

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 100 mg filmom obložene tablete  
Inovelon 200 mg filmom obložene tablete  
Inovelon 400 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Oralna tableta

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg rufinamida.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg rufinamida.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg rufinamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 20 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).  
Jedna filmom obložena tableta od 200 mg sadrži 40 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).  
Jedna filmom obložena tableta od 400 mg sadrži 80 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

### Filmom obložena tableta.

100 mg: ružičasta, izduženo ovalna, blago konveksna tableta, duljine približno 10,2 mm, s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C261' na jednoj strani i bez oznake na drugoj. Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

200 mg: ružičasta, izduženo ovalna, blago konveksna tableta, duljine približno 15,2 mm, s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C262' na jednoj strani i bez oznake na drugoj. Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

400 mg: ružičasta, izduženo ovalna, blago konveksna tableta, duljine približno 18,2 mm, s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C263' na jednoj strani i bez oznake na drugoj. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Inovelon je indiciran kao dodatna terapija u liječenju napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom u bolesnika u dobi od 1 ili više godina.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje rufinamidom treba započeti liječnik specijalist pedijatrije ili neurologije s iskustvom u liječenju epilepsije.

Inovelon oralna suspenzija i Inovelon filmom obložene tablete međusobno su zamjenjive u jednakim dozama. U razdoblju zamjene bolesnike treba nadzirati.

## Doziranje

### **Primjena u djece u dobi od 1 godine do manje od 4 godine**

#### *Bolesnici koji ne primaju valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 10 mg/kg, koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, svaki treći dan doza se može povećati za najviše 10 mg/kg na dan do ciljne doze od 45 mg/kg na dan, koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Za ovu populaciju bolesnika, maksimalna preporučena doza je 45 mg/kg na dan.

#### *Bolesnici koji primaju valproat:*

Budući da valproat značajno smanjuje klirens rufinamida, u bolesnika kojima se istodobno daje valproat preporučuje se niža maksimalna doza Inovelona. Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 10 mg/kg, koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, svaki treći dan doza se može povećati za najviše 10 mg/kg na dan do ciljne doze od 30 mg/kg na dan, koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Za ovu populaciju bolesnika, maksimalna preporučena doza je 30 mg/kg na dan.

Ukoliko se preporučena izračunata doza Inovelona ne može postići, potrebno je dati dozu zaokruženu na najbliži višekratnik doze od 100 mg.

### **Primjena u djece u dobi od 4 ili više godina i tjelesne težine manje od 30 kg**

#### *Bolesnici s tjelesnom težinom < 30 kg koji ne primaju valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 200 mg. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati, za 200 mg na dan, najviše svaki treći dan, do maksimalne preporučene doze od 1000 mg na dan.

Doze do 3600 mg na dan ispitane su na ograničenom broju bolesnika.

#### *Bolesnici s tjelesnom težinom < 30 kg koji primaju i valproat:*

Budući da valproat značajno smanjuje klirens rufinamida, u bolesnika s tjelesnom težinom <30 kg, kojima se istodobno daje valproat, preporučuje se niža maksimalna doza Inovelona. Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 200 mg. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, nakon najmanje 2 dana doza se može povećavati za 200 mg na dan, do maksimalne preporučene doze od 600 mg na dan.

### **Primjena u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 4 ili više godina tjelesne težine od 30 kg ili više**

#### *Bolesnici s tjelesnom težinom > 30 kg koji ne primaju valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 400 mg. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati za 400 mg na dan, najviše svaki drugi dan, do maksimalne preporučene dnevne doze, kako je navedeno u tablici niže.

Raspon tjelesne težine	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimalna preporučena doza	1800 mg na dan	2400 mg na dan	3200 mg na dan

Doze do 4000 mg na dan (u rasponu tjelesne težine od 30- – 50 kg) ili 4800 mg na dan (kod tjelesne težine veće od 50 kg) ispitane su na ograničenom broju bolesnika.

#### *Bolesnici s tjelesnom težinom > 30 kg koji primaju i valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 400 mg. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati za 400 mg na dan, najviše svaki drugi dan, do maksimalne preporučene dnevne doze, kako je navedeno u tablici niže.

Raspon tjelesne težine	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimalna preporučena doza	1200 mg na dan	1600 mg na dan	2200 mg na dan

#### *Starije osobe*

Informacije o primjeni rufinamida u starijih osoba su ograničene. Budući da farmakokinetika rufinamida u starijih osoba nije promijenjena (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazalo je da nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Preporučuje se oprez i pažljivo titriranje doze kod liječenja bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

#### *Prekid primjene rufinamida*

Kad liječenje rufinamidom treba prekinuti, to treba učiniti postupno. U kliničkim se ispitivanjima prekid primjene rufinamida postigao snižavanjem doze za približno 25% svaka dva dana (vidjeti dio 4.4).

Ako se propusti jedna ili više doza, potrebno je postupiti prema kliničkoj procjeni u pojedinom slučaju.

Nekontrolirana otvorena ispitivanja pokazuju da se djelotvornost dugotrajno održala, iako nisu provedena kontrolirana ispitivanja u trajanju duljem od tri mjeseca.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost rufinamida u novorođenčadi ili dojenčadi i djece mlađe od 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Rufinamid je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tabletu treba uzimati dvaput na dan s vodom, ujutro i navečer, tako da je ukupna dnevna doza razdijeljena u dvije jednake doze.

Inovelon treba primjenjivati s hranom (vidjeti dio 5.2). Ako bolesnik ima poteškoća s gutanjem, tablete se mogu zdrobiti i dati u pola čaše vode. Alternativno, koristite razdjelni urez za lomljenje tablete na dvije jednake polovice.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate triazola ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Epileptički status

Tijekom kliničkih ispitivanja u svrhu razvoja lijeka, opaženi su slučajevi epileptičkog statusa tijekom liječenja rufinamidom, dok takvi slučajevi nisu bili opaženi uz placebo. Ti su događaji doveli do

prekida primjene rufinamida u 20% slučajeva. Ako bolesnici razviju novu vrstu napadaja i/ili im se poveća učestalost epileptičkog statusa koji se razlikuje od onog početnog, onda treba ponovno procijeniti omjer koristi i rizika terapije.

### Prestanak primjene rufinamida

Rufinamid treba postupno ukidati, kako bi se smanjila mogućnost napadaja prilikom prestanka primjene. U kliničkim je ispitivanjima prestanak primjene postignut snižavanjem doze za približno 25% svaka dva dana. Nema dovoljno podataka o prestanku primjene istodobno danih antiepileptičkih lijekova, nakon što se jednom postigla kontrola napadaja uz dodavanje rufinamida.

### Reakcije središnjeg živčanog sustava

Liječenje rufinamidom povezano je s omaglicom, somnolencijom, ataksijom i poremećajem hoda, što može dovesti do učestalijih slučajnih padova u ove populacije (vidjeti dio 4.8). Bolesnici i skrbnici moraju biti oprezni, dok se ne upoznaju s mogućim učincima ovog lijeka.

### Reakcije preosjetljivosti

Terapija rufinamidom povezana je s ozbiljnim sindromom preosjetljivosti na antiepileptički lijek, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) i Stevens-Johnsonov sindrom. Ovaj se poremećaj manifestirao raznim znakovima i simptomima; međutim, bolesnici tipično, iako ne isključivo, imaju vrućicu i osip povezane sa zahvaćenošću drugih organskih sustava. Drugi znakovi povezani s ovim poremećajem uključivali su limfadenopatiju, poremećene nalaze testova jetrene funkcije i hematuriju. Budući da ovaj poremećaj ima raznoliku kliničku sliku, mogu se pojaviti i drugi znakovi i simptomi organskih sustava, koji ovdje nisu navedeni. Nastanak sindroma preosjetljivosti na antiepileptičke lijekove usko je vremenski povezan s početkom terapije rufinamidom te s pedijatrijskom populacijom. Ako se sumnja na ovu reakciju, rufinamid treba prekinuti i započeti drugi oblik liječenja. Svi bolesnici, koji za vrijeme uzimanja rufinamida razviju osip, moraju se pažljivo nadzirati.

### Skraćenje QT intervala

U temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval, rufinamid je izazvao skraćenje QTc intervala, koje je bilo proporcionalno koncentraciji. Iako mehanizam u podlozi ove promjene i važnost ovog nalaza za sigurnost primjene rufinamida nisu poznati, liječnici se trebaju osloniti na kliničku prosudbu kad procjenjuju hoće li propisati rufinamid bolesnicima pod rizikom od daljnjeg skraćenja QTc intervala (npr. bolesnicima sa sindromom kongenitalno skraćenog QT intervala ili onima koji u obiteljskoj anamnezi imaju taj sindrom).

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja Inovelonom. Liječnici trebaju pokušati osigurati da se koristi odgovarajuća kontracepcija i na temelju kliničke procjene odlučiti jesu li oralni kontraceptivi ili doze komponenti oralnih kontraceptiva odgovarajući za pojedinu bolesnicu, s obzirom na njezinu kliničku situaciju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

### Laktoza

Inovelon sadrži laktozu; stoga ovaj lijek ne smiju uzimati bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze.

### Razmišljanje o samoubojstvu

Razmišljanje o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od

razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačkog ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod Inovelona.

Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačkog ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i skrbnicima tih bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinski savjet, ako se pojave znakovi razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na rufinamid

###### *Drugi antiepileptički lijekovi*

Ne dolazi do klinički važnih promjena koncentracije rufinamida kod istodobne primjene antiepileptičkih lijekova za koje se zna da induciraju enzime.

U bolesnika liječenih Inovelonom, u kojih se započne s primjenom valproata, može doći do značajnog povećanja koncentracije rufinamida u plazmi. Stoga treba razmotriti sniženje doze Inovelona u bolesnika u kojih se započinje terapija valproatom (vidjeti dio 4.2).

Dodavanje ili ukidanje tih lijekova ili prilagodba njihove doze tijekom terapije rufinamidom može iziskivati prilagodbu doze rufinamida (vidjeti dio 4.2).

Ne opažaju se značajne promjene koncentracije rufinamida nakon istodobne primjene lamotrigina, topiramata ili benzodiazepina.

##### Mogućnost utjecaja rufinamida na druge lijekove

###### *Drugi antiepileptički lijekovi*

Farmakokinetičke interakcije između rufinamida i drugih antiepileptičkih lijekova u bolesnika s epilepsijom procijenjene su pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja. Čini se da rufinamid nema klinički važan učinak na koncentracije karbamazepina, lamotrigina, fenobarbitala, topiramata, fenitoina ili valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

###### *Oralni kontraceptivi*

Istodobna primjena rufinamida u dozi od 800 mg dvaput na dan i kombiniranih oralnih kontraceptiva (35 µg etinilestradiola i 1 mg noretindrona) tijekom 14 dana, dovela je do prosječnog smanjenja  $AUC_{0-24}$  etinilestradiola za 22% i  $AUC_{0-24}$  noretindrona za 14%. Nisu provedena ispitivanja drugih kontraceptiva za peroralnu primjenu ili implantaciju. Ženama reproduktivne dobi koje upotrebljavaju hormonsku kontracepciju savjetuje se da upotrebljavaju dodatne sigurne i učinkovite kontracepcijske metode (vidjeti dio 4.4 i 4.6).

