidlik kuni mõõdukas. Keskmise CYP3A4 aktiivsus, mõõdetuna triasolaami kliirensina, suurenes pärast 11-päevast ravi rufinamiidiga (400 mg kaks korda päevas) 55% võrra. Triasolaami sisaldus vähenes 36% võrra. Suuremad rufinamiidi annused võivad esile kutsuda tugevama induktsiooni. Ei ole välistatud, et rufinamiid võib vähendada ka ainete sisaldust, mis metaboliseeritakse teiste ensüümide poolt või transporditakse transportvalkudega, nt P-glükoproteiiniga.

CYP3A4 ensüümisüsteemiga metaboliseeritavaid aineid saavaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida kahe nädala jooksul ravi alustamisel või pärast ravi lõppu rufinamiidiga või pärast annuse olulist muutmist. Võib osutada vajalikuks samaaegselt kasutatava ravimi annuse korrigeerimine. Neid

soovitusi tuleb arvestada ka rufinamiidi kasutamisel samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga ainetega, näiteks varfariini ja digoksiiniga.

Koostoimeuuring tervete isikutega ei näidanud kaks korda päevas annuses 400 mg manustatava rufinamiidi mõju CYP1A2 substraadi olansapiini farmakokineetikale.

Andmeid rufinamiidi koostoime kohta alkoholiga ei ole.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

*Epilepsia ja epilepsiaravimitega üldiselt seotud riskid:*

On näidatud, et epilepsiaga naiste lastel esineb väärenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus see määr on ligikaudu 3%. Ravitavas populatsioonis on täheldatud väärengute kasvu polüteraapia korral, kuid ei ole kindlaks määratud, mil määral see on põhjustatud ravist ja/või haigusest.

Pealegi ei tohi efektiivset epilepsiaravi järsult katkestada, sest haiguse süvenemine on kahjulik nii emale kui ka lootele. Ravi epilepsiaravimitega raseduse ajal tuleb raviarstiga hoolikalt arutada.

*Rufinamiidiga seotud riskid:*

Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid emasloomale mõjuva toksilisuse korral täheldati toksilisust lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Rufinamiidi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid.

Neid andmeid arvesse võttes ei tohi rasedad ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, rufinamiidi kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rufinamiidiga kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Arst peab püüdma tagada sobiva rasestumisvastase meetodi kasutamise ja kliiniliselt hindama, kas suukaudsed rasestumisvastased ravimid või suukaudsete rasestumisvastaste ravimite komponentide annused on patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kui rufinamiidiga ravitav naine kavatseb rasestuda, tuleb selle ravimi kasutamise jätkamist hoolikalt kaaluda. Raseduse ajal võib efektiivse epilepsiaravi lõpetamine kahjustada nii ema kui ka loodet, kui haigus selle tagajärjel süveneb.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas rufinamiid eritub inimese rinnapiima. Võimaliku kahjuliku mõju tõttu imetatavale lapsele tuleb emal rufinamiid-ravi ajal imetamisest hoiduda.

##### Fertiilsus

Rufinamiidravi toime kohta viljakusele andmed puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Inovelon võib põhjustada pearinglust, unisust ja nägemise ähmastumist. Olenevalt individuaalsest tundlikkusest võib rufinamiid omada kergelt kuni tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsiendil tuleb soovitada olla ettevaatlik tegevustes, mis nõuavad suuremat valvsust, nt auto juhtimisel või masinate käsitsemisel.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilises arendusprogrammis osales üle 1900 patsiendi, kelle erinevat tüüpi epilepsiaid raviti rufinamiidiga. Üldiselt olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed peavalu, pearinglus, väsimus ja unisus. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida esines Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel sagedamini kui platseebo kasutamisel, olid unisus ja oksendamine. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged kuni mõõduka raskusega. Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel oli ravi kõrvaltoimete tõttu katkestamise määr rufinamiidi kasutanud patsientidel 8,2% ja platseebot kasutanud patsientidel 0%. rufinamiidiga ravitud rühmas olid ravi katkestamist nõudvad kõrvaltoimed kõige sagedamini lööve ja oksendamine.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines sagedamini kui platseebo kasutamisel Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel läbiviidud topeltpimedates uuringutes või üldises rufinamiidi kasutavas populatsioonis, on loetletud allpool tabelis MedDRA süsteemi eelistatud terminite, organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kopsupõletik Gripp Nasofarügiit Kõrvainfektsioon Sinusiit Riniit		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus*	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia Söömishäire Isu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired		Ärevus Unetus		
Närvisüsteemi häired	Unisus* Peavalu Pearinglus*	Status epilepticus* Krambid Koordinaatsioonihäired* Nüstagm Psühhomotoorne Hüperaktiivsus Treemor		
Silma kahjustused		Diploopia Nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks		
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Valu ülakõhus Kõhukinnisus		



Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
		Düspepsia Kõhulahtisus		
Maksa ja sapiteede häired			Maksaensüümide aktiivsuse tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve* Akne		
Lihaskoe ja sidekoe ning luude kahjustused		Seljavalu		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Oligomenorröa		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Kõnnakuhäired*		
Uuringud		Kehakaalu alanemine		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Peavigastus Põrutus		

\* Vt lõik 4.4.

Lisateave erirühmade kohta

#### Lapsed (vanuses 1 aasta kuni 4 aastat)

Mitmekeskuselises avatud uuringus, milles võrreldi rufinamiidi uurija valitud ükskõik millise teise epilepsiaravimiga selle lisamisel olemasolevale ühe kuni kolme epilepsiaravimiga raviskeemile lastel vanuses 1 aasta kuni 4 aastat, kellel oli ebapiisavalt ravile alluv Lennox-Gastaut' sündroom. Rufinamiidi kasutati täiendava ravimina 25 patsiendil, kellest 10 uuringus osalejat olid 1- kuni 2-aastased, 24 nädala jooksul annuses kuni 45 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ravi ajal rufinamiidi ravirühmas (esinesid  $\geq 10\%$ -l uuringus osalejatest) olid ülemiste hingamisteede infektsioon ja oksendamine (kumbagi 28,0%), kopsupõletik ja unisus (kumbagi 20,0%), sinusiit, keskkõrvapõletik, kõhulahtisus, kõha ja palavik (igat 16,0%) ning bronhiit, kõhukinnisus, ninakinnisus, lööve, ärrituvus ja isu vähenemine (igat 12,0%). Need kõrvaltoimed olid sageduselt, tüübilt ja raskuselt sarnased 4-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega. Ohutusosalases andmebaasis ei iseloomustatud alla 4 aasta vanuseid lapsi uuringus osalenud patsientide liiga väikese arvu tõttu.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Pärast ägedat üleannustamist võib mao tühjendada maoloputusega või oksendamise esilekutsumisega. Rufinamiidil spetsiifiline antidoot puudub. Ravi peab olema toetav ja sellesse võib kuuluda hemodialüüs (vt lõik 5.2).

7200 mg/päevas korduv manustamisel olulisi nähte ega sümptomeid ei ilmnenu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiaravimid, karboksamiidi derivaadid; ATC-kood: N03AF03.

#### Toimemehhanism

Rufinamiid moduleerib naatriumkanalite aktiivsust, pikendades nende inaktiivset seisundit. Rufinamiid toimib loomudelitese mitmesugustele epilepsia vormidele.

#### Kliinilised kogemused

Inoveloni (rufinamiidi tablette) manustati topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus annustes kuni 45 mg/kg päevas 84 päeva jooksul 139 patsiendile, kellel esinesid Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud ebapiisavalt kontrollile alluvad krambid (nii ebatüüpilised absansid kui ka kukkumised). Uuringusse kaasati mees- ja naispatsiendid (4- kuni 30-aastased) juhul, kui neil oli esinenud mitut tüüpi krambihooge, sealhulgas ebatüüpilisi absansse ja kukkumisi (st toonilis-atoonilisi või astaatilisi krambihooge); kui nad kasutasid samaaegselt 1 kuni 3 püsiva annusega epilepsiaravimit; kui neil oli esinenud kuu jooksul enne 28-päevast algtaseme perioodi vähemalt 90 krambihoogu; kui 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist tehtud EEG-s esines spaigi ja aeglase laine komplekside muster (2,5 Hz); kui nende kehakaal oli vähemalt 18 kg; ja neil oli kompuutertomograafia- või MRT-uuringuga kinnitatud progresseeruva kahjustuse puudumine. Kõik krambihood klassifitseeriti Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga (*International League Against Epilepsy*) krambihoogude korrigeeritud klassifikatsiooni kohaselt. Kuna hooldajatel on raske toonisi ja atoonilisi krambihooge täpselt eristada, leppis laste neuroloogide rahvusvaheline ekspertide paneel kokku liita need krambihoogude tüübid üheks rühmaks ja nimetada neid toonilis-atoonilisteks krambihoogudeks ja kukkumisteks. Kukkumisi kasutati ühena esmastest tulemusnäitajatest. Ilmnes kõigi kolme esmase muutuja oluline paranemine: krampide üldise sageduse muutus protsentides 28 päeva jooksul säilitusravi etapil võrreldes lähteandmetega (-35,8% Inoveloni kasutamisel ja -1,6% platseebo kasutamisel,  $p=0,0006$ ), tooniliste-atooniliste krampide arvu muutus (-42,9% Inoveloni kasutamisel ja 2,2% platseebo kasutamisel,  $p=0,0002$ ), ning krampide raskusastme muutus lapsevanema/hooldaja poolt topeltpimedas faasi lõpus teostatud üldise hindamise tulemuse kohaselt (palju või väga palju parem 32,2% Inoveloni kasutanutest ja 14,5% platseebo rühmas,  $p=0,0041$ ).