###### *Enzimi citokroma P450*

Rufinamid se metabolizira hidrolizom i ne metaboliziraju ga u nekom znatnom stupnju enzimi citokroma P450. Nadalje, rufinamid ne inhibira aktivnost enzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajne interakcije posredovane inhibicijom sustava citokroma P450 izazvanom rufinamidom. Pokazalo se da rufinamid inducira enzim citokroma P450 CYP3A4 i stoga može smanjiti koncentracije u plazmi onih tvari koje taj enzim metabolizira. Taj je učinak bio slab do umjeren. Prosječna aktivnost CYP3A4, procijenjena kao klirens triazolama, bila je povećana za 55% nakon 11 dana liječenja rufinamidom u dozi od 400 mg dvaput na dan. Izloženost triazolamu bila je smanjena za 36%. Više doze rufinamida mogu dovesti do izraženije indukcije. Ne može se isključiti ni mogućnost da rufinamid može smanjiti izloženost tvarima koje metaboliziraju drugi enzimi ili ih prenose transportni proteini kao što je P-glikoprotein.

Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike liječene tvarima koje metabolizira sustav enzima CYP3A4, u razdoblju od dva tjedna nakon početka ili prestanka liječenja rufinamidom ili nakon bilo koje izrazite promjene doze. Možda će trebati razmotriti prilagodbu doze istodobno primijenjenog drugog lijeka.

Ove preporuke također treba uzeti u obzir kad se rufinamid primjenjuje istodobno s tvarima koje imaju usku terapijsku širinu, kao što su varfarin i digoksin.

Posebno ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika nije otkrilo da rufinamid u dozi od 400 mg dvaput na dan utječe na farmakokinetiku olanzapina, supstrata CYP1A2.

Nema dostupnih podataka o interakciji rufinamida s alkoholom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

*Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptičkim lijekovima općenito:*

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego u općoj populaciji, u kojoj iznosi približno 3%. U liječene je populacije povećana učestalost malformacija zabilježena kod politerapije; međutim, nije razjašnjeno u kojem je opsegu za to odgovorno liječenje, a u kojem sama bolest.

Nadalje, učinkovita antiepileptička terapija ne smije se prekidati naglo, budući da pogoršanje bolesti šteti kako majci, tako i plodu. O liječenju antiepileptičkim lijekovima tijekom trudnoće potrebno je detaljno razgovarati s nadležnim liječnikom.

*Rizik povezan s rufinamidom:*

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da postoje teratogeni učinci, ali je kod toksičnosti za majku opažena fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti rufinamidu u trudnoći.

S obzirom na ove podatke, rufinamid se ne smije primjenjivati u trudnoći ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju mjere kontracepcije, osim ako je to prijeko potrebno.

Tijekom liječenja rufinamidom, žene koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati mjere kontracepcije. Liječnici bi trebali pokušati osigurati da se koristi odgovarajuća kontracepcija i na temelju kliničke procjene odlučiti jesu li oralni kontraceptivi ili doze komponenti oralnih kontraceptiva odgovarajući za pojedinu bolesnicu, s obzirom na njezinu kliničku situaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Ako žene liječene rufinamidom planiraju zatrudnjeti, potrebno je pažljivo odvagnuti nastavak primjene ovog lijeka. Prekid učinkovitog antiepileptičkog liječenja tijekom trudnoće može biti štetan kako za majku, tako i za plod ako dovede do pogoršanja bolesti.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rufinamid u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućih štetnih učinaka na dojenče, potrebno je izbjegavati dojenje dok se majka liječi rufinamidom.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost nakon liječenja rufinamidom.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Inovelon može izazvati omaglicu, somnolenciju i zamagljen vid. Ovisno o osjetljivosti pojedine osobe, rufinamid može malo do jako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni tijekom aktivnosti koje zahtijevaju visok stupanj pozornosti, kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Klinički program razvoja lijeka uključio je više od 1900 bolesnika s različitim vrstama epilepsije koji su bili izloženi rufinamidu. Najčešće ukupno zabilježene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, umor i somnolencija. U bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom, najčešće nuspojave koje su opažene u incidenciji većoj nego uz placebo bile su somnolencija i povraćanje. Nuspojave su obično bile blage do umjereno teške. Primjena kod Lennox-Gastautovog sindroma prekinuta je zbog nuspojava u 8,2% bolesnika koji su primali rufinamid i 0% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave, koje su rezultirale prekidom u skupini liječenoj rufinamidom, bile su osip i povraćanje.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje je zabilježena incidencija veća od one uz placebo, u dvostruko slijepim ispitivanjima u bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom i ukupnoj populaciji izloženoj rufinamidu, navedene su u sljedećoj tablici, prema MedDRA standardnim izrazima, klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
Infekcije i infestacije		upala pluća Influenca Nazofaringitis infekcija uha Sinusitis Rinitis		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija poremećaj prehrane smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija* glavobolja omaglica*	epileptički status* Konvulzije poremećena koordinacija* Nistagmus psihomotorička hiperaktivnost Tremor		
Poremećaji oka		diplopija zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Epistaksa		
Poremećaji	mučnina	bol u gornjem dijelu abdomena		



<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
probavnog sustava	povraćanje	zatvor Dispepsija Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			povišenje jetrenih enzima	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip* Akne		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Oligomenoreja		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	poremećen hod*		
Pretrage		smanjenje tjelesne težine		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljeda glave Kontuzija		

\*Vidjeti također dio 4.4.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

##### *Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do manje od 4 godine)*

U multicentričnom otvorenom ispitivanju u kojem se uspoređivalo dodavanje rufinamida s dodavanjem nekog drugog antiepileptičkog lijeka po izboru ispitivača postojećem režimu koji se sastojao od 1 do 3 antiepileptička lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 godine s neodgovarajuće kontroliranim Lennox-Gastautovim sindromom, 25 bolesnika, od kojih je 10 bilo u dobi od 1 do 2 godine, bilo je izloženo rufinamidu kao dodatnoj terapiji tijekom 24 tjedna u dozi do 45 mg/kg na dan podijeljenoj u dvije doze. Najčešće zabilježene nuspojave opažene tijekom liječenja u skupini liječenoj rufinamidom (koje su nastale u  $\geq 10\%$  ispitanika) bile su infekcije gornjih dišnih putova i povraćanje (svaka u 28,0%), pneumonija i somnolencija (svaka u 20,0%), sinusitis, upala srednjeg uha, proljev, kašalj i pireksija (svaka u 16,0%) te bronhitis, zatvor, kongestija nosa, osip, razdražljivost i smanjeni apetit (svaka u 12,0%). Učestalost, vrsta i težina ovih nuspojava bile su slične onima u djece u dobi od 4 godine i starije, adolescenata i odraslih. Dobna karakterizacija u bolesnika mlađih od 4 godine nije bila utvrđena u ograničenoj bazi sigurnosnih podataka zbog malog broja bolesnika u ovom ispitivanju.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja. Nema posebnog antidota za rufinamid. Liječenje treba biti potporno i može uključiti hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

Višekratna doza od 7200 mg na dan nije bila povezana s nekim jačim znakovima ili simptomima.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, derivati karboksamida; ATK oznaka: N03AF03.

#### Mehanizam djelovanja

Rufinamid mijenja aktivnost natrijevih kanala, produljujući njihovo neaktivno stanje. Rufinamid djeluje kod raznih životinjskih modela epilepsije.

#### Kliničko iskustvo

Inovelon (tablete rufinamida) je bio primijenjen u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, u dozama do 45 mg/kg na dan tijekom 84 dana, u 139 bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom, u kojih napadaji nisu bili pod odgovarajućom kontrolom (uključujući i atipične apsans napadaje i astatičke napadaje). Bolesnici muškog i ženskog spola (u dobi od 4 do 30 godina) bili su uključeni ako su u povijesti bolesti imali više vrsta napadaja, koje su morale uključivati atipične apsans napadaje i astatičke napadaje (tj. toničko-atoničke ili astatičke napadaje); istodobno su bili liječeni s 1 do 3 antiepileptička lijeka u fiksnoj dozi; imali su najmanje 90 napadaja u mjesecu prije 28-dnevnog početnog razdoblja; EEG unutar 6 mjeseci od ulaska u ispitivanje koji je pokazao obrazac sporih šiljak-val kompleksa (2,5 Hz); tjelesnu težinu od najmanje 18 kg; i CT nalaz ili MR snimka kojima se potvrdila odsutnost progresivne lezije. Svi su napadaji bili klasificirani prema Revidiranoj klasifikaciji napadaja Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije. Budući da je njegovateljima teško precizno odvojiti toničke od atoničkih napadaja, međunarodni stručni panel dječjih neurologa dogovorio se da te vrste napadaja svrsta u jednu skupinu i nazove ih toničko-atonički napadaji ili astatički napadaji. Kao takvi, astatički napadaji koristili su se kao jedna od primarnih mjera ishoda. Značajno poboljšanje bilo je opaženo u sve tri primarne varijable: u postotku promjene ukupne učestalosti napadaja u 28 dana tijekom faze održavanja u odnosu na početnu vrijednost (-35,8% za Inovelon nasuprot -1,6% za placebo,  $p=0,0006$ ), broju toničko-atoničkih napadaja (-42,9% za Inovelon nasuprot 2,2% za placebo,  $p=0,0002$ ) i ocjeni roditelja/skrbnika na temelju ljestvice za opću procjenu težine napadaja na kraju dvostruko slijepo faze (jako ili vrlo jako poboljšanje u 32,2% ispitanika u skupini koja je primala Inovelon nasuprot 14,5% u skupini koja je primala placebo,  $p=0,0041$ ).

Dodatno, Inovelon (oralna suspenzija rufinamida) je bio primijenjen u multicentričnom otvorenom ispitivanju u kojem se dodavanje rufinamida uspoređivalo s dodavanjem nekog drugog antiepileptičkog lijeka po izboru ispitivača postojećem režimu koji se sastojao od 1 do 3 antiepileptička lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 godine s neodgovarajuće kontroliranim Lennox-Gastautovim sindromom. U tom je ispitivanju 25 bolesnika bilo izloženo rufinamidu kao dodatnoj terapiji tijekom 24 tjedna u dozi do 45 mg/kg na dan podijeljenoj u dvije doze. Ukupno je 12 bolesnika u kontrolnoj skupini primalo neki drugi antiepileptički lijek po izboru ispitivača. Ispitivanje je uglavnom bilo ustrojeno za utvrđivanje sigurnosti i nije imalo odgovarajuću snagu da bi pokazalo razliku s obzirom na varijable djelotvornosti u pogledu napadaja. Profil nuspojava bio je sličan onome u djece u dobi od 4 godine i starije, adolescenata i odraslih. Uz to, ispitivanjem se istražio kognitivni razvoj, ponašanje i razvoj jezika u ispitanika liječenih rufinamidom u usporedbi s ispitanicima koji su primali neke druge antiepileptičke lijekove. Promjena srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata u rezultatu za ukupne probleme na Ljestvici procjene ponašanja djeteta (*engl.* Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems) nakon 2 godine liječenja iznosila je 53,75 za skupinu koja je uzimala neke druge antiepileptičke lijekove i 56,35 za skupinu koja je uzimala rufinamid (razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata [95% CI] +2,60 [-10,5,15,7];  $p=0,6928$ ), a razlika između liječenja bila je -2,776 (95% CI: -13,3, 7,8,  $p=0,5939$ ).