Lisaks manustati Inoveloni (rufinamiidi suukaudne suspensioon) mitmekeskuselises avatud uuringus, milles võrreldi rufinamiidi lisamist uurija valitud ükskõik millise teise epilepsiaravimi lisamisega ühest või kahest epilepsiaravimist koosnevale olemasolevale raviskeemile lastel vanuses 1 aasta kuni alla 4 aasta, kellel oli ravile ebapiisavalt alluv Lennox-Gastaut' sündroom. Selles uuringus kasutati rufinamiidi 25 patsiendil lisaravimina 24 nädala jooksul annuses kuni 45 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Uurija valitud muud epilepsiaravimit manustati kontrollrühmas kokku 12 patsiendile. Uuring kavandati põhiliselt ohutuse uurimiseks ega olnud piisava võimsusega, et näidata erinevusi krambihoogude suhtes avalduva efektiivsuse muutujates. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane 4-aastaste ja vanemate laste, noorukite ja täiskasvanute profiiliga. Peale selle uuriti uuringus rufinamiidiga ravitud laste kognitiivset arengut, käitumist ja keelelist arengut võrreldes ükskõik millist teist epilepsiaravimit saanud uuringus osalejatega. Laste käitumise kontroll-loendi (*Child Behaviour Checklist*, CBCL) probleemide üldskoori vähimruutude keskmine oli pärast 2 aastat kestnud ravi ükskõik millise teise epilepsiaravimi rühmas 53,75 ja rufinamiidi rühmas 56,35 (vähimruutude keskmiste vahe [95% usaldusvahemik] +2,60 [-10,5, 15,7];  $p=0,6928$ ) ja ravivisiide vahe oli -2,776 (95% usaldusvahemik: -13,3, 7,8,  $p=0,5939$ ).

Populatsiooni farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et krampide üldise sageduse ja toonilis-atooniliste krampide sageduse vähenemine, krampide raskusastme üldiste hindamistulemuste paranemine ja krampide sageduse vähenemise suurem tõenäosus sõltusid rufinamiidi kontsentratsioonist.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maksimaalsed plasmatasemed saavutati ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Rufinamiidi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja plasma AUC suurenevad vähem kui proportsionaalselt annustega nii tühja kui ka täiskõhuga tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel, tõenäoliselt annusest sõltuva imendumise iseloomu tõttu. Pärast ühekordseid annuseid suurendab toit rufinamiidi biosaadavust (AUC) ligikaudu 34% võrra ja maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas 56% võrra.

Inoveloni suukaudne suspensioon ja Inoveloni õhukese polümeerikattega tabletid on osutunud bioloogiliselt samaväärseteks.

### Jaotumine

*In vitro* uuringutes seondus inimese seerumi valkudega vaid väike osa rufinamiidist (34%)millest albumiin moodustas ligikaudu 80%. See näitab ravimitevaheliste koostoimete puhul minimaalset riski, et teiste ravimite samaaegsel kasutamisel ravim seondumiskohtadest kõrvale tõrjutaks. Rufinamiid jagunes ühtlaselt erütrotsüütide ja plasma vahel.

### Biotransformatsioon

Rufinamiid elimineerub peaaegu ainult metabolismi teel. Põhiline metabolismitee on karboksüülamiidrühma hüdroolüüs farmakoloogiliselt inaktiivseks happederivaadiks CGP 47292. Tsütokroom P450 vahendusel toimuvat metabolismi on väga vähe. Vähesel hulgal glutatiooni konjugaatide moodustumist ei saa täielikult välistada.

Rufinamiidil ei ole peaaegu ilmnenud *in vitro* olulist võimet toimida konkureeriva või mehhanismil põhineva inhibiitorina järgmistele inimese P450 ensüümidele: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 või CYP4A9/11-2.

### Eritumine

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on tervetel isikutel ja epilepsiahaigetel ligikaudu 6-10 tundi. Kaks korda päevas 12-tunniste intervallidega kasutatuna kumuleerub rufinamiid sel määral, nagu on ennustatav lõpliku poolväärtusaja järgi, seega rufinamiidi farmakokineetika ajast ei sõltu (st ei toimu metabolismi autoinduktsiooni).

Radiomärgistusega uuringus kolme terve vabatahtlikuga oli algaine (rufinamiid) põhiline radioaktiivne komponent plasmas, moodustades ligikaudu 80% kogu radioaktiivsusest, ja metaboliit CGP 47292 moodustas ainult ligikaudu 15%. Eritumine neerude kaudu oli toimeainega seotud aine valdav elimineerumistee, moodustades 84,7% annusest.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Rufinamiidi biosaadavus sõltub annusest. Annuse suurenedes biosaadavus väheneb.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Sugu*

Soo mõju hindamiseks rufinamiidi farmakokineetikale on kasutatud populatsiooni farmakokineetika modelleerimist. Need hindamised näitavad, et sugu rufinamiidi farmakokineetikat kliiniliselt asjakohasel määral ei mõjuta.

### *Neerukahjustus*

Kroonilise ja raske neerupuudulikkusega isikutel ei muutunud rufinamiidi ühekordse 400 mg annuse farmakokineetika, võrreldes tervete vabatahtlikega. Kui aga pärast rufinamiidi manustamist tehti hemodialüüs, vähenesid plasmatasemed ligikaudu 30% võrra, mis näitas, et see protseduur võib olla kasulik üleannustamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud ja seepärast ei tohiks raske maksakahjustusega patsientidele Inoveloni manustada (vt lõik 4.2).

### *Eakad*

Farmakokineetilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega ei ilmnenud farmakokineetilistes parameetrites olulisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega.

### *Lapsed (1...12-aastased)*

Lastel on rufinamiidi kliirens tavaliselt madalam kui täiskasvanutel ja see vahe tuleneb keha suuruselt, kuna rufinamiidi kliirens kehakaalu suurenedes suureneb.

Hiljutine populatsiooni farmakokineetiline analüüs rufinamiidi kasutamise kohta 139 uuringus osaleja koondandmete põhjal (115 Lennox-Gastaut' sündroomiga patsienti ja 24 tervet uuringus osalejat), kelle hulgas oli Lennox-Gastaut' sündroomiga 83 last (10 patsienti vanuses 1 kuni < 2 aastat, 14 patsienti vanuses 2 kuni < 4 aastat, 14 patsienti vanuses 4 kuni < 8 aastat, 21 patsienti vanuses 8 kuni < 12 aastat ja 24 patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat) näitas, et rufinamiidi annustamisel mg/kg ööpäevas alusel Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejatele vanuses 1 kuni < 4 aastat saavutatakse ekspositsioon, mis on võrreldav ekspositsiooniga Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel vanuses  $\geq 4$  aastat, mille puhul on efektiivsus tõestatud.

Vastsündinute ega alla 1-aastaste lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Traditsioonilistes farmakoloogilise ohutuse uuringutes kliiniliselt asjakohastes annustes erilisi riske ei ilmnenud.

Koortel esines inimese maksimaalse soovitusliku annusega sarnastel tasemetel toksilisust, mis ilmnes maksa muutustena, sh sapitrombid, kolestaas ja maksaensüümide taseme tõus, mis on arvatavalt seotud selle loomaliigi suurema sapisekretsiooniga. Rottide ja ahvidega läbiviidud korduvannuse uuringutes kaasnevate riskide kohta tõendeid ei leitud.

Reproduktiivsüsteemile ja arengule avalduva toksilisuse uuringutes esines loote kasvu ja elulemuse vähenemist ja mõningaid surnult sünde sekundaarselt emasloomal avalduvale toksilisusele. Kuid järglaste morfoloogias ja funktsioonides, sealhulgas õppimisvõimes ja mälus, mõjusid ei avaldunud. Rufinamiid ei olnud hiirtele, rottidele ega küülikutele teratogeenne.

Rufinamiidi toksilisuse profiil noortel loomadel oli sarnane profiiliga täiskasvanud loomadel. Nii noortel kui ka täiskasvanud rottidel ja koortel täheldati kaaluübe vähenemist. Nii noortel kui ka täiskasvanud loomadel täheldati kergelt toksilisust maksale ekspositsiooni tasemetel, mis olid sarnased patsientidel saavutatud ekspositsioonidega või neist madalamad. Pärast ravi lõppu tõestati kõigi leidude pöörduvust.

Rufinamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudus kantserogeenne potentsiaal. Kantserogeensuse uuringus hiirtega ilmnes kõrvaltoimena lüüsi müelofibroos, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mida esines loomadel kliiniliste annuste tasemetega sarnastel annusetasemetel ja mis võib olla asjakohane ka inimesel kasutamisel. Hiirtel tekkinud healoomulised luu kasvaja (osteoomide) ja hüperostoos arvati tulenevat hiirtele spetsiifilise viiruse aktiveerumisest fluoriidiioonide toimet, mis vabanesid rufinamiidi oksüdatiivse metabolismi käigus.

Seoses immunotoksilise potentsiaaliga täheldati koertel tuumuse väiksust ja taandarengut 13-nädalases uuringus, kus isasloomadel tekkis suurte annustega oluline ravivastus. 13-nädalases uuringus esines emasloomadel suurte annuste kasutamisel vähese sagedusega muutusi luuüdis ja lümfoïdkoes. Rottidel esines ainult kantserogeensuse uuringus luuüdi tsellulaarsuse vähenemist ja tuumuse atroofiat.

### Keskkonnariski hindamine

Uuringud keskkonnariski hindamiseks on näidanud rufinamiidi väga suurt püsivust keskkonnas (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Sisu

laktoosmonohüdraat  
mikrokristalliline tselluloos  
maisitärklis  
naatriumkroskarmelloos  
hüpromelloos  
magneesiumstearaat  
naatriumlauryülsulfaat  
veevaba koloidne ränidioksiid

#### Õhuke polümeerikate

hüpromelloos  
makrogoolid (8000)  
titaandioksiid (E171)  
talk  
punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiiniumblistrid, pakendis 10, 30, 50, 60 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

See ravim võib olla potentsiaalselt keskkonnale ohtlik. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (vt lõik 5.3).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
e-post: medinfo\_de@eisai.net

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/001-005  
EU/1/06/378/006-010  
EU/1/06/378/011-016

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inovelon 40 mg/ml suukaudne suspensioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg rufinamiidi.

1 pudel 460 ml sisaldab 18 400 mg rufinamiidi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga ml suukaudset suspensiooni sisaldab:  
1,2 mg metüülparahüdroksübensoaati (E218),  
0,3 mg propüülparahüdroksübensoaati (E216),  
250 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge veidi viskoosne suspensioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Inovelon on näidustatud krambihogude täiendavaks raviks Lennox-Gastaut' sündroomiga 1-aastastele või vanematele patsientidele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi rufinamiidiga peab alustama epilepsia ravi kogemusega pediaater või neuroloog. Inoveloni suukaudne suspensioon ja Inoveloni õhukese polümeerikattega tabletid on võrdsete annuste korral omavahel vahetatavad. Patsiente tuleb üleminekuperioodil jälgida.

Annustamine

#### ***Kasutamine ühe aasta kuni vähem kui nelja aasta vanustel lastel***

##### *Valproaati mittekasutavad patsiendid*

Ravi tuleb alustada annusega 10 mg/kg ööpäevas (0,25 ml/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest võib annust suurendada iga kahe päeva järel kuni 10 mg/kg võrra ööpäevas (0,25 ml/kg ööpäevas) sihtannuseni 45 mg/kg ööpäevas (1,125 ml/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Maksimaalne soovitatav annus sellele patsiendirühmale on 45 mg/kg ööpäevas (1,125 ml/kg ööpäevas).

##### *Valproaati kasutavad patsiendid*

Kuna valproaat vähendab oluliselt rufinamiidi kliirensit, on valproaatravi saavatel patsientidel soovitatav kasutada Inoveloni väiksemat maksimaalset annust. Ravi tuleb alustada annusega 10 mg/kg

ööpäevas (0,25 ml/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest võib annust suurendada iga kahe päeva järel kuni 10 mg/kg võrra ööpäevas (0,25 ml/kg ööpäevas) sihtannuseni 30 mg/kg ööpäevas (0,75 ml/kg ööpäevas), mis manustatakse kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena ligikaudu 12-tunniste vahedega. Maksimaalne soovitatav annus sellele patsiendirühmale on 30 mg/kg ööpäevas (0,75 ml/kg ööpäevas).

Kui Inoveloni soovitatavat arvutatud annust ei saavutata, tuleb annus määrata ümardatult rufinamiidi 0,5 ml täpsusega.

#### ***Kasutamine 4-aastastel või vanematel ja alla 30 kg kaaluvatel lastel***

*Patsiendid kehakaaluga < 30 kg, kes ei saa ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 200 mg (5 ml) päevas (5 ml annustamissuspensioon manustatakse kahe 2,5 ml annusena, üks hommikul ja teine õhtul). Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest vastusest ja taluvusest 200 mg võrra päevas, mitte sagedamini kui iga kahe päeva järel, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 1000 mg päevas (25 ml päevas).

Annuseid kuni 3600 mg päevas (90 ml päevas) on uuritud vähestel patsientidel.

*Patsiendid kehakaaluga < 30 kg, kes saavad ka ravi valproaadiga:*

Kuna valproaat vähendab oluliselt rufinamiidi kliirensit, on valproaatravi saavatel patsientidel kehakaaluga < 30 kg soovitatav kasutada Inoveloni väiksemat maksimaalset annust. Ravi tuleb alustada päevaannusega 200 mg. Olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest võib annust suurendada mitte varem kui 2 päeva pärast 200 mg võrra päevas, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni 600 mg päevas (15 ml päevas).

#### ***Kasutamine täiskasvanutel, noorukitel ja nelja-aastastel ning vanematel lastel kehakaaluga alates 30 kg***

*Patsiendid kehakaaluga > 30 kg, kes ei saa ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 400 mg päevas (10 ml annustamissuspensiooni manustatakse kahe 5 ml annusena). Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest vastusest ja taluvusest 400 mg võrra päevas, sagedusega iga üle päeva, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni, mis on näidatud allpool tabelis.

Kehakaalu vahemik	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimaalne soovituslik annus	1800 mg päevas ehk 45 ml päevas	2400 mg päevas ehk 60 ml päevas	3200 mg päevas ehk 80 ml päevas

Annuseid kuni 4000 mg päevas (100 ml päevas) vahemikus 30–50 kg või 4800 mg päevas (120 ml päevas) üle 50 kg kehakaaluga rühmas on uuritud vähestel patsientidel.

*Patsiendid kehakaaluga > 30 kg, kes saavad ka ravi valproaadiga:*

Ravi algannus on 400 mg päevas (10 ml annustamissuspensiooni manustatakse kahe 5 ml annusena). Seda annust võib suurendada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest 400 mg võrra ööpäevas, sagedusega iga üle päeva, kuni maksimaalse soovitusliku annuseni, mis on näidatud allpool tabelis.

Kehakaalu vahemik	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimaalne soovituslik annus	1200 mg päevas ehk 30 ml päevas	1600 mg päevas ehk 40 ml päevas	2200 mg päevas ehk 55 ml päevas

#### ***Eakad***

Rufinamiidi kasutamise kohta eakatel on vähe teavet. Kuna rufinamiidi farmakokineetika eakatel ei muutu (vt lõik 5.2), ei ole annuse korrigeerimine üle 65-aastastel patsientidel vajalik.



### *Neerukahjustus*

Uuring raske neerukahjustusega patsientidega näitas, et neil patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kasutamist maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik ja annust tiitrima hoolikalt. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimit soovitatav kasutada.

### *Ravi lõpetamine rufinamiidiga*

Kui ravi rufinamiidiga lõpetatakse, tuleb seda teha järk-järgult. Kliinilistes uuringutes lõpetati ravi rufinamiidiga annuse vähendamise teel ligikaudu 25% võrra iga kahe päeva järel (vt lõik 4.4).

Kui üks või mitu annust on vahele jäänud, tuleb kliinilist seisundit individuaalselt hinnata.

Kontrollimata avatud uuringud on näidanud pikaajalist püsivat efektiivsust, kuigi rohkem kui kolm kuud kestnud kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud.

### *Lapsed*

Rufinamiidi ohutus ja efektiivsus vastündinutel, imikutel ja väikelastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

### Manustamisviis

Rufinamiid on suukaudselt manustatav ravim.

Suspensiooni tuleb võtta kaks korda ööpäevas veega, hommikul ja õhtul, kahe võrdseteks osadeks jagatud annusena.

Inoveloni tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

Suukaudset suspensiooni tuleb iga kord enne manustamist tugevasti loksutada. Lisateavet lugege lõigust 6.6.

Ettenähtud annuse Inoveloni suukaudset suspensiooni saab manustada enteraalseks toitmiseks ettenähtud tuubi kaudu. Ravimi manustamiseks järgige enteraalseks toitmiseks ettenähtud tuubi tootja juhiseid. Piisava annustamise tagamiseks tuleb pärast suukaudse suspensiooni manustamist loputada enteraalseks toitmiseks ettenähtud tuubi vähemalt üks kord 1 ml veega.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, triasooli derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Epileptiline seisund

Kliinilistes uuringutes on ravi ajal rufinamiidiga esinenud epileptilisi seisundeid (*status epilepticus*), mida ei ole esinenud platseebo kasutamisel. Nende nähtude tulemusena katkestati ravi rufinamiidiga 20%-l juhtudest. Kui patsiendil tekib võrreldes tema ravieelse seisundiga uut liiki epilepsiahooget ja/või tekib sagedamini *status epilepticus*, tuleb ravi kasu ja riski suhet uuesti hinnata.

### Rufinamiidravi lõpetamine

Rufinamiidi kasutamine tuleb lõpetada järk-järgult, et vähendada krambihoogete tekkimise võimalust ravi lõpetamisel. Kliinilistes uuringutes lõpetati ravi rufinamiidiga annuse vähendamise teel ligikaudu 25% võrra iga kahe päeva järel. Samaaegselt kasutatavate epilepsiaravimite kasutamise

lõpetamise kohta pärast seda, kui rufinamiidi lisamise tulemusena on krampihoogude üle kontroll saavutatud, ei ole piisavalt andmeid.

### Kesknärvisüsteemi reaktsioonid

Rufinamiidraviga on seostatud pearinglust, unisust, ataksiat ja kõnnakuhäireid, mis võivad suurendada selles populatsioonis kukkumiste sagedust (vt lõik 4.8). Patsiendid ja hooldajad peaksid olema ettevaatlikud, kuni ravimi võimalikud mõjud pole neile selged.

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Ravi rufinamiidiga on põhjustanud tõsist ülitundlikkuse sündroomi (sh DRESS (ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ja Stevensi-Johnsoni sündroom) epilepsiaravimi suhtes. Sellel häirel oli mitmesuguseid nähte ja sümptomeid, kuid patsientidel esinesid tüüpiliselt (kuigi mitte ainult) palavik ja lööve koos muude organsüsteemide haaratusega. See avaldus muu hulgas ka lümfadenopaatia, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallete ja hematuuria. Kuna nimetatud häire väljendub erinevalt, võib esineda ka siin mainimata organsüsteemide nähte ja sümptomeid. Ülitundlikkuse sündroom epilepsiaravimi suhtes esines rufinamiidravi alustamisele lähedasel ajal ja pediaatrilises populatsioonis. Kui on sellise reaktsiooni kahtlus, tuleb ravi rufinamiidiga lõpetada ja alustada alternatiivset ravi. Kõiki patsiente, kellel tekib rufinamiidi kasutamisel lööve, tuleb hoolikalt jälgida.

### QT-intervalli lühenemine

Põhjalikus QT-intervalli uuringus lühendas rufinamiid QTc-intervalli proportsionaalselt kontsentratsiooniga. Kuigi selle leiu aluseks olev mehhanism ja selle asjakohasus ohutuse seisukohalt ei ole teada, peab arst kliinilise hindamise tulemusena otsustama, kas rufinamiidi on sobiv määrata patsientidele, kellel on QTc-intervalli kestuse edasise lühenemise oht (nt kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroom või sellise sündroomi esinemine lähisugulastel).

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Inoveloniga kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Arst peab püüdma tagada sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamise ja kliiniliselt hindama, kas suukaudsed rasestumisvastased ravimid või suukaudsete rasestumisvastaste ravimite komponentide annused on patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

### Parahüdroksübensoaadid

Inoveloni suukaudne suspensioon sisaldab parahüdroksübensoaate, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (mis võivad tekkida hiljem).

### Sorbitool

Inoveloni suukaudne suspensioon sisaldab ka sorbitooli, mistõttu seda ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

### Enesetapumõtted

Mitme näidustuse puhul epilepsiaravimitega ravitud patsientidel on esinenud enesetapumõtteid ja -käitumist. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringute metaanalüüs on näidanud samuti vähest enesetapumõtete ja -käitumise riski suurenemist. Selle riski tekkemehhanism ei ole teada ning kättesaadavad andmed ei välista suurenenud riski Inoveloni kasutamisel.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja -käitumise nähtude suhtes ja kaaluda sobiva ravi kasutamist. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) on soovitatav enesetapumõtete ja -käitumise nähtude tekkimisel pidada nõu arstiga.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Muude ravimite võimalik mõju rufinamiidile

#### *Muud epilepsiaravimid*

Ravimi kasutamine samaaegselt teadaolevalt ensüüme indutseerivate epilepsiaravimitega rufinamiidi kontsentratsioone kliiniliselt olulisel määral ei mõjuta.