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazalo je da su smanjena učestalost ukupnih i toničko-atoničkih napadaja, poboljšana opća procjena težine napadaja i povećana vjerojatnost smanjenja učestalosti napadaja ovisili o koncentracijama rufinamida.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalne razine u plazmi postižu se približno 6 sati nakon primjene. Vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) i AUC u plazmi rufinamida povećavaju se manje nego proporcionalno dozama i u zdravih ispitanika i bolesnika kako natašte, tako i na pun želudac, vjerojatno zbog dozom ograničene apsorpcije. Nakon jednokratne doze rufinamida, hrana povećava njegovu bioraspoloživost (AUC) za približno 34%, a njegovu vršnu koncentraciju u plazmi za 56%.

Inovelon oralna suspenzija i Inovelon filmom obložene tablete pokazale su se bioekvivalentnima.

### Distribucija

U ispitivanjima *in vitro*, samo je mali udio rufinamida (34%) bio vezan za proteine u ljudskom serumu, od čega približno 80% za albumin. To pokazuje da, tijekom istodobne primjene, postoji minimalni rizik od interakcija s drugim lijekovima putem istiskivanja s mjesta vezanja. Rufinamid je bio ravnomjerno distribuiran između eritrocita i plazme.

### Biotransformacija

Rufinamid se gotovo isključivo eliminira metabolizmom. Glavni metabolički put je hidroliza karboksilamidne skupine, čime nastaje farmakološki neaktivan kiseli derivat CGP 47292. Jako mali dio metabolizma posredovan je citokromom P450. Stvaranje malih količina konjugata glutationa ne može se potpuno isključiti.

Pokazano je da rufinamid nema nikakvu ili gotovo nikakvu značajnu sposobnost da *in vitro* djeluje kao kompetitivni ili na mehanizmu temeljeni inhibitor sljedećih enzima P450 u ljudi: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ili CYP4A9/11-2.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije iz plazme iznosi približno 6-10 sati, kako u zdravih ispitanika, tako i u bolesnika s epilepsijom. Kad se daje dvaput na dan u razmacima od 12 sati, rufinamid se nakuplja u opsegu predviđenom njegovim terminalnim poluvijekom, što pokazuje da farmakokinetika rufinamida ne ovisi o vremenu (tj. nema autoindukcije metabolizma).

U ispitivanju s radiološki obilježenim spojem u tri zdrava ispitanika, prekursor (rufinamid) je bio glavna radioaktivna komponenta u plazmi, čineći oko 80% ukupne radioaktivnosti, dok je metabolit CGP 47292 činio samo oko 15%. Izlučivanje putem bubrega bilo je glavni put eliminacije tvari povezanih s djelatnom tvari, čineći 84,7% doze.

### Linearnost/nelinearnost

Bioraspoloživost rufinamida ovisi o dozi. Kako se doza povećava, tako se bioraspoloživost smanjuje.

### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

#### *Spol*

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje uporabilo se za procjenu utjecaja spola na farmakokinetiku rufinamida. Takve procjene pokazuju da spol ne utječe na farmakokinetiku rufinamida u klinički važnoj mjeri.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika rufinamida, nakon jednokratne doze od 400 mg, nije bila promijenjena u ispitanika s kroničnim i teškim zatajenjem bubrega, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Međutim, razine u plazmi bile su snižene za približno 30% kad se nakon davanja rufinamida primijenila hemodijaliza, što pokazuje da to može biti koristan postupak u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.2 i 4.9).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pa se stoga Inovelon ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

#### *Starije osobe*

Farmakokinetičko ispitivanje u starijih zdravih dobrovoljaca nije pokazalo značajnu razliku u farmakokinetičkim parametrima u usporedbi s mlađim odraslim osobama.

#### *Djeca (u dobi od 1-12 godina)*

Djeca općenito imaju niži klirens rufinamida od odraslih, a ta je razlika povezana s veličinom tijela jer se klirens rufinamida povećava s tjelesnom težinom.

Nedavna populacijska farmakokinetička analiza rufinamida, napravljena na podacima prikupljenim od 139 ispitanika (115 bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom i 24 zdrava ispitanika), uključujući 83 pedijatrijska bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom (10 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 14 bolesnika u dobi od 2 to < 4 godine, 14 bolesnika u dobi od 4 to < 8 godina, 21 bolesnik u dobi od 8 do < 12 godina i 24 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina), pokazala je da se uz doziranje rufinamida po principu mg/kg/dan, u bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom u dobi od 1 do < 4 godine postiže izloženost usporediva s onom u bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom u dobi  $\geq 4$  godine, a u kojih je djelotvornost već ustanovljena.

Ispitivanja u novorođenčadi ili dojenčadi i male djece u dobi do 1 godine nisu provedena.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije pri klinički važnim dozama.

Toksičnosti opažene u pasa, pri razinama izloženosti sličnima onima u ljudi kod maksimalne preporučene doze, bile su promjene na jetri, uključujući žučne ugruške, kolestazu i povišene jetrene enzime, za što se misli da je povezano s pojačanim izlučivanjem žuči u ove vrste. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i majmuna nije pronađen nikakav dokaz s time povezanog rizika.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti pokazala su smanjenje fetalnog rasta i preživljenja, kao i nešto mrtvorodenosti, koja nastaje sekundarno kod toksičnosti u majke. Međutim, u potomstva nisu opaženi nikakvi učinci na morfologiju i funkciju, uključujući učenje ili pamćenje. Rufinamid nije bio teratogen u miševa, štakora i kunića.

Profil toksičnosti rufinamida u mladim životinja bio je sličan onome u odraslih životinja. Smanjeni dobitak na tjelesnoj težini bio je opažen i u mladim i u odraslim štakora i pasa. Blaga toksičnost za jetru bila je opažena kako u mladim, tako i u odraslim životinja pri razini izloženosti nižoj ili sličnoj onoj koja se postiže u bolesnika. Dokazana je reverzibilnost svih nalaza nakon prestanka liječenja.

Rufinamid nije bio genotoksičan i nije imao kancerogenog potencijala. Nuspojava koja nije bila opažena u kliničkim ispitivanjima, ali je bila primijećena kod životinja, pri razinama izloženosti koje su bile slične kliničkoj razini izloženosti i možda važna za primjenu u ljudi, bila je mijelofibroza koštane srži u ispitivanju kancerogenosti u miša. Dobroćudne koštane novotvorine (osteomi) i hiperostozu, opažene u miševa, smatra se rezultatom aktivacije virusa koji specifično napada miševe, putem iona fluora oslobođenih tijekom oksidativnog metabolizma rufinamida.

U pogledu imunotoksičnog potencijala, u 13-tjednom ispitivanju u pasa, opaženi su mali timus i involucija timusa, sa značajnim odgovorom pri visokim dozama u mužjaka. U tom ispitivanju, u trajanju od 13 tjedana, u ženki su kod visokih doza zabilježene promjene u koštanoj srži i limfoidne promjene, ali s niskom incidencijom. U štakora su smanjena celularnost koštane srži i atrofija timusa bile opažene samo u ispitivanju kancerogenosti.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA):

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da je rufinamid vrlo postojan u okolišu (vidjeti dio 6.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob  
karmelozanatrij, umrežena  
hipromeloza  
magnezijev stearat  
natrijev laurilsulfat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Film ovojnica

hipromeloza  
makrogol (8000)  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij blisteri, pakiranja od 10, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Ovaj lijek može predstavljati potencijalni rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 5.3).

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2012.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Inovelon 40 mg/ml oralna suspenzija

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg rufinamida.

Jedna boca od 460 ml sadrži 18 400 mg rufinamida.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml oralne suspenzije sadrži:

1,2 mg metilparahidroksibenzoata (E218),

0,3 mg propilparahidroksibenzoata (E216),

250 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela, blago viskozna suspenzija.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Inovelon je indiciran kao dodatna terapija u liječenju napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom u bolesnika u dobi od 1 ili više godina.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje rufinamidom treba započeti liječnik specijalist pedijatrije ili neurologije s iskustvom u liječenju epilepsije.

Inovelon oralna suspenzija i Inovelon filmom obložene tablete međusobno su zamjenjive u jednakim dozama. U razdoblju zamjene bolesnike treba nadzirati.

### Doziranje

#### ***Primjena u djece u dobi od 1 godine do manje od 4 godine***

#### ***Bolesnici koji ne primaju valproat:***

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 10 mg/kg (0,25 ml/kg na dan) koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, svaki treći dan doza se može povećati za najviše 10 mg/kg na dan (0,25 ml/kg na dan) do ciljne doze od 45 mg/kg na dan (1,125 ml/kg na dan), koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Za ovu populaciju bolesnika, maksimalna preporučena doza je 45 mg/kg na dan (1,125 ml/kg na dan).

#### ***Bolesnici koji primaju valproat:***

Budući da valproat značajno smanjuje klirens rufinamida, u bolesnika kojima se istodobno daje

valproat preporučuje se niža maksimalna doza Inovelona. Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 10 mg/kg (0,25 ml/kg na dan) koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, svaki treći dan doza se može povećati za najviše 10 mg/kg na dan (0,25 ml/kg na dan) do ciljne doze od 30 mg/kg na dan (0,75 ml/kg na dan), koja se daje podijeljeno u dvije jednake doze u razmaku od približno 12 sati. Za ovu populaciju bolesnika, maksimalna preporučena doza je 30 mg/kg na dan (0,75 ml/kg na dan).

Ukoliko se preporučena izračunata doza Inovelona ne može postići, potrebno je dati dozu zaokruženu na najbližih 0,5 ml rufinamida.

***Primjena u djece u dobi od 4 ili više godina i tjelesne težine manje od 30 kg***

*Bolesnici s tjelesnom težinom < 30 kg koji ne primaju valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 200 mg (5 ml doze suspenzije koja se daje podijeljena u dvije doze od 2,5 ml, jedna ujutro i druga navečer). Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati za 200 mg na dan, najviše svaki treći dan, do maksimalne preporučene doze od 1000 mg na dan (25 ml na dan).

Doze do 3600 mg na dan (90 ml na dan) ispitane su na ograničenom broju bolesnika.

*Bolesnici s tjelesnom težinom < 30 kg koji primaju i valproat:*

Budući da valproat značajno smanjuje klirens rufinamida, u bolesnika s tjelesnom težinom < 30 kg kojima se istodobno daje valproat preporučuje se niža maksimalna doza Inovelona. Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 200 mg. Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, nakon najmanje 2 dana doza se može povećavati za 200 mg na dan do maksimalne preporučene doze od 600 mg na dan (15 ml na dan).