Valproatravi alustamisel võib Inoveloniga ravitavatel patsientidel rufinamiidi kontsentratsioon vereplasmas oluliselt tõusta. Seepärast tuleks valproatravi alustamisel kaaluda patsientidel Inoveloni annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Nende ravimite lisamisel või nende kasutamise lõpetamisel või nende ravimite annuse korrigeerimisel rufinamiidravi ajal võib osutada vajalikuks rufinamiidi annuse korrigeerimine (vt lõik 4.2).

Pärast samaaegset manustamist lamotrigiini, topiramaadi või bensodiasepiinidega ei ole olulisi muutusi rufinamiidi kontsentratsioonis täheldatud.

### Rufinamiidi võimalik mõju muudele ravimitele

#### *Muud epilepsiaravimid*

Rufinamiidi farmakokineetilisi koostoimeid teiste epilepsiaravimitega on hinnatud epilepsiahaigetel, kasutades populatsiooni farmakokineetilist modelleerimist. Rufinamiidil ei näi olevat kliiniliselt olulist mõju karbamasepiini, lamotrigiini, fenobarbitaali, topiramaadi, fenütoiini ega valproaadi püsikontsentratsioonidele.

#### *Suukaudsed rasestumisvastased ravimid*

Rufinamiidi 800 mg kaks korda päevas koosmanustamisel kombineeritud suukaudse rasestumisvastase ravimiga (etinüülöstradiool 35 µg ja noretindoon 1 mg) 14 päeva jooksul vähenes etinüülöstradiooli AUC<sub>0-24</sub> keskmiselt 22% ja noretindrooni AUC<sub>0-24</sub> 14%. Teiste suukaudsete ega implanteeritavate rasestumisvastaste ravimitega ei ole uuringuid läbi viidud. Hormonaalseid rasestumisvastaseid ravimeid kasutataval fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada lisaks mõnda muud ohutut ja efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

#### *Tsütokroom P450 ensüümid*

Rufinamiid metaboliseerub hüdrolüüsi teel ning tsütokroom P450 ensüümid seda märkimisväärselt ei metaboliseeri. Ka rufinamiid ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüümide aktiivsust (vt lõik 5.2). Seega on ebatõenäolised kliiniliselt olulised koostoimed, mida vahendaks rufinamiidi inhibeeriv mõju tsütokroom P450 süsteemile. On näidatud, et rufinamiid indutseerib tsütokroom P450 ensüümi CYP3A4 ja võib seetõttu vähendada nende ainete plasmakontsentratsioone, mida see ensüüm metaboliseerib. See mõju oli tagasihoidlik kuni mõõdukas. Keskmise CYP3A4 aktiivsus, mõõdetuna triasolaami kliirensina, suurenes pärast 11-päevast ravi rufinamiidiga (400 mg kaks korda päevas) 55% võrra. Triasolaami sisaldus vähenes 36% võrra. Suuremad rufinamiidi annused võivad esile kutsuda tugevama induktsiooni. Ei ole välistatud, et rufinamiid võib vähendada ka ainete sisaldust, mis metaboliseeritakse teiste ensüümide poolt või transporditakse transportvalkudega, nt P-glükoproteiiniga.

CYP3A4 ensüümisüsteemiga metaboliseeritavaid aineid saavaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida kahe nädala jooksul ravi alustamisel või pärast ravi lõppu rufinamiidiga või pärast annuse olulist muutmist. Võib osutada vajalikuks samaaegselt kasutatava ravimi annuse korrigeerimine. Neid soovitusi tuleb arvestada ka rufinamiidi kasutamisel samaaegselt kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, näiteks varfariini ja digoksiiniga.

Koostoimeuuring tervete isikutega ei näidanud kaks korda päevas annuses 400 mg manustatava rufinamiidi mõju CYP1A2 substraadi olansapiini farmakokineetikale.

Andmeid rufinamiidi koostoime kohta alkoholiga ei ole.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

*Epilepsia ja epilepsiaravimitega üldiselt seotud riskid:*

On näidatud, et epilepsiaga naiste lastel esineb väärarenguid kaks kuni kolm korda sagedamini kui üldises populatsioonis, kus see määr on ligikaudu 3%. Ravitavas populatsioonis on täheldatud väärarengute kasvu polüteraapia korral, kuid ei ole kindlaks määratud, mil määral see on põhjustatud ravist ja/või haigusest.

Pealegi ei tohi efektiivset epilepsiaravi järsult katkestada, sest haiguse süvenemine on kahjulik nii emale kui ka lootele. Ravi epilepsiaravimitega raseduse ajal tuleb raviarstiga hoolikalt arutada.

*Rufinamiidiga seotud riskid:*

Loomkatsetes ei ilmnenud teratogeenset toimet, kuid emasloomale mõjuva toksilisuse korral täheldati toksilisust lootele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Rufinamiidi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid.

Neid andmeid arvesse võttes ei tohi rasedad ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, rufinamiidi kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal rufinamiidiga kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Arst peab püüdma tagada sobiva rasestumisvastase vahendi kasutamise ja kliiniliselt hindama, kas suukaudsed rasestumisvastased ravimid või suukaudsete rasestumisvastaste ravimite komponentide annused on patsiendi kliinilist seisundit arvestades piisavad (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kui rufinamiidiga ravitav naine kavatseb rasestuda, tuleb selle ravimi kasutamise jätkamist hoolikalt kaaluda. Raseduse ajal võib efektiivse epilepsiaravi lõpetamine kahjustada nii ema kui ka loodet, kui haigus selle tagajärjel süveneb.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas rufinamiid eritub rinnapiima. Võimaliku kahjuliku mõju tõttu imetatavale lapsele tuleb emal rufinamiidravi ajal imetamisest hoiduda.

##### Fertiilsus

Rufinamiidravi toime kohta viljakusele andmed puuduvad.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Inovelon võib põhjustada peeringlust, unisust ja nägemise ähmastumist. Olenevalt individuaalsest tundlikkusest võib rufinamiid omada kerget kuni tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Patsiendil tuleb soovitada olla ettevaatlik tegevustes, mis nõuavad suuremat valvsust, nt auto juhtimisel või masinate käsitlemisel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilises arendusprogrammis osales üle 1900 patsiendi, kelle erinevat tüüpi epilepsiaid raviti rufinamiidiga. Üldiselt olid kõige sagedamad kõrvaltoimed peavalu, peeringlus, väsimus ja unisus. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida esines Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel sagedamini kui platseebo kasutamisel, olid unisus ja oksendamise. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged kuni mõõduka raskusega. Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel oli ravi kõrvaltoimete tõttu

katkestamise määr rufinamiidi kasutanud patsientidel 8,2% ja platseebot kasutanud patsientidel 0%. Rufinamiidiga ravitud rühmas olid ravi katkestamist nõudvad kõrvaltoimed kõige sagedamini lööve ja oksendamine.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel läbiviidud topeltpimedates uuringutes või üldises rufinamiidi kasutavas populatsioonis sagedamini kui platseebo kasutamisel, on loetletud allpool tabelis MedDRA süsteemi eelistatud terminite, organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi.

Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kopsupõletik Gripp Nasofarüüngiit kõrvainfektsioon Sinusiit Riniit		
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus*	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia söömishäire isu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired		Ärevus Unetus		
Närvisüsteemi häired	unisuus*	<i>status epilepticus</i> *		
	peavalu pearinglus*	Krambid koordinatsioonihäired* Nüstagn psühhomotoorne hüperaktiivsus Treemor		
Nägemishäired		diploopia nägemise ähmastumine		
Kõrva ja labürindi häired		Vertiigo		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks		
Seedetrakti häired	iiveldus oksendamine	valu ülakõhus kõhukinnisus Düspepsia Kõhulahtisus		
Maksa ja sapiteede häired			maksaensüümide aktiivsuse tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve* Akne		

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		seljavalu		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		oligomenorröa		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	kõnnakuhäired*		
Uuringud		kehakaalu alanemine		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Peavigastus Põrutus		

\* Vt lõik 4.4.

### Lisateave erirühmade kohta

#### *Lapsed (vanuses 1 aasta kuni 4 aastat)*

Mitmekeskuselises avatud uuringus, milles võrreldi rufinamiidi uurija valitud ükskõik millise teise epilepsiaravimiga selle lisamisega olemasolevale ühe kuni kolme epilepsiaravimiga raviskeemile lastel vanuses 1 aasta kuni 4 aastat, kellel oli ebapiisavalt ravile alluv Lennox-Gastaut' sündroom. Rufinamiidi kasutati täiendava ravimina 25 patsiendil, kellest 10 uuringus osalejat olid 1- kuni 2-aastased, 24 nädala jooksul annuses kuni 45 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ravi ajal rufinamiidi ravirühmas (esinesid  $\geq 10\%$ -l uuringus osalejatest) olid ülemiste hingamisteede infektsioon ja oksendamine (kumbagi 28,0%), kopsupõletik ja unisus (kumbagi 20,0%), sinusiit, keskkõrvapõletik, kõhulahtisus, köha ja palavik (igat 16,0%) ning bronhiit, kõhukinnisus, ninakinnisus, lööve, ärritus ja isu vähenemine (igat 12,0%). Need kõrvaltoimed olid sageduselt, tüübilt ja raskuselt sarnased 4-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega. Ohutusalaselt andmebaasis ei iseloomustatud alla 4 aasta vanuseid lapsi uuringus osalenud patsientide liiga väikese arvu tõttu.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pärast ägedat üleannustamist võib mao tühjendada maoloputusega või oksendamise esilekutsumisega. Rufinamiidil spetsiifiline antidoot puudub. Ravi peab olema toetav ja sellesse võib kuuluda hemodialüüs (vt lõik 5.2).

7200 mg päevas korduval manustamisel olulisi nähte ega sümptomeid ei ilmnenud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiaravimid, karboksamiidi derivaadid; ATC-kood: N03AF03.

## Toimemehhanism

Rufinamiid moduleerib naatriumkanalite aktiivsust, pikendades nende inaktiivset seisundit. Rufinamiid toimib loomudelites mitmesugustele epilepsia vormidele.

## Kliinilised kogemused

Inoveloni (rufinamiidi tablette) manustati topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus annustes kuni 45 mg/kg päevas 84 päeva jooksul 139 patsiendile, kellel esinesid Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud ebapiisavalt kontrollile alluvad krambihood (nii ebatüüpilised absaansid kui ka kukkumised). Uuringusse kaasati mees- ja naispatsiendid (4 kuni 30-aastased) juhul, kui neil oli esinenud mitut tüüpi krambihooget, sealhulgas ebatüüpilisi absaansse ja kukkumisi (s.t toonilis-atoonilisi või astaatilisi krambihooget); kui nad kasutasid samaaegselt 1 kuni 3 püsiva annusega epilepsiaravimit; kui neil oli esinenud kuu jooksul enne 28-päevast algtaaseme perioodi vähemalt 90 krambihooget; kui 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist tehtud EEG-s esines spaigi ja aeglase laine komplekside muster (2,5 Hz); kui nende kehakaal oli vähemalt 18 kg; ja neil oli kompuutertomograafia- või MRT-uuringuga kinnitatud progresseeruva kahjustuse puudumine. Kõik krambihood klassifitseeriti Rahvusvahelise Epilepsiaavastase Liiga (*International League Against Epilepsy*) krambihoogete korrigeeritud klassifikatsiooni kohaselt. Kuna hooldajatel on raske toonilisi ja atoonilisi krambihooget tüpselt eristada, leppis laste neuroloogide rahvusvaheline ekspertide paneel kokku liita need krambihoogete tüübid üheks rühmaks ja nimetada neid toonilis-atoonilisteks krambihoogeteks ja kukkumisteks. Kukumisi kasutati ühena esmastest tulemusnäitajatest. Ilmnes kõigi kolme esmase muutuja oluline paranemine: krambihoogete üldise sageduse muutus protsentides 28 päeva jooksul säilitusravi etapil võrreldes lähteandmetega (-35,8% Inoveloni kasutamisel ja -1,6% platseebo kasutamisel,  $p = 0,0006$ ), tooniliste-atooniliste krambihoogete arvu muutus (-42,9% Inoveloni kasutamisel ja 2,2% platseebo kasutamisel,  $p = 0,0002$ ) ning krambihoogete raskusastme muutus lapsevanema/hooldaja poolt topeltpimedas faasi lõpus teostatud üldise hindamise tulemuse kohaselt (palju või väga palju parem 32,2% Inoveloni kasutanutest ja 14,5% platseebo rühmas,  $p = 0,0041$ ).

Lisaks manustati Inoveloni (rufinamiidi suukaudne suspensioon) mitmekeskuselises avatud uuringus, milles võrreldi rufinamiidi lisamist uurija valitud ükskõik millise teise epilepsiaravimi lisamisega ühest või kahest epilepsiaravimist koosnevale olemasolevale raviskeemile lastel vanuses 1 aasta kuni 4 aastat, kellel oli ravile ebapiisavalt alluv Lennox-Gastaut' sündroom. Selles uuringus kasutati rufinamiidi 25 patsiendil lisaravimina 24 nädala jooksul annuses kuni 45 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Uurija valitud muud epilepsiaravimit manustati kontrollrühmas kokku 12 patsiendile. Uuring kavandati põhiliselt ohutuse uurimiseks ega olnud piisava võimsusega, et näidata erinevusi krambihoogete suhtes avalduva efektiivsuse muutujates. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane 4-aastaste ja vanemate laste, noorukite ja täiskasvanute profiiliga. Peale selle uuriti uuringus rufinamiidiga ravitud laste kognitiivset arengut, käitumist ja keelelist arengut võrreldes ükskõik millist teist epilepsiaravimit saanud uuringus osalejatega. Laste käitumise kontroll-loendi (*Child Behaviour Checklist*, CBCL) probleemide üldskoori vähimruutude keskmine oli pärast 2 aastat kestnud ravi ükskõik millise teise epilepsiaravimi rühmas 53,75 ja rufinamiidi rühmas 56,35 (vähimruutude keskmiste vahe [95% usaldusvahemik] +2,60 [-10,5, 15,7];  $p = 0,6928$ ) ja ravivisiide vahe oli -2,776 (95% usaldusvahemik: -13,3, 7,8,  $p = 0,5939$ ).

Populatsiooni farmakokineetiline/farmakodünaamiline modelleerimine näitas, et krambihoogete üldise sageduse ja tooniliste-atooniliste krambihoogete sageduse vähenemine, krambihoogete raskusastme üldiste hindamistulemuste paranemine ja krambihoogete sageduse vähenemise suurem tõenäosus sõltusid rufinamiidi kontsentratsioonist.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Maksimaalsed plasmatasemed saavutati ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Rufinamiidi maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja plasma AUC suurenevad vähem kui proportsionaalselt annustega nii tühja kui ka täis kõhuga tervetel uuringus osalejatel ja patsientidel, tõenäoliselt annusest

sõltuva imendumise iseloomu tõttu. Pärast ühekordseid annuseid suurendab toit rufinamiidi biosaadavust (AUC) ligikaudu 34% võrra ja maksimaalset kontsentratsiooni vereplasmas 56% võrra.

Inoveloni suukaudne suspensioon ja Inoveloni õhukese polümeerikattega tabletid on osutunud bioloogiliselt samaväärseteks.

### Jaotumine

*In vitro* uuringutes seondus vaid väike osa rufinamiidist (34%) inimese seerumi valkudega, millest albumiin moodustas ligikaudu 80%. See näitab ravimitevaheliste koostoimete puhul minimaalset riski, et teiste ravimite samaaegsel kasutamisel ravim seondumiskohtadest kõrvale tõrjutaks. Rufinamiid jagunes ühtlaselt erütrotsüütide ja plasma vahel.

### Biotransformatsioon

Rufinamiid elimineerub peaaegu ainult metabolismi teel. Põhiline metabolismitee on karboksüülamiidrühma hüdrolyüs farmakoloogiliselt inaktiivseks happederivaadiks CGP 47292. Tsütokroom P450 vahendusel toimuvat metabolismi on väga vähe. Vähesel hulgal glutatiooni konjugaatide moodustumist ei saa täielikult välistada.

Rufinamiidil ei ole peaaegu ilmnenud *in vitro* olulist võimet toimida konkureeriva või mehhanismil põhineva inhibiitorina järgmistele inimese P450 ensüümidele: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 või CYP4A9/11-2.

### Eritumine

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on tervetel isikutel ja epilepsiahaigetel ligikaudu 6–10 tundi. Kaks korda päevas 12-tunniste intervallidega kasutatuna kumuleerub rufinamiid sel määral, nagu on ennustatav lõpliku poolväärtusaja järgi, seega rufinamiidi farmakokineetika ajast ei sõltu (st ei toimu metabolismi autoinduktsiooni).

Radiomärgistusega uuringus kolme terve vabatahtlikuga oli algaine (rufinamiid) põhiline radioaktiivne komponent plasmas, moodustades ligikaudu 80% kogu radioaktiivsusest, ja metaboliit CGP 47292 moodustas ainult ligikaudu 15%. Eritumine neerude kaudu oli toimeainega seotud aine valdav elimineerumistee, moodustades 84,7% annusest.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Rufinamiidi biosaadavus sõltub annusest. Annuse suurenedes biosaadavus väheneb.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Sugu*

Soo mõju hindamiseks rufinamiidi farmakokineetikale on kasutatud populatsiooni farmakokineetika modelleerimist. Need hindamised näitavad, et sugu rufinamiidi farmakokineetikat kliiniliselt asjakohasel määral ei mõjuta.

#### *Neerukahjustus*

Kroonilise ja raske neerupuudulikkusega isikutel ei muutunud rufinamiidi ühekordse 400 mg annuse farmakokineetika võrreldes tervete vabatahtlikega. Kui aga pärast rufinamiidi manustamist tehti hemodialüüs, vähenesid plasmatasemed ligikaudu 30% võrra, mis näitas, et see protseduur võib olla kasulik üleannustamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidega ei ole uuringuid läbi viidud ja seepärast ei tohiks raske maksakahjustusega patsientidele Inoveloni manustada (vt lõik 4.2).



### *Eakad*

Farmakokineetilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega ei ilmnenud farmakokineetilistes parameetrites olulisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega.

### *Lapsed (1...12-aastased)*

Lastel on rufinamiidi kliirens tavaliselt madalam kui täiskasvanutel ja see vahe tuleneb keha suuruselt, kuna rufinamiidi kliirens kehakaalu suurenedes suureneb.

Hiljutine populatsiooni farmakokineetiline analüüs rufinamiidi kasutamise kohta 139 uuringus osaleja koondandmete põhjal (115 Lennox-Gastaut' sündroomiga patsienti ja 24 tervet uuringus osalejat), kelle hulgas oli Lennox-Gastaut' sündroomiga 83 last (10 patsienti vanuses 1 kuni < 2 aastat, 14 patsienti vanuses 2 kuni < 4 aastat, 14 patsienti vanuses 4 kuni < 8 aastat, 21 patsienti vanuses 8 kuni < 12 aastat ja 24 patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat) näitas, et rufinamiidi annustamisel mg/kg ööpäevas alusel Lennox-Gastaut' sündroomiga uuringus osalejatele vanuses 1 kuni < 4 aastat saavutatakse ekspositsioon, mis on võrreldav ekspositsiooniga Lennox-Gastaut' sündroomiga patsientidel vanuses  $\geq 4$  aastat, mille puhul on efektiivsus tõestatud.

Vastsündinute ega alla 1-aastaste lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Traditsioonilistes farmakoloogilise ohutuse uuringutes kliiniliselt asjakohastes annustes erilisi riske ei ilmnenud.

Koortel esines inimese maksimaalse soovitusliku annusega sarnastel tasemetel toksilisust, mis ilmnes maksa muutustena, sh sapitrombid, kolestaas ja maksaensüümide taseme tõus, mis on arvatavalt seotud selle loomaliigi suurema sapisekretsiooniga. Rottide ja ahvidega läbiviidud korduvannuse uuringutes kaasnevate riskide kohta tõendeid ei leitud.

Reproduktiivsüsteemile ja arengule avalduva toksilisuse uuringutes esines loote kasvu ja elulemuse vähenemist ja mõningaid surnult sünde sekundaarselt emasloomal avalduvale toksilisusele. Kuid järglaste morfoloogias ja funktsioonides, sealhulgas õppimisvõimes ja mälus, mõjusid ei avaldunud. Rufinamiid ei olnud hiirtele, rottidele ega küülikutele teratogeenne.