***Primjena u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 4 ili više godina tjelesne težine od 30 kg ili više***

*Bolesnici s tjelesnom težinom > 30 kg koji ne primaju valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 400 mg (10 ml suspenzije koja se daje podijeljena u dvije doze od 5 ml). Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati za 400 mg na dan, najviše svaki drugi dan, do maksimalne preporučene dnevne doze kako je navedeno u tablici niže.

Raspon tjelesne težine	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimalna preporučena doza	1800 mg na dan ili 45 ml na dan	2400 mg na dan ili 60 ml na dan	3200 mg na dan ili 80 ml na dan

Doze do 4000 mg na dan (100ml na dan) u rasponu tjelesne težine od 30 - 50 kg ili 4800 mg na dan (120 ml na dan) u kategoriji tjelesne težine veće od 50 kg ispitane su na ograničenom broju bolesnika.

*Bolesnici s tjelesnom težinom > 30 kg koji primaju i valproat:*

Liječenje treba započeti dnevnom dozom od 400 mg (10 ml suspenzije koja se daje podijeljena u dvije doze od 5 ml). Sukladno kliničkom odgovoru i podnošljivosti, doza se može postupno povećavati za 400 mg na dan, najviše svaki drugi dan, do maksimalne preporučene dnevne doze, kako je navedeno u tablici niže.

Raspon tjelesne težine	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maksimalna preporučena doza	1200 mg na dan ili 30 ml na dan	1600 mg na dan ili 40 ml na dan	2200 mg na dan ili 55 ml na dan



### *Starije osobe*

Informacije o primjeni rufinamida u starijih osoba su ograničene. Budući da farmakokinetika rufinamida u starijih osoba nije promijenjena (vidjeti dio 5.2), nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ispitivanje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega pokazalo je da nije potrebna prilagodba doze u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana. Preporučuje se oprez i pažljivo titriranje doze kod liječenja bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

### *Prekid primjene rufinamida*

Kad liječenje rufinamidom treba prekinuti, to treba učiniti postupno. U kliničkim se ispitivanjima prekid primjene rufinamida postigao snižavanjem doze za približno 25% svaka dva dana (vidjeti dio 4.4).

Ako se propusti jedna ili više doza, potrebno je postupiti prema kliničkoj procjeni u pojedinom slučaju.

Nekontrolirana otvorena ispitivanja pokazuju da se djelotvornost dugotrajno održala, iako nisu provedena kontrolirana ispitivanja u trajanju duljem od tri mjeseca.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost rufinamida u novorođenčadi ili dojenčadi i djece mlađe od 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.2).

### Način primjene

Rufinamid je namijenjen za peroralnu primjenu.

Suspenziju treba uzimati dvaput na dan, ujutro i navečer, tako da je ukupna dnevna doza razdijeljena u dvije jednake doze.

Inovelon treba primjenjivati s hranom (vidjeti dio 5.2).

Prije svake primjene oralnu suspenziju treba žustro promućkati. Za dodatne informacije vidjeti dio 6.6.

Propisana doza Inovelon oralne suspenzije može se primijeniti putem sonde za enteralnu prehranu. Slijedite upute proizvođača sonde za prehranu za primjenu lijeka. Kako bi se osiguralo odgovarajuće doziranje, nakon primjene oralne suspenzije, sonda za enteralnu prehranu mora se isprati najmanje jednom s 1 ml vode.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, derivate triazola ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Epileptički status

Tijekom kliničkih ispitivanja u svrhu razvoja lijeka, opaženi su slučajevi epileptičkog statusa tijekom liječenja rufinamidom, dok takvi slučajevi nisu bili opaženi uz placebo. Ti su događaji doveli do prekida primjene rufinamida u 20% slučajeva. Ako bolesnici razviju novu vrstu napadaja i/ili im se

poveća učestalost epileptičkog statusa koji se razlikuje od onog početnog, onda treba ponovno procijeniti omjer koristi i rizika terapije.

### Prestanak primjene rufinamida

Rufinamid treba postupno ukidati, kako bi se smanjila mogućnost napadaja prilikom prestanka primjene. U kliničkim je ispitivanjima prestanak primjene postignut snižavanjem doze za približno 25% svaka dva dana. Nema dovoljno podataka o prestanku primjene istodobno danih antiepileptičkih lijekova nakon što se jednom postigla kontrola napadaja uz dodavanje rufinamida.

### Reakcije središnjeg živčanog sustava

Liječenje rufinamidom povezano je s omaglicom, somnolencijom, ataksijom i poremećajem hoda, što može dovesti do učestalijih slučajnih padova u ove populacije (vidjeti dio 4.8). Bolesnici i skrbnici moraju biti oprezni dok se ne upoznaju s mogućim učincima ovog lijeka.

### Reakcije preosjetljivosti

Terapija rufinamidom povezana je s ozbiljnim sindromom preosjetljivosti na antiepileptički lijek, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*) i Stevens-Johnsonov sindrom. Ovaj se poremećaj manifestirao raznim znakovima i simptomima; međutim, bolesnici tipično, iako ne isključivo, imaju vrućicu i osip povezane sa zahvaćenošću drugih organskih sustava. Drugi znakovi povezani s ovim poremećajem uključivali su limfadenopatiju, poremećene nalaze testova jetrene funkcije i hematuriju. Budući da ovaj poremećaj ima raznoliku kliničku sliku, mogu se pojaviti i drugi znakovi i simptomi organskih sustava, koji ovdje nisu navedeni. Nastanak sindroma preosjetljivosti na antiepileptičke lijekove usko je vremenski povezan s početkom terapije rufinamidom te s pedijatrijskom populacijom. Ako se sumnja na ovu reakciju, rufinamid treba prekinuti i započeti drugi oblik liječenja. Svi bolesnici, koji za vrijeme uzimanja rufinamida razviju osip, moraju se pažljivo nadzirati.

### Skraćenje QT intervala

U temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval, rufinamid je izazvao skraćenje QTc intervala koje je bilo proporcionalno koncentraciji. Iako mehanizam u podlozi ove promjene i važnost ovog nalaza za sigurnost primjene rufinamida nisu poznati, liječnici se trebaju osloniti na kliničku prosudbu kad procjenjuju hoće li propisati rufinamid bolesnicima pod rizikom od daljnjeg skraćenja QTc intervala (npr. bolesnicima sa sindromom kongenitalno skraćenog QT intervala ili onima koji u obiteljskoj anamnezi imaju taj sindrom).

### Žene koje mogu zatrudnjati

Žene koje mogu zatrudnjati moraju primjenjivati kontracepcijske mjere tijekom liječenja Inovelonom. Liječnici trebaju pokušati osigurati da se koristi odgovarajuća kontracepcija i na temelju kliničke procjene odlučiti jesu li oralni kontraceptivi ili doze komponenti oralnih kontraceptiva odgovarajući za pojedinu bolesnicu s obzirom na njezinu kliničku situaciju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

### Parahidroksibenzoati

Inovelon oralna suspenzija sadrži parahidroksibenzoate koji mogu prouzročiti alergijske reakcije (moguće i odgođene).

### Sorbitol

Inovelon oralna suspenzija također sadrži sorbitol te se stoga ne smije davati bolesnicima s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze.

## Razmišljanje o samoubojstvu

Razmišljanje o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptičkih lijekova također je pokazala malo povećan rizik od razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačkog ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i kod Inovelona.

Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačkog ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i skrbnicima tih bolesnika) treba savjetovati da potraže medicinski savjet ako se pojave znakovi razmišljanja o samoubojstvu i samoubilačko ponašanje.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na rufinamid

#### *Drugi antiepileptički lijekovi*

Ne dolazi do klinički važnih promjena koncentracije rufinamida kod istodobne primjene antiepileptičkih lijekova za koje se zna da induciraju enzime.

U bolesnika liječenih Inovelonom u kojih se započne s primjenom valproata može doći do značajnog povećanja koncentracije rufinamida u plazmi. Stoga treba razmotriti sniženje doze Inovelona u bolesnika u kojih se započinje terapija valproatom (vidjeti dio 4.2).

Dodavanje ili ukidanje tih lijekova ili prilagodba njihove doze tijekom terapije rufinamidom može iziskivati prilagodbu doze rufinamida (vidjeti dio 4.2).

Ne opažaju se značajne promjene koncentracije rufinamida nakon istodobne primjene lamotrigina, topiramata ili benzodiazepina.

### Mogućnost utjecaja rufinamida na druge lijekove

#### *Drugi antiepileptički lijekovi*

Farmakokinetičke interakcije između rufinamida i drugih antiepileptičkih lijekova u bolesnika s epilepsijom procijenjene su pomoću populacijskog farmakokinetičkog modeliranja. Čini se da rufinamid nema klinički važan učinak na koncentracije karbamazepina, lamotrigina, fenobarbitala, topiramata, fenitoina ili valproata u stanju dinamičke ravnoteže.

#### *Oralni kontraceptivi*

Istodobna primjena rufinamida u dozi od 800 mg dvaput na dan i kombiniranih oralnih kontraceptiva (35 µg etinilestradiola i 1 mg noretindrona) tijekom 14 dana, dovela je do prosječnog smanjenja  $AUC_{0-24}$  etinilestradiola za 22% i  $AUC_{0-24}$  noretindrona za 14%. Nisu provedena ispitivanja drugih kontraceptiva za peroralnu primjenu ili implantaciju. Ženama koje mogu zatrudnjeti i koje upotrebljavaju hormonsku kontracepciju savjetuje se da upotrebljavaju dodatne sigurne i učinkovite kontracepcijske metode (vidjeti dio 4.4 i 4.6).

#### *Enzimi citokroma P450*

Rufinamid se metabolizira hidrolizom i ne metaboliziraju ga u nekom znatnom stupnju enzimi citokroma P450. Nadalje, rufinamid ne inhibira aktivnost enzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2). Stoga nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajne interakcije posredovane inhibicijom sustava citokroma P450 izazvanom rufinamidom. Pokazalo se da rufinamid inducira enzim citokroma P450 CYP3A4 i stoga može smanjiti koncentracije u plazmi onih tvari koje taj enzim metabolizira. Taj je učinak bio slab do umjeren. Prosječna aktivnost CYP3A4, procijenjena kao klirens triazolama, bila je povećana za 55% nakon 11 dana liječenja rufinamidom u dozi od 400 mg dvaput na dan. Izloženost triazolamu bila je smanjena za 36%. Više doze rufinamida mogu dovesti do izraženije indukcije. Ne

može se isključiti ni mogućnost da rufinamid može smanjiti izloženost tvarima koje metaboliziraju drugi enzimi ili ih prenose transportni proteini kao što je P-glikoprotein.

Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike liječene tvarima koje metabolizira sustav enzima CYP3A4 u razdoblju od dva tjedna nakon početka ili prestanka liječenja rufinamidom ili nakon bilo koje izrazitije promjene doze. Možda će trebati razmotriti prilagodbu doze istodobno primijenjenog drugog lijeka. Ove preporuke također treba uzeti u obzir kad se rufinamid primjenjuje istodobno s tvarima koje imaju usku terapijsku širinu, kao što su varfarin i digoksin.

Posebno ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika nije otkrilo da rufinamid u dozi od 400 mg dvaput na dan utječe na farmakokinetiku olanzapina, supstrata CYP1A2.

Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji rufinamida s alkoholom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

*Rizik povezan s epilepsijom i antiepileptičkim lijekovima općenito:*

Pokazalo se da je u djece žena s epilepsijom prevalencija malformacija dva do tri puta veća nego u općoj populaciji, u kojoj iznosi približno 3%. U liječene je populacije povećana učestalost malformacija zabilježena kod politerapije; međutim, nije razjašnjeno u kojem je opsegu za to odgovorno liječenje, a u kojem sama bolest.

Nadalje, učinkovita antiepileptička terapija ne smije se naglo prekidati, budući da pogoršanje bolesti šteti kako majci, tako i plodu. O liječenju antiepileptičkim lijekovima tijekom trudnoće potrebno je detaljno razgovarati s nadležnim liječnikom.

*Rizik povezan s rufinamidom:*

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da postoje teratogeni učinci, ali je kod toksičnosti za majku opažena fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti rufinamidu u trudnoći.

S obzirom na ove podatke, rufinamid se ne smije primjenjivati u trudnoći ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju mjere kontracepcije, osim ako je to prijeko potrebno.

Tijekom liječenja rufinamidom, žene koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati mjere kontracepcije. Liječnici bi trebali pokušati osigurati da se koristi odgovarajuća kontracepcija i na temelju kliničke procjene odlučiti jesu li oralni kontraceptivi ili doze komponenti oralnih kontraceptiva odgovarajući za pojedinu bolesnicu s obzirom na njezinu kliničku situaciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Ako žene liječene rufinamidom planiraju zatrudnjeti, potrebno je pažljivo odvagati nastavak primjene ovog lijeka. Prekid učinkovitog antiepileptičkog liječenja tijekom trudnoće može biti štetan kako za majku, tako i za plod ako dovede do pogoršanja bolesti.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rufinamid u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućih štetnih učinaka na dojenče, potrebno je izbjegavati dojenje dok se majka liječi rufinamidom.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost nakon liječenja rufinamidom.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Inovelon može izazvati omaglicu, somnolenciju i zamagljen vid. Ovisno o osjetljivosti pojedine osobe, rufinamid može malo do jako utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni tijekom aktivnosti koje zahtijevaju visok stupanj pozornosti, kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Klinički program razvoja lijeka uključio je više od 1900 bolesnika s različitim vrstama epilepsije koji su bili izloženi rufinamidu. Najčešće ukupno zabilježene nuspojave bile su glavobolja, omaglica, umor i somnolencija. U bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom, najčešće nuspojave koje su opažene u incidenciji većoj nego uz placebo bile su somnolencija i povraćanje. Nuspojave su obično bile blage do umjereno teške. Primjena kod Lennox-Gastautovog sindroma prekinuta je zbog nuspojava u 8,2% bolesnika koji su primali rufinamid i 0% bolesnika koji su primali placebo. Najčešće nuspojave, koje su rezultirale prekidom u skupini liječenj rufinamidom bile su osip i povraćanje.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje je zabilježena incidencija veća od one uz placebo, u dvostruko slijepim ispitivanjima u bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom i ukupnoj populaciji izloženoj rufinamidu, navedene su u sljedećoj tablici prema MedDRA standardnim izrazima, klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
Infekcije i infestacije		upala pluća Influenca Nazofaringitis infekcija uha Sinusitis Rinitis		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost*	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija poremećaj prehrane smanjen apetit		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost Nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija* glavobolja omaglica*	epileptički status* Konvulzije poremećena koordinacija* Nistagmus psihomotorička hiperaktivnost Tremor		
Poremećaji oka		diplopija zamagljen vid		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	bol u gornjem dijelu abdomena Zatvor Dispepsija Proljev		
Poremećaji jetre i žuči			povišenje jetrenih enzima	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip* Akne		
Poremećaji mišićno-koštano g sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Oligomenoreja		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	poremećen hod*		
Pretrage		smanjenje tjelesne težine		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		ozljeda glave Kontuzija		

\*Vidjeti također dio 4.4.

#### Dodatne informacije o posebnim populacijama

##### *Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do manje od 4 godine)*

U multicentričnom otvorenom ispitivanju u kojem se uspoređivalo dodavanje rufinamida s dodavanjem nekog drugog antiepileptičkog lijeka po izboru ispitivača postojećem režimu koji se sastojao od 1 do 3 antiepileptička lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 godine s neodgovarajuće kontroliranim Lennox-Gastautovim sindromom, 25 bolesnika, od kojih je 10 bilo u dobi od 1 do 2 godine, bilo je izloženo rufinamidu kao dodatnoj terapiji tijekom 24 tjedna u dozi do 45 mg/kg na dan podijeljenoj u dvije doze. Najčešće zabilježene nuspojave opažene tijekom liječenja u skupini liječenoj rufinamidom (koje su nastale u  $\geq 10\%$  ispitanika) bile su infekcije gornjih dišnih putova i povraćanje (svaka u 28,0%), pneumonija i somnolencija (svaka u 20,0%), sinusitis, upala srednjeg uha, proljev, kašalj i pireksija (svaka u 16,0%) te bronhitis, zatvor, kongestija nosa, osip, razdražljivost i smanjeni apetit (svaka u 12,0%). Učestalost, vrsta i težina ovih nuspojava bile su slične onima u djece u dobi od 4 godine i starije, adolescenata i odraslih. Dobna karakterizacija u bolesnika mlađih od 4 godine nije bila utvrđena u ograničenoj bazi sigurnosnih podataka zbog malog broja bolesnika u ovom ispitivanju.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja, želudac se može isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja. Nema posebnog antidota za rufinamid. Liječenje treba biti potporno i može uključiti hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

Višekratna doza od 7200 mg na dan nije bila povezana s nekim jačim znakovima ili simptomima.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, derivati karboksamida; ATK oznaka: N03AF03.

#### Mehanizam djelovanja

Rufinamid mijenja aktivnost natrijevih kanala, produljujući njihovo neaktivno stanje. Rufinamid djeluje kod raznih životinjskih modela epilepsije.

#### Kliničko iskustvo

Inovelon (tablete rufinamida) je bio primijenjen u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, u dozama do 45 mg/kg na dan tijekom 84 dana, u 139 bolesnika s Lennox-Gastautovim sindromom, u kojih napadaji nisu bili pod odgovarajućom kontrolom (uključujući i atipične apsans napadaje i astatičke napadaje). Bolesnici muškog i ženskog spola (u dobi od 4 do 30 godina) bili su uključeni ako su u povijesti bolesti imali više vrsta napadaja, koje su morale uključivati atipične apsans napadaje i astatičke napadaje (tj. toničko-atoničke ili astatičke napadaje); istodobno su bili liječeni s 1 do 3 antiepileptička lijeka u fiksnoj dozi; imali su najmanje 90 napadaja u mjesecu prije 28-dnevnog početnog razdoblja; EEG unutar 6 mjeseci od ulaska u ispitivanje koji je pokazao obrazac sporih šiljak-val kompleksa (2,5 Hz); tjelesnu težinu od najmanje 18 kg; i CT nalaz ili MR snimka kojima se potvrdila odsutnost progresivne lezije. Svi su napadaji bili klasificirani prema Revidiranoj klasifikaciji napadaja Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije. Budući da je njegovateljima teško precizno odvojiti toničke od atoničkih napadaja, međunarodni stručni panel dječjih neurologa dogovorio se da te vrste napadaja svrsta u jednu skupinu i nazove ih toničko-atonički napadaji ili astatički napadaji. Kao takvi, astatički napadaji koristili su se kao jedna od primarnih mjera ishoda. Značajno poboljšanje bilo je opaženo u sve tri primarne varijable: u postotku promjene ukupne učestalosti napadaja u 28 dana tijekom faze održavanja u odnosu na početnu vrijednost (-35,8% za Inovelon nasuprot -1,6% za placebo,  $p=0,0006$ ), broju toničko-atoničkih napadaja (-42,9% za Inovelon nasuprot 2,2% za placebo,  $p=0,0002$ ) i ocjeni roditelja/skrbnika na temelju ljestvice za opću procjenu težine napadaja na kraju dvostruko slijepo faze (jako ili vrlo jako poboljšanje u 32,2% ispitanika u skupini koja je primala Inovelon nasuprot 14,5% u skupini koja je primala placebo,  $p=0,0041$ ).

Dodatno, Inovelon (oralna suspenzija rufinamida) je bio primijenjen u multicentričnom otvorenom ispitivanju u kojem se dodavanje rufinamida uspoređivalo s dodavanjem nekog drugog antiepileptičkog lijeka po izboru ispitivača postojećem režimu koji se sastojao od 1 do 3 antiepileptička lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 godine s neodgovarajuće kontroliranim Lennox-Gastautovim sindromom. U tom je ispitivanju 25 bolesnika bilo izloženo rufinamidu kao dodatnoj terapiji tijekom 24 tjedna u dozi do 45 mg/kg na dan

podijeljenoj u dvije doze. Ukupno je 12 bolesnika u kontrolnoj skupini primalo neki drugi antiepileptički lijek po izboru ispitivača. Ispitivanje je uglavnom bilo ustrojeno za utvrđivanje sigurnosti i nije imalo odgovarajuću snagu da bi pokazalo razliku s obzirom na varijable djelotvornosti u pogledu napadaja. Profil nuspojava bio je sličan onome u djece u dobi od 4 godine i starije, adolescenata i odraslih. Uz to, ispitivanjem se istražio kognitivni razvoj, ponašanje i razvoj jezika u ispitanika liječenih rufinamidom u usporedbi s ispitanicima koji su primali neke druge antiepileptičke lijekove. Promjena srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata u rezultatu za ukupne probleme na Ljestvici procjene ponašanja djeteta (*engl.* Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems) nakon 2 godine liječenja iznosila je 53,75 za skupinu koja je uzimala neke druge antiepileptičke lijekove i 56,35 za skupinu koja je uzimala rufinamid (razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata [95% CI] +2,60 [-10,5,15,7];  $p=0,6928$ ), a razlika između liječenja bila je -2,776 (95% CI: -13,3, 7,8,  $p=0,5939$ ).

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazalo je da su smanjena učestalost ukupnih i toničko-atoničkih napadaja, poboljšana opća procjena težine napadaja i povećana vjerojatnost smanjenja učestalosti napadaja ovisili o koncentracijama rufinamida.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalne razine u plazmi postižu se približno 6 sati nakon primjene. Vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) i AUC u plazmi rufinamida povećavaju se manje nego proporcionalno dozama i u zdravih ispitanika i bolesnika kako natašte, tako i na pun želudac, vjerojatno zbog dozom ograničene apsorpcije. Nakon jednokratne doze rufinamida hrana povećava njegovu bioraspoloživost (AUC) za približno 34%, a njegovu vršnu koncentraciju u plazmi za 56%.

Inovelon oralna suspenzija i Inovelon filmom obložene tablete pokazale su se bioekvivalentnima.