Rufinamiidi toksilisuse profiil noortel loomadel oli sarnane profiiliga täiskasvanud loomadel. Nii noortel kui ka täiskasvanud rottidel ja koortel täheldati kaaluübe vähenemist. Nii noortel kui ka täiskasvanud loomadel täheldati kerget toksilisust maksale ekspositsiooni tasemetel, mis olid sarnased patsientidel saavutatud ekspositsioonidega või neist madalamad. Pärast ravi lõppu tõestati kõigi leidude pöörduvust.

Rufinamiid ei olnud genotoksiline ja sellel puudus kantserogeenne potentsiaal. Kantserogeensuse uuringus hiirtega ilmnes kõrvaltoimena luuüdi müelofibroos, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud, kuid mida esines loomadel kliiniliste annuste tasemetega sarnastel annusetasemetel ja mis võib olla asjakohane ka inimesel kasutamisel. Hiirtel tekkinud healoomulised luukoekasvajad (osteoomid) ja hüperostoos arvati tulenevat hiirtele spetsiifilise viiruse aktiveerumisest fluoriidioonide toimel, mis vabanesid rufinamiidi oksüdatiivse metabolismi käigus.

Seoses immunotoksilise potentsiaaliga täheldati koortel tuumuse väiksust ja taandarengut 13-nädalases uuringus, kus isasloomadel tekkis suurte annustega oluline ravivastus. 13-nädalases uuringus esines emasloomadel suurte annuste kasutamisel vähese sagedusega muutusi luuüdis ja lümfoidkoes. Rottidel esines ainult kantserogeensuse uuringus luuüdi tsellulaarsuse vähenemist ja tuumuse atroofiat.

### Keskkonnariski hindamine:

Uuringud keskkonnariski hindamiseks on näidanud rufinamiidi väga suurt püsivust keskkonnas (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

mikrokristalliline tselluloos (E460)  
naatriumkarmelloos (E466)  
hüdrosüetüütselluloos  
veevaba sidrunhape (E330)  
simetikooni emulsioon 30%, mis sisaldab bensoehapet, tsüklotetrasiloksaani, dimetikooni, glükoolstearaati ja glütserüüldistearaati, metüütselluloosi, PEG-40 stearaati (polüetüleenglükoolstearaat), polüsorbaati 65, silikageeli, sorbhapet, väävelhapet ja vett poloksameer 188  
metüülparahüdrosübensoaat (E218)  
propüülparahüdrosübensoaat (E216)  
propüleenglükool (E1520)  
kaaliumsorbaat (E202)  
vedel (mittekristalliseeruv) sorbitool (E420)  
apelsini lõhna- ja maitseaine  
vesi

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esmakordset avamist: 90 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Säilitamistingimused pärast preparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Orienteeritud polüetüleentereftalaadist (o-PET) pudel lastekindla polüpropüleenkorgiga; iga pudel sisaldab 460 ml suspensiooni pappkarbis.

Igas karbis on üks pudel, kaks ühesugust kalibreeritud suusüstalt annustamiseks ning pudelisse surutav adapter (PIBA). Annustamiseks mõeldud suusüstlad on gradueeritud 0,5 ml kaupa.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ettevalmistamine: ravimi karbis sisalduv pudelisse surutav adapter (PIBA) tuleb enne kasutamist tugevasti pudeli kaelasse sisestada ning see peab jääma paika kogu pudeli kasutamise ajaks. Annustamissüstal sisestatakse PIBA-sse, keeratakse pudel alaspidi ja tõmmatakse annus pudelist välja. Iga kord pärast kasutamist tuleb kork tagasi panna. Kork sobib pudelile, kui on paigaldatud PIBA.

Nasogastraaltuub: polüvinüülkloriidist (PVC) tuub pikkusega kuni 40 cm ja läbimõõduga kuni 5 Fr. Piisava annustamise tagamiseks tuleb pärast suukaudse suspensiooni manustamist loputada enteraalseks toitmiseks ettenähtud tuubi vähemalt üks kord 1 ml veega.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

See ravim võib olla potentsiaalselt keskkonnale ohtlik. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (vt lõik 5.3).

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
e-post: medinfo\_de@eisai.net

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/017

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

## **E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inovelon 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 100 mg rufinamiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10

10 õhukese polümeerikattega tabletti

30

30 õhukese polümeerikattega tabletti

50

50 õhukese polümeerikattega tabletti

60

60 õhukese polümeerikattega tabletti

100

100 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/001-005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Inovelon 100 mg tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inovelon 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Eisai

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inovelon 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg rufinamiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10

10 õhukese polümeerikattega tabletti

30

30 õhukese polümeerikattega tabletti

50

50 õhukese polümeerikattega tabletti

60

60 õhukese polümeerikattega tabletti

100

100 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/006-010

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Inovelon 200 mg tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inovelon 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Eisai

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inovelon 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 400 mg rufinamiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10

10 õhukese polümeerikattega tabletti

30

30 õhukese polümeerikattega tabletti

50

50 õhukese polümeerikattega tabletti

60

60 õhukese polümeerikattega tabletti

100

100 õhukese polümeerikattega tabletti

200

200 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni (KK/AAAA)

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/011-016

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Inovelon 400 mg tabletid

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Inovelon 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Rufinamiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Eisai

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**



## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inovelon 40 mg/ml suukaudne suspensioon  
Rufinamiid

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml Inoveloni suukaudset suspensiooni sisaldab 40 mg rufinamiidi  
Üks pudel sisaldab 18 400 mg rufinamiidi

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka metüülparahüdrosübensoati (E218)  
propüülparahüdrosübensoati (E216)

sorbitooli (E420)

Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon 460 ml.  
Iga karp sisaldab 1 pudelit, 2 süstalt ja 1 pudelisse surutavat adapterit.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist hoolikalt loksutada

Suukaudne.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:  
Pärast esmakordset avamist: kasutada 90 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/06/378/017

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Inovelon 40 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**  
**Inovelon 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Inovelon 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
**Inovelon 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid**  
Rufinamiid

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Inovelon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inoveloni võtmist
3. Kuidas Inoveloni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inoveloni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Inovelon ja milleks seda kasutatakse**

Inovelon sisaldab ravimit rufinamiidi. See kuulub antiepileptikumide rühma, mida kasutatakse epilepsia (krambihhoogudega haigus) raviks.

Inoveloni kasutatakse koos teiste ravimitega Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krambihhoogude raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 1-aastastel ja vanematel lastel. Lennox-Gastaut' sündroomiks nimetatakse raskekujulisi epilepsia vorme, mille puhul võib esineda erinevat tüüpi korduvaid krambihooe.

Arst on määranud teile Inoveloni teie krambihhoogude vähendamiseks.

**2. Mida on vaja teada enne Inoveloni võtmist**

**Ärge võtke Inoveloni:**

- kui te olete rufinamiidi või triasooli derivaatide või Inoveloni mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on kaasasündinud QT-intervalli lühenemise sündroom või esineb seda sündroomi (südame elektriline häire) lähisugulastel, sest see võib rufinamiidi kasutamisel süveneda;
- kui teil on maksahäireid. Rufinamiidi kasutamise kohta selles rühmas on vähe teavet ja teie ravimi annust võidakse suurendada aeglasemalt. Kui teil on raske maksahaigus, võib arst otsustada, et Inoveloni kasutamine ei ole teile soovitatav;
- kui teil tekib nahalööve või palavik. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud. Pöörduge kohe arsti poole, sest see võib mõnikord tõsiseks muutuda;

- kui teie krambihood muutuvad raskemateks või kestavad kauem, pöörduge sel juhul kohe arsti poole;
- kui tekivad kõndimishäired, ebanormaalsed liigutused, pearinglus või unisus. Ükskõik millise nimetatud nähu tekkimisel teatage sellest arstile;
- kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal mingil hetkel enese vigastamise või enesetapu mõtted, **võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse** (vt lõik 4).

Pidage arstiga nõu ka sel juhul, kui neid nähte on esinenud kunagi varem.

## Lapsed

Inoveloni ei tohi anda alla 1-aastastele lastele, sest selle kasutamise kohta selles vanuserühmas ei ole piisavalt teavet.

## Muud ravimid ja Inovelon

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Kui kasutate ravimeid fenobarbitaal, fosfenütoiin, fenütoiin või primidoon, võib osutuda vajalikuks teid hoolikalt jälgida kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist või lõpetamist rufinamiidiga või pärast annuse märgatavat muutmist. Võib osutuda vajalikuks muuta teiste ravimite annust, sest nende toime võib koos rufinamiidiga kasutamisel veidi väheneda.

## Epilepsiaravimid ja Inovelon

Kui arst määrab või soovib teile täiendavat epilepsiaravi (nt valproaat), teatage oma arstile, et kasutate Inoveloni, sest vajalikuks võib osutada annuse korrigeerimine.

Rufinamiidiga samal ajal valproaati võtvatel täiskasvanutel ja lastel tõuseb rufinamiidi sisaldus veres kõrgeks. Öelge oma arstile, kui võtate valproaati, sest arstil võib osutada vajalikuks vähendada teie rufinamiidi annust.

Teatage oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid/suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, nt rasestumisvastaseid tablette. Inovelon võib muuta nende toime raseduse vältimisel ebaefektiivseks. Seetõttu on soovitatav võtta Inoveloni võtmise ajal lisaks kasutusele muu ohutu ja efektiivne rasestumisvastane meetod (näiteks barjäärimeetod, nt kondoomid).

Teatage oma arstile, kui te kasutate verd vedeldavat ainet – varfariini. Arstil võib osutada vajalikuks annust korrigeerida.

Teatage oma arstile, kui te kasutate digoksiini (südamehaiguste ravim). Arstil võib osutada vajalikuks annust korrigeerida.

## Inovelon koos toidu ja joogiga

Nõuandeid Inoveloni võtmise kohta koos toidu ja joogiga vt lõigust 3 – „Kuidas Inoveloni kasutada“.

## Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Inoveloni võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Inoveloni tohib kasutada raseduse ajal ainult arsti ettekirjutuse korral.

Inoveloni kasutamise ei ole soovitatav imetada, sest ei ole teada, kas rufinamiid imendub rinnapiima.

Kui olete fertiilses eas naine, peate kasutama ravi ajal Inoveloniga rasestumisvastaseid vahendeid.

Enne mis tahes ravimi kasutamist samaaegselt Inoveloniga pidage nõu arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Inovelon võib tekitada teil pearinglust või uimasust ning mõjutada teie nägemist, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage mehhanisme.