### Distribucija

U ispitivanjima *in vitro*, samo je mali udio rufinamida (34%) bio vezan za proteine u ljudskom serumu, od čega približno 80% za albumin. To pokazuje da, tijekom istodobne primjene, postoji minimalni rizik od interakcija s drugim lijekovima putem istiskivanja s mjesta vezanja. Rufinamid je bio ravnomjerno distribuiran između eritrocita i plazme.

### Biotransformacija

Rufinamid se gotovo isključivo eliminira metabolizmom. Glavni metabolički put je hidroliza karboksilamidne skupine čime nastaje farmakološki neaktivan kiseli derivat CGP 47292. Jako mali dio metabolizma posredovan je citokromom P450. Stvaranje malih količina konjugata glutationa ne može se potpuno isključiti.

Pokazano je da rufinamid nema nikakvu ili gotovo nikakvu značajnu sposobnosti da *in vitro* djeluje kao kompetitivni ili na mehanizmu temeljeni inhibitor sljedećih enzima P450 u ljudi: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ili CYP4A9/11-2.

### Eliminacija

Poluvijek eliminacije iz plazme iznosi približno 6-10 sati kako u zdravih ispitanika, tako i u bolesnika s epilepsijom. Kad se daje dvaput na dan u razmacima od 12 sati, rufinamid se nakuplja u opsegu predviđenom njegovim terminalnim poluvijekom, što pokazuje da farmakokinetika rufinamida ne ovisi o vremenu (tj. nema autoindukcije metabolizma).

U ispitivanju s radiološki obilježenim spojem u tri zdrava ispitanika, prekursor (rufinamid) je bio glavna radioaktivna komponenta u plazmi, čineći oko 80% ukupne radioaktivnosti, dok je metabolit



CGP 47292 činio samo oko 15%. Izlučivanje putem bubrega bio je glavni put eliminacije tvari povezanih s djelatnom tvari, čineći 84,7% doze.

#### Linearnost/nelinearnost

Bioraspoloživost rufinamida ovisi o dozi. Kako se doza povećava, tako se bioraspoloživost smanjuje.

#### Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

##### *Spol*

Populacijsko farmakokinetičko modeliranje uporabilo se za procjenu utjecaja spola na farmakokinetiku rufinamida. Takve procjene pokazuju da spol ne utječe na farmakokinetiku rufinamida u klinički važnoj mjeri.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika rufinamida, nakon jednokratne doze od 400 mg, nije bila promijenjena u ispitanika s kroničnim i teškim zatajenjem bubrega, u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Međutim, razine u plazmi bile su snižene za približno 30% kad se nakon davanja rufinamida primijenila hemodijaliza, što pokazuje da to može biti koristan postupak u slučaju predoziranja (vidjeti dio 4.2 i 4.9).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre pa se stoga Inovelon ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

##### *Starije osobe*

Farmakokinetičko ispitivanje u starijih zdravih dobrovoljaca nije pokazalo značajnu razliku u farmakokinetičkim parametrima u usporedbi s mlađim odraslim osobama.

##### *Djeca (u dobi od 1-12 godina)*

Djeca općenito imaju niži klirens rufinamida od odraslih, a ta je razlika povezana s veličinom tijela jer se klirens rufinamida povećava s tjelesnom težinom.

Nedavna populacijska farmakokinetička analiza rufinamida, napravljena na podacima prikupljenim od 139 ispitanika (115 bolesnika s Lennox-Gastaut sindromom i 24 zdrava ispitanika), uključujući 83 pedijatrijska bolesnika s Lennox-Gastaut sindromom (10 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 14 bolesnika u dobi od 2 to < 4 godine, 14 bolesnika u dobi od 4 to < 8 godina, 21 bolesnik u dobi od 8 do < 12 godina i 24 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina), pokazala je da se uz doziranje rufinamida po principu mg/kg/dan, u bolesnika s Lennox-Gastaut sindromom u dobi od 1 do < 4 godine postiže izloženost usporediva s onom u bolesnika s Lennox-Gastaut sindromom u dobi  $\geq$  4 godine, a u kojih je djelotvornost već ustanovljena.

Ispitivanja u novorođenčadi ili dojenčadi i male djece u dobi do 1 godine nisu provedena.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije pri klinički važnim dozama.

Toksičnosti opažene u pasa, pri razinama izloženosti sličnima onima u ljudi kod maksimalne preporučene doze, bile su promjene na jetri, uključujući žučne ugruške, kolestazu i povišene jetrene enzime, za što se misli da je povezano s pojačanim izlučivanjem žuči u ove vrste. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i majmuna nije pronađen nikakav dokaz s time povezanog rizika.

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti pokazala su smanjenje fetalnog rasta i preživljenja, kao i nešto mrtvorodenosti, koja nastaje sekundarno kod toksičnosti u majke. Međutim, u potomstva

nisu opaženi nikakvi učinci na morfologiju i funkciju, uključujući učenje ili pamćenje. Rufinamid nije bio teratogen u miševa, štakora i kunića.

Profil toksičnosti rufinamida u mladim životinja bio je sličan onome u odraslim životinja. Smanjeni dobitak na tjelesnoj težini bio je opažen i u mladim i u odraslim štakora i pasa. Blaga toksičnost za jetru bila je opažena kako u mladim, tako i u odraslim životinja pri razini izloženosti nižoj ili sličnoj onoj koja se postiže u bolesnika. Dokazana je reverzibilnost svih nalaza nakon prestanka liječenja.

Rufinamid nije bio genotoksičan i nije imao kancerogenog potencijala. Nuspojava koja nije bila opažena u kliničkim ispitivanjima, ali je bila primijećena kod životinja pri razinama izloženosti koje su bile slične kliničkoj razini izloženosti i možda važna za primjenu u ljudi, bila je mijelofibroza koštane srži u ispitivanju kancerogenosti u miša. Dobročudne koštane novotvorine (osteomi) i hiperostoza opažene u miševa, smatra se rezultatom aktivacije virusa koji specifično napada miševe putem iona fluora oslobođenih tijekom oksidativnog metabolizma rufinamida.

U pogledu imunotoksičnog potencijala, u 13-tjednom ispitivanju u pasa opaženi su mali timus i involucija timusa, sa značajnim odgovorom pri visokim dozama u mužjaka. U tom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana, u ženki su kod visokih doza zabilježene promjene u koštanoj srži i limfoidne promjene, ali s niskom incidencijom. U štakora su smanjena celularnost koštane srži i atrofija timusa bile opažene samo u ispitivanju kancerogenosti.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA):

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da je rufinamid vrlo postojan u okolišu (vidjeti dio 6.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij (E466)

hidroksietilceluloza

citratna kiselina, bezvodna (E330)

Simetikon emulzija, 30%-tna, koja sadrži benzoatnu kiselinu, ciklotetrasiloksan, dimetikon, glikolstearat i glicerildistearat, metilcelulozu, PEG-40 stearat (polietilenglikolstearat), polisorbitat 65, gel silicijevog dioksida, sorbatnu kiselinu, sulfatnu kiselinu i vodu.

poloksamer 188

metilparahidroksibenzoat (E218)

propilparahidroksibenzoat (E216)

propilenglikol (E1520)

kalijev sorbat (E202)

sorbitol (E420), tekući (nekristalizirajući)

aroma naranče

voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 90 dana.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca od orijentiranog polietilen tereftalata (o-PET) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu od polipropilena (PP); jedna boca sadrži 460 ml suspenzije u kartonskoj kutiji.

Jedna kartonska kutija sadrži jednu bocu, dvije jednake kalibrirane štrcaljke za oralno doziranje i nastavak koji se utisne u otvor boce (PIBA). Štrcaljke za oralno doziranje građirane su na 0,5 ml.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Priprema: nastavak (PIBA) koji je priložen u kutiji s lijekom treba čvrsto utisnuti u vrat boce prije uporabe i ostaviti ga tako sve vrijeme uporabe boce. Štrcaljku za doziranje treba uvesti u nastavak i iz boce okrenute naopako izvući dozu lijeka. Nakon svake uporabe treba vratiti zatvarač na bocu. Zatvarač točno pristaje ako je nastavak pravilno umetnut.

Nazogastrična sonda (NG): sonda od polivinil klorida (PVC) ne veća od 40 cm dužine i promjera sonde 5 Fr. Kako bi se osiguralo odgovarajuće doziranje, nakon primjene oralne suspenzije, sonda za enteralnu prehranu mora se isprati najmanje jednom s 1 ml vode.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Ovaj lijek može predstavljati potencijalni rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (vidjeti dio 5.3).

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/378/017

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 16. siječnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. siječnja 2012.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBEMJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama Plana.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

## **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 100 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 100 mg rufinamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**10**

10 filmom obloženih tableta

**30**

30 filmom obloženih tableta

**50**

50 filmom obloženih tableta

**60**

60 filmom obloženih tableta

**100**

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti (MM/GGGG)



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/378/001-005

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inovelon 100 mg tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 100 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 200 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 200 mg rufinamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**10**

10 filmom obloženih tableta

**30**

30 filmom obloženih tableta

**50**

50 filmom obloženih tableta

**60**

60 filmom obloženih tableta

**100**

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti (MM/GGGG)

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/378/006-010

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inovelon 200 mg tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 200 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 400 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 400 mg rufinamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**10**

10 filmom obloženih tableta

**30**

30 filmom obloženih tableta

**50**

50 filmom obloženih tableta

**60**

60 filmom obloženih tableta

**100**

100 filmom obloženih tableta

**200**

200 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti (MM/GGGG)

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/378/011-016

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inovelon 400 mg tablete

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 400 mg filmom obložene tablete  
rufinamid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eisai

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inovelon 40 mg/ml oralna suspenzija  
rufinamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 ml Inovelon oralne suspenzije sadrži 40 mg rufinamida.  
1 boca sadrži 18 400 mg rufinamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
sorbitol (E420)

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Oralna suspenzija 460 ml.  
Jedna kutija sadrži 1 bocu, 2 štrcaljke i 1 nastavak za bocu (PIBA).

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe dobro protresti.

Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:  
Nakon prvog otvaranja: uporabiti u roku od 90 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/378/017

**13. broj serije**

Broj serije:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Inovelon 40 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Inovelon 100 mg filmom obložene tablete**

**Inovelon 200 mg filmom obložene tablete**

**Inovelon 400 mg filmom obložene tablete**

rufinamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inovelon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inovelon
3. Kako uzimati Inovelon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Inovelon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

## 1. Što je Inovelon i za što se koristi

Inovelon sadrži lijek koji se zove rufinamid. Pripada skupini lijekova koji se zovu antiepileptici i primjenjuju se za liječenje epilepsije (stanja kad netko ima napadaje ili konvulzije).

Inovelon se primjenjuje s drugim lijekovima za liječenje odraslih, adolescenata i djece od navršene 1 godine koji imaju napadaje povezane s Lennox-Gastautovim sindromom. Lennox-Gastautov sindrom je naziv za skupinu teških epilepsija kod kojih se mogu ponavljati različite vrste napadaja.