### **Inovelon sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et teil on teatavate suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga.

## **3. Kuidas Inoveloni kasutada**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile kõige sobivama Inoveloni annuse leidmiseks võib kuluda aega. Annuse arvutab teile arst ja see sõltub teie vanusest, kehakaalust ja sellest, kas võtate Inoveloni koos teise ravimiga, valproaadiga.

### 1- kuni 4-aastased lapsed

Soovitav algannus on 10 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul. Annuse arvutab teile arst ja annust võib suurendada 10 mg võrra kehakaalu iga kilogrammi kohta igal kolmandal päeval.

Maksimaalne ööpäevane annus sõltub sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on 45 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on 30 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas.

### 4-aastased või vanemad lapsed kehakaaluga alla 30 kg

Soovitav algannus on 200 mg (5 ml) ööpäevas. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul. Arst arvutab teie annuse ja võib seda suurendada igal kolmandal päeval 200 mg võrra.

Maksimaalne ööpäevane annus sõltub sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on 1000 mg ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on 600 mg ööpäevas.

### Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitav algannus on 400 mg ööpäevas. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul. Arst arvutab teie annuse ja võib seda suurendada ülepäeviti 400 mg võrra.

Maksimaalne ööpäevane annus sõltub sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on mitte üle 3200 mg olenevalt teie kehakaalust. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on mitte üle 2200 mg olenevalt teie kehakaalust.

Mõnedel patsientidel võib tekkida ravivastus väiksemate annustega ja teie arst võib annust korrigeerida olenevalt sellest, kui hästi te ravile allute.

Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst annust suurendada aeglasemalt.

Inoveloni tablette võetakse koos veega kaks korda päevas, hommikul ja õhtul. Inoveloni tuleb võtta koos toiduga. Kui neelamisega on raskusi, võite tableti purustada, seejärel segada pulbri ligikaudu poole klaasi (100 ml) veega ja juua kohe ära. Võite murda tabletid ka kaheks võrdseks pooleks ja veega alla neelata.

Ärge vähendage annust ega lõpetage ravi ilma arsti soovituseta.

#### **Kui te võtate Inoveloni rohkem, kui ette nähtud**

Kui arvate, et võisite võtta Inoveloni rohkem, kui ette nähtud, rääkige sellest kohe arstile või apteekrile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiiniabi osakonda, võttes ravimi kaasa.

#### **Kui te unustate Inoveloni võtta**

Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, jätkake ravimi kasutamist nagu tavaliselt. Ärge võtke vahelejäädud annuse tõttu kahekordset annust. Kui vahele on jäänud mitu annust, pidage nõu arstiga.

#### **Kui te lõpetate Inoveloni võtmise**

Kui arst soovib ravi lõpetada, järgige tema ettekirjutusi Inoveloni kasutamise järkjärguliseks vähendamiseks, et vähendada krampide sagenemise riski.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka Inovelon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised:

Lööve ja/või palavik. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud. Nende tekkimisel öelge seda arstile või pöörduge kohe haiglasse.

Teil esinevate krampihoogude tüübi muutumine/pikaajaliste krampihoogude (ehk epileptiline seisund) sagenemine. Öelge seda kohe arstile.

Vähestel epilepsiaravimitega, nt Inoveloniga, ravitud inimestel on tekkinud enese vigastamise või enesetapumõtteid. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole (vt lõik 2).

Teil võivad tekkida selle ravimi kasutamisel järgmised kõrvaltoimed. Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel rääkige neist arstile:

Inoveloni väga sagedased (rohkem kui ühel patsiendil kümnest) esinevad kõrvaltoimed on:

pearinglus, peavalu, iiveldus, oksendamine, unisus, väsimus.

Inoveloni sagedad (rohkem kui ühel patsiendil sajast) kõrvaltoimed on järgmised:

Närvisüsteemi häired, sh: kõndimisraskused, ebatavalised liigutused, krambid, silmade ebatavalised liigutused, nägemise ähmastumine, väärin.

Seedetrakti häired, sh: kõhuvalu, kõhukinnisus, seedehäire, kõhulahtisus, isutus või isu muutus, kehakaalu langus.

Infektsioonid: kõrvainfektsioon, gripp, ninakinnisus, rindkere infektsioon.

Lisaks on patsientidel esinenud: ärevus, unetus, ninaverejooks, akne, lööve, seljavalu, menstruatsioonide harvenemine, verevalumid, peavigastused (juhusliku vigastuse tõttu krambihoo ajal).

Inoveloni aeg-ajalt (ühel sajast kuni ühel tuhandest patsiendist) esinevad kõrvaltoimed on:

allergilised reaktsioonid ja maksafunktsiooni näitajate (maksaensüümide) aktiivsuse tõus.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Inoveloni säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate ravimi välimuse muutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Inovelon sisaldab**

- Toimeaine on rufinamiid.

Iga 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg rufinamiidi.

Iga 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg rufinamiidi.

Iga 400 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg rufinamiidi.

- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, maisitärklis, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloos, magneesiumstearaat, naatriumlaurüülsulfaat ja veevaba kolloidne ränioksiid. Õhuke polümeerkate koosneb hüpromelloosist, makrogoolidest (8000), titaandioksiidist (E171), talgist ja punasest raudoksiidist (E172)].

### **Kuidas Inovelon välja näeb ja pakendi sisu**

– Inovelon 100 mg tabletid on roosad, ovaalsed, veidi kumerad õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel, ühele küljele pressitud "C261" ja teine külj tühi. Need on saadaval pakenditena, milles on 10, 30, 50, 60 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

– Inovelon 200 mg tabletid on roosad, ovaalsed, veidi kumerad õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel, ühele küljele pressitud "C262" ja teine külj tühi.



Need on saadaval pakenditena, milles on 10, 30, 50, 60 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

- Inovelon 400 mg tabletid on roosad, ovaalsed, veidi kumerad õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal küljel, ühele küljele pressitud "C263" ja teine külg tühi.

Need on saadaval pakenditena, milles on 10, 30, 50, 60, 100 ja 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

e-post: medinfo\_de@eisai.net

Tootja:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Lietuva**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

#### **България**

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

Германия)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

#### **Magyarország**

Eisai GmbH

Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50

#### **Danmark**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

#### **Malta**

Cherubino LTD

Tel.: +356 21343270

#### **Deutschland**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

#### **Nederland**

Eisai B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

#### **Eesti**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Saksamaa)

#### **Norge**

Eisai AB

Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600

(Sverige)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical 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 GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**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 GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vācija)

**Österreich**

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

**Polska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**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**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## **Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale**

### **Inovelon 40 mg/ml suukaudne suspensioon** Rufinamiid

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teil vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Inovelon ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inoveloni võtmist
3. Kuidas Inoveloni kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inoveloni säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Inovelon ja milleks seda kasutatakse**

Inovelon sisaldab ravimit rufinamiidi. See kuulub antiepileptikumide rühma, mida kasutatakse epilepsia (krambihooegade haigus) raviks.

Inoveloni kasutatakse Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krambihooegade raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 1-aastastel ja vanematel lastel. Lennox-Gastaut' sündroomiks nimetatakse raskekujulisi epilepsia vorme, mille puhul võib esineda erinevat tüüpi korduvaid krambihooe.

Arst on määranud teile Inoveloni teie krambihooegade vähendamiseks.

#### **2. Mida on vaja teada enne Inoveloni võtmist**

##### **Ärge võtke Inoveloni**

- kui te olete rufinamiidi või triasooli derivaatide või Inoveloni mis tahes koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on kaasasündinud QT-intervalli lühenemise sündroom või esineb seda sündroomi (südame elektriline häire) lähisugulastel, sest see võib rufinamiidi kasutamisel süveneda;
- kui teil on maksahäireid. Rufinamiidi kasutamise kohta selles rühmas on vähe teavet ja teie ravimi annust võidakse suurendada aeglasemalt. Kui teil on raske maksahaigus, võib arst otsustada, et Inoveloni kasutamine ei ole teile soovitatav;
- kui teil tekib nahalööve või palavik. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud. Pöörduge kohe arsti poole, sest see võib mõnikord tõsiseks muutuda;
- kui teie krambihood muutuvad raskemateks või kestavad kauem, pöörduge sel juhul kohe arsti poole;
- kui tekivad kõndimishäired, ebanormaalsed liigutused, pearinglus või unisus. Ükskõik millise nimetatud nähu tekkimisel teatage sellest arstile;

- kui teil tekivad selle ravimi võtmise ajal mingil hetkel enese vigastamise või enesetapu mõtted, **võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge kohe haiglasse** (vt lõik 4).

Pidage arstiga nõu ka sel juhul, kui neid nähte on esinenud kunagi varem.

## **Lapsed**

Inoveloni ei tohi anda alla 1-aastastele lastele, sest selle kasutamise kohta selles vanuserühmas ei ole piisavalt teavet.

## **Muud ravimid ja Inovelon**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Kui kasutate ravimeid fenobarbitaal, fosfenütoiin, fenütoiin või primidoon, võib osutuda vajalikuks teid hoolikalt jälgida kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist või lõpetamist rufinamiidiga või pärast annuse märgatavat muutmist. Võib osutuda vajalikuks muuta teiste ravimite annust, sest nende toime võib koos rufinamiidiga kasutamisel veidi väheneda.

### Epilepsiaravimid ja Inovelon

Kui arst määrab või soovib teile täiendavat epilepsiaravi (nt valproaat), teatage oma arstile, et kasutate Inoveloni, sest vajalikuks võib osutuda annuse korrigeerimine.

Rufinamiidiga samal ajal valproaati võtvatel täiskasvanutel ja lastel tõuseb rufinamiidi sisaldus veres kõrgeks. Öelge oma arstile, kui võtate valproaati, sest teie arstil võib osutuda vajalikuks Inoveloni annust vähendada.

Teatage oma arstile, kui te kasutate hormonaalseid/suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, nt rasestumisvastaseid tablette. Inovelon võib muuta nende toime raseduse vältimisel ebaefektiivseks. Seetõttu on soovitatav võtta Inoveloni võtmise ajal lisaks kasutusele muu ohutu ja efektiivne rasestumisvastane meetod (näiteks barjäärimeetod, nt kondoomid).

Teatage oma arstile, kui te kasutate verd vedeldavat ainet – varfariini. Arstil võib osutuda vajalikuks annust korrigeerida.

Teatage oma arstile, kui te kasutate digoksiini (südamehaiguste ravim). Arstil võib osutuda vajalikuks annust korrigeerida.

## **Inovelon koos toidu ja joogiga**

Nõuandeid Inoveloni võtmise kohta koos toidu ja joogiga vt lõigust 3 – „Kuidas Inoveloni kasutada“.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete või arvate end olevat rase, või kavatsete rasestuda, pidage enne Inoveloni võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Inoveloni tohib kasutada raseduse ajal ainult arsti ettekirjutuse korral.

Inoveloni kasutamise ei ole soovitatav imetada, sest ei ole teada, kas rufinamiid imendub rinnapiima.

Kui olete fertiilses eas naine, peate kasutama ravi ajal Inoveloniga rasestumisvastaseid vahendeid.

Enne mis tahes ravimi kasutamist samaaegselt Inoveloniga pidage nõu arsti või apteekriga.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Inovelon võib tekitada teil peeringlust või uimasust ning mõjutada teie nägemist, eriti ravi algul või pärast annuse suurendamist. Sel juhul ärge juhtige autot ega kasutage mehhanisme.

## **Inovelon sisaldab sorbitooli**

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **Inovelon sisaldab metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja propüülparahüdroksübensoaati (E216)**

Need koostisained võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (mis võivad tekkida hiljem).

### **3. Kuidas Inoveloni kasutada**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile kõige sobivama Inoveloni annuse leidmiseks võib kuluda aega. Annuse arvutab teile arst ja see sõltub teie vanusest, kehakaalust ja sellest, kas võtate Inoveloni koos teise ravimiga, valproaadiga.

#### 1- kuni 4-aastased lapsed

Soovitav algannus on 10 mg (0,25 ml) kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul. Annuse arvutab teile arst ja annust võib suurendada 10 mg (0,25 ml) võrra kehakaalu iga kilogrammi kohta igal kolmandal päeval.

Maksimaalne ööpäevane annus sõltub sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on 45 mg (1,125 ml) kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on 30 mg (0,75 ml) kehakaalu iga kilogrammi kohta ööpäevas.

#### 4-aastased või vanemad lapsed kehakaaluga alla 30 kg

Soovitav algannus on 200 mg (5 ml) päevas, jagatuna kaheks annuseks. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul.

Arst arvutab teie annuse ja võib seda suurendada igal kolmandal päeval 200 mg võrra.

Maksimaalne ööpäevane annus oleneb sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on 1000 mg (25 ml) ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on 600 mg (15 ml) ööpäevas.

#### Täiskasvanud, noorukid ja lapsed kehakaaluga 30 kg või rohkem

Soovitav algannus on 400 mg (10 ml) ööpäevas. Seda võetakse kahe võrdse annusena, pool hommikul ja teine pool õhtul.

Arst arvutab teie annuse ja võib seda suurendada olenevalt teie kehakaalust üle päeva 400 mg (10 ml) võrra.

Maksimaalne ööpäevane annus oleneb sellest, kas kasutate samaaegselt valproaati või mitte. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi mittekasutamisel on mitte üle 3200 mg (80 ml) ööpäevas olenevalt teie kehakaalust. Maksimaalne ööpäevane annus valproaadi kasutamisel on 2200 mg (55 ml) ööpäevas olenevalt teie kehakaalust.

Mõnel patsiendil võib tekkida ravivastus väiksemate annustega ja teie arst võib annust korrigeerida olenevalt sellest, kui hästi te ravile allute.

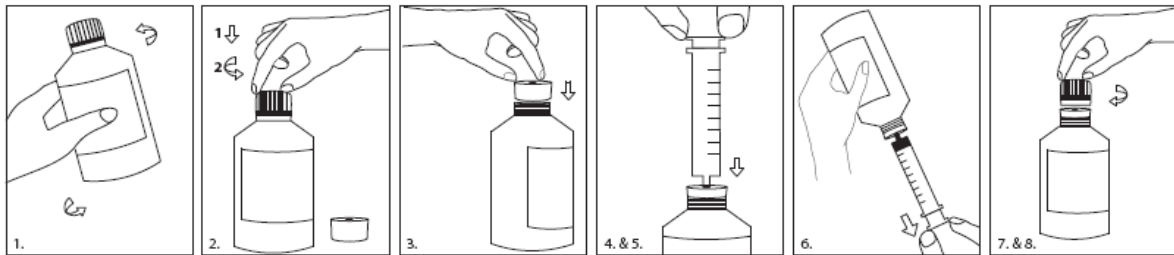
Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst annust suurendada aeglasemalt.

Inoveloni suukaudset suspensiooni tuleb võtta kaks korda päevas, üks kord hommikul ja teine kord õhtul. Inoveloni tuleb võtta koos toiduga.

### Manustamisviis

Annustamiseks kasutage kaasasolevat süstalt ja adapterit.

Järgige süstla ja adapteri kasutamisel järgmisi juhiseid.



1. Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
2. Pudeli avamiseks suruge korki alla (1) ja keerake (2).
3. Sisestage adapter pudeli kaelasse, kuni see on kindlalt suletud.
4. Lükake süstla kolb lõpuni alla.
5. Sisestage süstal võimalikult kaugemale adapteri avasse.
6. Pöörake alaspidi ja tõmmake pudelist välja Inoveloni ettenähtud annus.
7. Pöörake püsti tagasi ja eemaldage süstal.
8. Jätke adapter kohale ja pange pudelile kork tagasi.
9. Pärast annuse manustamist eemaldage kolb silindrist ja kastke mõlemad osad üleni KUUMA seebivette.
10. Pesuvahendi jääkide eemaldamiseks kastke silinder ja kolb üleni vette, raputage liigne vesi maha ja jätke osad õhu kätte kuivama. Ärge pühkige osi kuivaks.
11. Ärge puhastage ja kasutage süstalt uuesti pärast 40 kasutuskorda või kui süstlal on märgistused kuluvad maha.

Ärge vähendage annust ega lõpetage ravi ilma arsti soovituseta.

### **Kui te võtate Inoveloni rohkem kui ette nähtud**

Kui arvate, et võisite võtta Inoveloni rohkem, kui ette nähtud, rääkige sellest kohe arstile või apteekrile või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiiniabi osakonda, võttes ravimi kaasa.

### **Kui te unustate Inoveloni võtta**

Kui annus on vahele jäänud, jätkake ravimi võtmist nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui vahele on jäänud mitu annust, pidage nõu arstiga.

### **Kui te lõpetate Inoveloni võtmise**

Kui arst soovib teil ravi lõpetada, järgige arsti ettekirjutusi Inoveloni kasutamise järkjärguliseks vähendamiseks, et vähendada krambihooegade sagenemise riski.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Inovelon põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla väga tõsised:

Lööve ja/või palavik. Need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud. Nende tekkimisel öelge seda arstile või pöörduge kohe haiglasse.

Teil esinevate krambihogude tüübi muutumine/pikaajaliste krambihogude (ehk epileptiline seisund) sagenemine. Öelge seda kohe arstile.

Vähestel epilepsiaravimitega, nt Inoveloniga, ravitud inimestel on tekkinud enese vigastamise või enesetapumõtteid. Kui teil tekib mingil ajal selliseid mõtteid, pöörduge kohe oma arsti poole (vt lõik 2).

Selle ravimi kasutamisel võib teil tekkida järgmisi kõrvaltoimeid. Öelge oma arstile, kui teil esineb mõni loetletud kõrvaltoimetest.

Inoveloni väga sagedad (rohkem kui 1 patsiendil 10st) kõrvaltoimed on:

pearinglus, peavalu, iiveldus, oksendamine, unisus, väsimus.

Inoveloni sagedad (rohkem kui 1 patsiendil 100st) kõrvaltoimed on:

Närvisüsteemi häired, sh: kõndimisraskused, ebatavalised liigutused, krambid/krambihood, silmade ebatavalised liigutused, nägemise ähmastumine, värin.

Seedetrakti häired, sh: kõhuvalu, kõhukinnisus, seedehäire, kõhulahtisus, isutus või isu muutus, kehakaalu langus.

Infektsioonid: kõrvainfektsioon, gripp, ninakinnisus, rindkere infektsioon.

Lisaks on patsientidel esinenud: ärevus, unetus, ninaverejooks, akne, lööve, seljavalu, menstruatsioonide harvenemine, verevalumid, peavigastused (juhusliku vigastuse tõttu krambihoo ajal).

Inoveloni aeg-ajalt (ühel 100st kuni ühel 1000 patsiendist) esinevad kõrvaltoimed on:

allergilised reaktsioonid ja maksafunktsiooni näitajate (maksaensüümide) aktiivsuse tõus.

#### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Inoveloni säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Kui teil on jäänud suspensiooni pudelisse rohkem kui 90 päevaks alates selle algsest avamisest, ärge seda kasutage.

Ärge kasutage suspensiooni, kui te märkate ravimi välimuse või lõhna muutust. Tagastage ravim apteekrile.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Inovelon sisaldab**

- Toimeaine on rufinamiid. Iga ml sisaldab 40 mg rufinamiidi. 5 ml sisaldab 200 mg rufinamiidi.
- Abiained on mikrokristalliline tselluloos ja karmelloosnaatrium, veevaba sidrunhape, simetikooni emulsioon 30% (sisaldab bensoehapet, tsüklotetrasiloksaani, dimetikooni, glükoolstearaati ja glütserüüldistearaati, metüülselluloosi, PEG-40 stearaati (polüetüleenglükoolstearaati), polüsorbaati 65, silikageeli, sorbhapet, väävelhapet ja vett), poloksameer 188, hüdroksüetüülselluloos, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), kaaliumsorbaat, propüleenglükool (E1520), sorbitool, vedel (mittekristalliseeruv), apelsini lõhna- ja maitseaine ja vesi.

### **Kuidas Inovelon välja näeb ja pakendi sisu**

- Inovelon on valge veidi viskoosne suspensioon. Seda turustatakse 460 ml pudelis koos kahe ühesuguse süstlaga ja sissesurutava pudeliadapteriga (PIBA). Süstlad on gradueeritud 0,5 ml kaupa.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

e-post: medinfo\_de@eisai.net

Tootja:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

### **Lietuva**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

### **България**

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

Германия)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

(Belgique/Belgien)



**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Magyarország**

Eisai GmbH  
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50

**Danmark**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Eesti**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Saksamaa)

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**Hrvatska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**România**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**Ísland**

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

**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)

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>