Inovelon Vam je dao liječnik kako bi se smanjio broj napadaja koje imate.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inovelon

### Nemojte uzimati Inovelon:

- ako ste alergični na rufinamid ili derivate triazola ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako:

- imate sindrom kongenitalno skraćenog QT intervala ili Vam je netko u obitelji imao takav sindrom (električni poremećaj srca), jer ga uzimanje rufinamida može pogoršati.
- imate tegobe s jetrom. Podaci o primjeni rufinamida u ove skupine su ograničeni, tako da će Vam dozu lijeka morati sporije povećavati. Ako imate tešku bolest jetre, liječnik može odlučiti da se Inovelon Vama ne preporučuje.

- ako dobijete kožni osip ili vrućicu. To mogu biti znakovi alergijske reakcije. Odmah posjetite liječnika, jer ti znakovi ponekad mogu postati ozbiljni.
- ako Vam se poveća broj ili težina ili trajanje napadaja, odmah se javite liječniku ako se to dogodi.
- ako Vam se pojave teškoće s hodanjem, neprirodni pokreti, omaglica ili pospanost, obavijestite svog liječnika ako se dogodi išta od navedenog.
- ako uzimate ovaj lijek i u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, **odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu** (vidjeti dio 4).

Potražite savjet liječnika, čak i ako se navedeno događalo i prije.

### **Djeca**

Inovelon se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine, budući da nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u ovoj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Inovelon**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta. Ako uzimate sljedeće lijekove: fenobarbital, fosfenitoin, fenitoin ili primidon, možda ćete trebati biti pod nadzorom dva tjedna od početka ili završetka liječenja rufinamidom ili nakon svake znatnije promjene doze. Možda bude potrebno promijeniti doze drugih lijekova, jer mogu postati malo manje djelotvorni kad se daju s rufinamidom.

#### Antiepileptički lijekovi i Inovelon

Ako liječnik propiše ili preporuči dodatno liječenje za epilepsiju (npr. valproat), morate reći liječniku da uzimate Inovelon, jer će možda trebati prilagoditi dozu.

Odrasli i djeca koji uzimaju valproat u isto vrijeme kad i rufinamid imat će visoke razine rufinamida u krvi. Obavijestite svog liječnika ako uzimate valproat, jer će Vam liječnik možda trebati sniziti dozu Inovelona.

Obavijestite liječnika ako uzimate hormonsku/oralnu kontracepciju, npr., „pilulu“. Zbog Inovelona pilula može postati nedjelotvorna u sprječavanju trudnoće. Stoga se preporučuje da za vrijeme uzimanja Inovelona koristite dodatnu sigurnu i djelotvornu kontracepcijsku metodu (kao što je mehanička metoda, npr. kondom).

Obavijestite liječnika ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi – varfarin. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.

Obavijestite liječnika ako uzimate digoksin (lijek koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti). Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.

### **Inovelon s hranom i pićem**

Vidjeti dio 3 – ‘Kako uzimati Inovelon’ za savjet o uzimanju Inovelona s hranom i pićem.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete Inovelon. Smijete uzimati Inovelon tijekom trudnoće samo ako Vam je tako rekao liječnik.

Savjetuje se da ne dođite za vrijeme uzimanja Inovelona, jer nije poznato izlučuje li se rufinamid u majčino mlijeko.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, za vrijeme uzimanja Inovelona morate koristiti kontracepcijske metode.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek u isto vrijeme kad i Inovelon.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Inovelon Vam može izazvati osjećaj omaglice, omamljenosti i utjecati na vid, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

### **Inovelon sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Inovelon**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Može proći neko vrijeme prije nego se utvrdi najbolja doza Inovelona za vas. Liječnik će vam izračunati dozu prema vašoj dobi, tjelesnoj težini i prema tome uzimate li Inovelon s drugim lijekom koji se zove valproat.

#### Djeca u dobi od 1 do 4 godine

Preporučena početna doza je 10 mg za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola navečer. Liječnik će vam izračunati dozu i može je povećati svaki treći dan za 10 mg za svaki kilogram tjelesne težine.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat je 45 mg za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat je 30 mg za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan.

#### Djeca u dobi od 4 ili više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Preporučena početna doza je 200 mg na dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola navečer. Dozu će izračunati liječnik i može je povećavati za 200 mg (5 ml) svaki treći dan.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat je 1000 mg svaki dan. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat je 600 mg svaki dan.

#### Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine od 30 kg ili više

Preporučena početna doza je 400 mg na dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola navečer. Dozu će izračunati liječnik i može je povećavati za 400 mg svaki dan.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat nije viša od 3200 mg, ovisno o tjelesnoj težini. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat nije više od 2200 mg, ovisno o tjelesnoj težini.

Budući da neki bolesnici mogu reagirati i na niže doze, liječnik Vam može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

Ako osjetite nuspojave, liječnik Vam može sporije povećavati dozu.

Inovelon tablete moraju se uzimati dvaput na dan s vodom, ujutro i navečer. Inovelon treba uzimati s hranom. Ako imate poteškoća s gutanjem, možete zdrobiti tabletu, zatim pomiješati prašak u napola punoj čaši vode (100 ml) i odmah je popiti. Tablete također možete prelomiti na dvije jednake polovice i progutati s vodom.

Nemojte snižavati dozu ili prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam tako nije rekao liječnik.

#### **Ako uzmete više Inovelona nego što ste trebali**

Ako ste možda uzeli više Inovelona nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice i ponesite sa sobom ovaj lijek.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Inovelon**

Ako ste zaboravili uzeti dozu, nastavite uzimati lijek kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite uzeti više od jedne doze, potražite savjet liječnika.

#### **Ako prestanete uzimati Inovelon**

Ako liječnik savjetuje prestanak liječenja, slijedite njegove upute za postupno sniženje doze Inovelona kako biste smanjili rizik od pojačanja napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Inovelon može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne:

Osip i/ili vrućica. To mogu biti znakovi alergijske reakcije. Ako se pojave, odmah obavijestite liječnika ili otidite u bolnicu:

Promjene u vrsti napadaja koje imate/učestaliji napadaji koji dugo traju (nazivaju se epileptički status). Odmah obavijestite liječnika.

Malobrojne osobe koje se liječe antiepilepticima kao što je Inovelon, pomišljale su na samoozljeđivanje ili samoubojstvo. Ako u bilo kojem trenutku pomislite takvo što, odmah se javite liječniku (vidjeti dio 2).

Uz ovaj lijek možete osjetiti sljedeće nuspojave. Obavijestite liječnika ako imate nešto od navedenog:

Vrlo česte nuspojave Inovelona (u više od 1 na 10 bolesnika):

Omaglica, glavobolja, mučnina, povraćanje, pospanost, umor.

Česte nuspojave Inovelona (u više od 1 na 100 bolesnika):

Tegobe povezane sa živcima, uključujući: otežano hodanje, nenormalne kretnje, konvulzije/napadaje, neobične pokrete očiju, zamagljen vid, drhtanje.

Tegobe povezane sa želucem, uključujući: bol u želucu, zatvor, probavne smetnje, mekane stolice (proljevi), gubitak ili promjena apetita, gubitak na tjelesnoj težini.

Infekcije: infekcija uha, gripa, začepljenost nosa, infekcija u prsnom košu.

Osim toga, bolesnici su imali: tjeskobu, nesanicu, krvarenje iz nosa, akne, osip, bol u leđima, rijetke menstruacije, modrice, ozljede glave (posljedica slučajne ozljede tijekom napadaja).

Manje česte nuspojave Inovelona (između 1 na 100 i 1 na 1000 bolesnika):

Alergijske reakcije i povišeni pokazatelji funkcije jetre (povećanje jetrenih enzima).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Inovelon**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da se izgled lijeka promijenio.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Inovelon sadrži**

- Djelatna tvar je rufinamid.

Jedna 100 mg filmom obložena tableta sadrži 100 mg rufinamida.

Jedna 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg rufinamida.

Jedna 400 mg filmom obložena tableta sadrži 400 mg rufinamida.

- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, kukuruzni škrob, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, magnezijev stearat, natrijev laurilsulfat i koloidni bezvodni silicijev dioksid. Film-ovojnica sastoji se od hipromeloze, makrogola (8000), titanijevog dioksida (E171), talka i crvenog željezovog oksida (E172).

### **Kako Inovelon izgleda i sadržaj pakiranja**

- Inovelon 100 mg tablete su ružičaste, ovalne, blago konveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C261' na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Dostupne su u pakiranjima od 10, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta.



- Inovelon 200 mg tablete su ružičaste, ovalne, blago konveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C262' na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Dostupne su u pakiranjima od 10, 30, 50, 60 i 100 filmom obloženih tableta.

- Inovelon 400 mg tablete su ružičaste, ovalne, blago konveksne filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na obje strane i utisnutom oznakom 'C263' na jednoj strani i bez oznake na drugoj.

Dostupne su u pakiranjima od 10, 30, 50, 60, 100 i 200 filmom obloženih tableta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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  
(Németország)

#### **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)

**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)

**Norge**

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

**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)

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Inovelon 40 mg/ml oralna suspenzija rufinamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Inovelon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inovelon
3. Kako uzimati Inovelon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Inovelon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Inovelon i za što se koristi

Inovelon sadrži lijek koji se zove rufinamid. Pripada skupini lijekova koji se zovu antiepileptici i primjenjuju se za liječenje epilepsije (stanja kad netko ima napadaje ili konvulzije).

Inovelon se primjenjuje s drugim lijekovima za liječenje odraslih, adolescenata i djece od navršene 1 godine koji imaju napadaje povezane s Lennox-Gastautovim sindromom. Lennox-Gastautov sindrom je naziv za skupinu teških epilepsija kod kojih se mogu ponavljati različite vrste napadaja.

Inovelon Vam je dao liječnik kako bi se smanjio broj napadaja koje imate.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inovelon

##### Nemojte uzimati Inovelon:

- ako ste alergični na rufinamid ili derivate triazola ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako:

- imate sindrom kongenitalno skraćenog QT intervala ili Vam je netko u obitelji imao takav sindrom (električni poremećaj srca), jer ga uzimanje rufinamida može pogoršati.
- imate tegobe s jetrom. Podaci o primjeni rufinamida u ove skupine su ograničeni, tako da će Vam dozu lijeka morati sporije povećavati. Ako imate tešku bolest jetre, liječnik može odlučiti da se Inovelon Vama ne preporučuje.
- ako dobijete kožni osip ili vrućicu. To mogu biti znakovi alergijske reakcije. Odmah posjetite liječnika, jer ti znakovi ponekad mogu postati ozbiljni.
- ako Vam se poveća broj ili težina ili trajanje napadaja, odmah se javite liječniku ako se to dogodi.

- ako Vam se pojave teškoće s hodanjem, neprirodni pokreti, omaglica ili pospanost, obavijestite svog liječnika ako se dogodi išta od navedenog.
- ako uzimate ovaj lijek i u bilo kojem trenutku počnete razmišljati o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, **odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu** (vidjeti dio 4).

Potražite savjet liječnika, čak i ako se navedeno događalo i prije.

### **Djeca**

Inovelon se ne smije davati djeci mlađoj od 1 godine, budući da nema dovoljno informacija o njegovoj primjeni u ovoj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Inovelon**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta. Ako uzimate sljedeće lijekove: fenobarbital, fosfenitoin, fenitoin ili primidon, možda ćete trebati biti pod nadzorom dva tjedna od početka ili završetka liječenja rufinamidom ili nakon svake znatnije promjene doze. Možda bude potrebno promijeniti doze drugih lijekova, jer mogu postati malo manje djelotvorni kad se daju s rufinamidom.

### Antiepileptički lijekovi i Inovelon

Ako liječnik propiše ili preporuči dodatno liječenje za epilepsiju (npr. valproat), morate reći liječniku da uzimate Inovelon, jer će možda trebati prilagoditi dozu.

Odrasli i djeca koji uzimaju valproat u isto vrijeme kad i rufinamid imat će visoke razine rufinamida u krvi. Obavijestite svog liječnika ako uzimate valproat, jer će Vam liječnik možda trebati sniziti dozu Inovelona.

Obavijestite liječnika ako uzimate hormonsku/oralnu kontracepciju, npr., „pilulu“. Zbog Inovelona pilula može postati nedjelotvorna u sprječavanju trudnoće. Stoga se preporučuje da za vrijeme uzimanja Inovelona koristite dodatnu sigurnu i djelotvornu kontracepcijsku metodu (kao što je mehanička metoda, npr. kondom).

Obavijestite liječnika ako uzimate lijek za razrjeđivanje krvi – varfarin. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.

Obavijestite liječnika ako uzimate digoksin (lijek koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti). Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.

### **Inovelon s hranom i pićem**

Vidjeti dio 3 – ‘Kako uzimati Inovelon’ za savjet o uzimanju Inovelona s hranom i pićem.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete Inovelon. Smijete uzimati Inovelon tijekom trudnoće samo ako Vam je tako rekao liječnik.

Savjetuje se da ne dojite za vrijeme uzimanja Inovelona, jer nije poznato izlučuje li se rufinamid u majčino mlijeko.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, za vrijeme uzimanja Inovelona morate koristiti kontracepcijske metode.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek u isto vrijeme kad i Inovelon.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Inovelon Vam može izazvati osjećaj omaglice, omamljenosti i utjecati na vid, osobito na početku liječenja ili nakon povećanja doze. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima i raditi sa strojevima.

### **Inovelon sadrži sorbitol**

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **Inovelon sadrži metilparahidroksibenzoat (E218) i propilparahidroksibenzoat (E216)**

Ovi sastojci mogu izazvati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

## **3. Kako uzimati Inovelon**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sliječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Može proći neko vrijeme prije nego se utvrdi najbolja doza Inovelona za vas. Liječnik će vam izračunati dozu prema vašoj dobi, tjelesnoj težini i prema tome uzimate li Inovelon s drugim lijekom koji se zove valproat.

#### Djeca u dobi od 1 do 4 godine

Preporučena početna doza je 10 mg (0,25 ml) za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola navečer. Liječnik će vam izračunati dozu i može je povećati svaki treći dan za 10 mg (0,25 ml) za svaki kilogram tjelesne težine.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat je 45 mg (1,125 ml) za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat je 30 mg (0,75 ml) za svaki kilogram tjelesne težine, svaki dan.

#### Djeca u dobi od 4 ili više godina, tjelesne težine manje od 30 kg

Preporučena početna doza je 200 mg (5 ml) na dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola doze navečer. Dozu će izračunati liječnik i može je povećavati za 200 mg (5 ml) svaki treći dan.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat je 1000 mg (25 ml) svaki dan. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat je 600 mg (15 ml) svaki dan.

#### Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine od 30 kg ili više

Preporučena početna doza je 400 mg (10 ml) na dan. Uzima se podijeljeno u dvije jednake doze, pola doze ujutro i pola doze navečer. Dozu će izračunati liječnik i može je povećavati za 400 mg (10 ml) svaki drugi dan.

Maksimalna dnevna doza ovisi o tome uzimate li i valproat. Maksimalna dnevna doza ako ne uzimate valproat nije viša od 3200 mg (80 ml), ovisno o tjelesnoj težini. Maksimalna dnevna doza ako uzimate valproat nije viša od 2200 mg (55 ml), ovisno o tjelesnoj težini.

Budući da neki bolesnici mogu reagirati i na niže doze, liječnik Vam može prilagoditi dozu ovisno o Vašem odgovoru na liječenje.

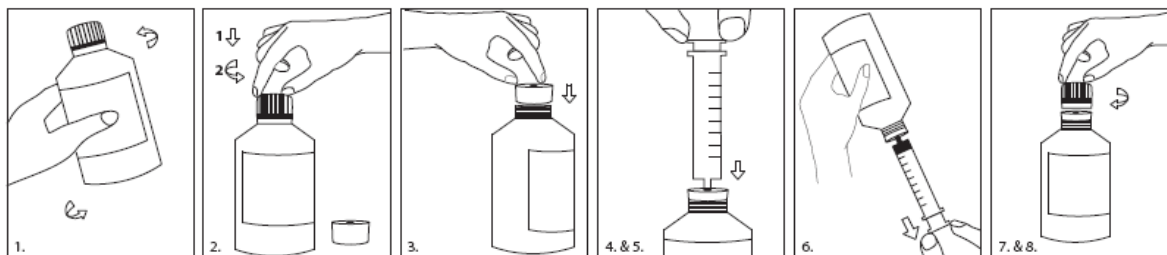
Ako osjetite nuspojave, liječnik Vam može sporije povećavati dozu.

Inovelon oralna suspenzija mora se uzimati dvaput na dan svaki dan, jedanput ujutro i drugi put navečer. Inovelon treba uzimati s hranom.

### Način primjene

Za doziranje uporabite priloženu štrcaljku i nastavak.

Upute za uporabu štrcaljke i nastavka su u daljnjem tekstu:



1. Prije uporabe dobro protresite bocu.
2. Potisnite prema dolje (1) i zakrenite zatvarač (2) da otvorite bocu.
3. Umetnite nastavak u vrat boce tako da bude čvrsto spojen.
4. Potisnite klip štrcaljke prema dolje do kraja.
5. Umetnite štrcaljku u otvor na nastavku što dublje.
6. Okrenite bocu naopako i izvucite propisanu količinu Inovelona iz boce.
7. Okrenite bocu uspravno i izvucite štrcaljku.
8. Ostavite nastavak na mjestu i vratite zatvarač na bocu.
9. Nakon primjene doze rastavite štrcaljku tako što ćete izvaditi klip iz tijela štrcaljke, te oba dijela u potpunosti uronite u VRUĆU vodu sa sapunicom.
10. Uronite tijelo štrcaljke i klip štrcaljke u vodu kako biste uklonili preostali deterdžent, otriesite višak vode i ostavite dijelove da se suše na zraku. Nemojte ih brisati.
11. Nakon što štrcaljku upotrijebite 40 puta ili ako oznake na njoj postanu isprane, nemojte je više čistiti i ponovno upotrebljavati.

Nemojte smanjiti dozu ni prestati s primjenom ovog lijeka osim ako Vam je to rekao liječnik.

### **Ako uzmete više Inovelona nego što ste trebali**

Ako ste možda uzeli više Inovelona nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice i ponesite sa sobom ovaj lijek.

### **Ako ste zaboravili uzeti Inovelon**

Ako ste zaboravili uzeti dozu, nastavite uzimati lijek kao i obično. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite uzeti više od jedne doze, potražite savjet liječnika.

### **Ako prestanete uzimati Inovelon**

Ako liječnik savjetuje prestanak liječenja, slijedite njegove upute za postupno sniženje doze Inovelona kako biste smanjili rizik od pojačanja napadaja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Inovelon može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave mogu biti vrlo ozbiljne:

Osip i/ili vrućica. To mogu biti znakovi alergijske reakcije. Ako se pojave, odmah obavijestite liječnika ili otidite u bolnicu:

Promjene u vrsti napadaja koje imate/učestaliji napadaji koji dugo traju (nazivaju se epileptički status). Odmah obavijestite liječnika.

Malobrojne osobe koje se liječe antiepilepticima kao što je Inovelon, pomišljale su na samoozljeđivanje ili samoubojstvo. Ako u bilo kojem trenutku pomislite takvo što, odmah se javite liječniku (vidjeti dio 2).

Uz ovaj lijek možete osjetiti sljedeće nuspojave. Obavijestite liječnika ako imate nešto od navedenog:

Vrlo česte nuspojave Inovelona (u više od 1 na 10 bolesnika):

Omaglica, glavobolja, mučnina, povraćanje, pospanost, umor.

Česte nuspojave Inovelona (u više od 1 na 100 bolesnika):

Tegobe povezane sa živcima, uključujući: otežano hodanje, nenormalne kretnje, konvulzije/napadaje, neobične pokrete očiju, zamagljen vid, drhtanje.

Tegobe povezane sa želucem, uključujući: bol u želucu, zatvor, probavne smetnje, mekane stolice (proljevi), gubitak ili promjena apetita, gubitak na tjelesnoj težini.

Infekcije: infekcija uha, gripa, začepljenost nosa, infekcija u prsnoj koži.

Osim toga, bolesnici su imali: tjeskobu, nesanicu, krvarenje iz nosa, akne, osip, bol u leđima, rijetke menstruacije, modrice, ozljede glave (posljedica slučajne ozljede tijekom napadaja).

Manje česte nuspojave Inovelona (između 1 na 100 i 1 na 1000 bolesnika):

Alergijske reakcije i povišeni pokazatelji funkcije jetre (povećanje jetrenih enzima).

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati Inovelon**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ako Vam je u boci preostalo nešto suspenzije nakon što je proteklo više od 90 dana od prvog otvaranja boce, ne upotrebljavajte je.

Ova suspenzija se ne smije upotrijebiti ako primijetite da se izgled ili miris lijeka promijenio. Vratite lijek ljekarniku.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Inovelon sadrži**

- Djelatna tvar je rufinamid. Jedan mililitar sadrži 40 mg rufinamida. 5 ml sadrži 200 mg rufinamida.
- Ostali sastojci su mikrokristalična celuloza i karmelozanatrij, bezvodna citratna kiselina, 30% -tna simetikon emulzija (koja sadrži benzoatnu kiselinu, ciklotetrasiloksan, dimetikon, glikolstearat i glicerildistearat, metilcelulozu, PEG-40 stearat [polietilenglikolstearat], polisorbitat 65, gel silicijevog dioksida, sorbatnu kiselinu, sulfatnu kiselinu i vodu), poloksamer 188, hidroksietilceluloza, metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), kalijev sorbat (E202), propilenglikol (E1520), sorbitol tekući (nekristalizirajući), aroma naranče i voda.

### **Kako Inovelon izgleda i sadržaj pakiranja**

- Inovelon je bijela, blago viskozna suspenzija. Dolazi u boci od 460 ml s dvije jednake štrcaljke i nastavkom koji se utisne u otvor boce. Štrcaljke su graduirane na 0,5 ml.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:  
Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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)

**Magyarország**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eisai 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

**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)

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.