

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inovelon 100 mg apvalkotās tabletes
Inovelon 200 mg apvalkotās tabletes
Inovelon 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Iekšķīgi lietojama tablete

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg rufinamīda (*rufinamidum*).
Katra apvalkotā tablete satur 200 mg rufinamīda (*rufinamidum*).
Katra apvalkotā tablete satur 400 mg rufinamīda (*rufinamidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katra 100 mg apvalkotā tablete satur 20 mg laktozes (monohidrāta veidā).
katra 200 mg apvalkotā tablete satur 40 mg laktozes (monohidrāta veidā).
katra 400 mg apvalkotā tablete satur 80 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

100 mg: sārta, ovāla, nedaudz izliekta, apmēram 10,2 mm gara tablete ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C261' vienā pusē, otra tabletes puse bez marķējuma. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

200 mg: sārta, ovāla, nedaudz izliekta, apmēram 15,2 mm gara tablete ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C262' vienā pusē, otra tabletes puse bez marķējuma. Tableti var sadalīt divās vienādās daļās.

400 mg: sārta, ovāla, nedaudz izliekta, apmēram 18,2 mm gara tablete ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C263' vienā pusē, otra tabletes puse bez marķējuma. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Inovelon indicēts kā papildterapija ar *Lennox–Gastaut* sindromu saistītu lēkmju ārstēšanā pacientiem no 1 gada vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ieteikums ārstēšanai ar rufinamīdu jāsaņem no ārsta, kas specializējies pediatrijā vai neiroloģijā, ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā.

Inovelon suspensiju iekšķīgai lietošanai un Inovelon apvalkotās tabletes var savstarpēji aizvietot, devām jābūt līdzvērtīgām. Pārejas laikā no vienas zāļu formas uz otru pacienti ir jāuzrauga.

Devas

Lietošana bērniem no 1 gada vecuma līdz nepilnam 4 gadu vecumam

Pacienti, kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāuzsāk ar devu 10 mg/kg/dienā, ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg/kg/dienā katru trešo dienu līdz mērķa devai 45 mg/kg/dienā, ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Šajā pacientu grupā ieteicamā maksimālā deva ir 45 mg/kg/dienā.

Pacienti, kuri saņem valproātu

Tā kā valproāts ievērojami samazina rufinamīda klīrensu, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem valproātu, ir ieteicama mazāka maksimālā Inovelon deva. Ārstēšana jāuzsāk ar devu 10 mg/kg/dienā, ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg/kg/dienā katru trešo dienu līdz mērķa devai 30 mg/kg/dienā, ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Šajā pacientu grupā ieteicamā maksimālā deva ir 30 mg/kg/dienā.

Ja ieteicamā aprēķinātā Inovelon deva nav pieejama, jādod deva, kas atbilst tuvākajai veselai 100 mg tabletei.

Lietošana 4 gadus veciem vai vecākiem bērniem, kuru svars ir zem 30 kg

Pacienti, kuru svars ir zem 30 kg un kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāuzsāk ar 200 mg dienas devu. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības, devu var palielināt par 200 mg/dienā, ne biežāk kā katru trešo dienu līdz ieteicamajai maksimālajai devai 1000 mg/dienā.

Devas līdz 3600 mg/dienā iedarbība ir pētīta ierobežotam skaitam pacientu.

Pacienti, kuru svars ir zem 30 kg un kuri saņem arī valproātu

Tā kā valproāts ievērojami samazina rufinamīda klīrensu, pacientiem, kuru svars ir zem 30 kg un kuri saņem arī valproātu, ir ieteicama mazāka maksimālā Inovelon deva. Ārstēšana jāuzsāk ar dienas devu 200 mg. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības, pēc vismaz 2 dienām devu var palielināt par 200 mg/dienā, līdz ieteicamajam maksimālajam daudzumam 600 mg/dienā.

Lietošana pieaugušajiem, pusaudžiem un 4 gadus veciem vai vecākiem bērniem, kuru svars ir 30 kg vai vairāk

Pacienti, kuru svars ir virs 30 kg un kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāuzsāk ar 400 mg dienas devu. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības, devu var palielināt par 400 mg/dienā, ne biežāk kā katru otro dienu līdz ieteicamajai maksimālajai devai, kas norādīta tabulā.

Svara diapazons	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Ieteicamā maksimālā deva	1800 mg/dienā	2400 mg/dienā	3200 mg/dienā

Devas līdz 4000 mg/dienā (30–50 kg svara diapazonā) vai 4800 mg/dienā (diapazonā virs 50 kg) iedarbība ir pētīta ierobežotam skaitam pacientu.

Pacienti, kuru svars ir virs 30 kg un kuri saņem arī valproātu

Ārstēšana jāuzsāk ar 400 mg dienas devu. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt par 400 mg/dienā, ne biežāk kā katru otro dienu līdz ieteicamajai maksimālajai devai, kas norādīta tabulā.

Svara diapazons	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Ieteicamā maksimālā deva	1200 mg/dienā	1600 mg/dienā	2200 mg/dienā

Vecāki cilvēki

Informācija par rufinamīda lietošanu vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tā kā rufinamīda farmakokinētika vecākiem cilvēkiem nemainās (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, devu korekcija nav nepieciešama.

Nieru funkciju traucējumi

Pētījums ar pacientiem, kuriem ir smagi nieru funkciju traucējumi, liecināja, ka devu korekcijas šiem pacientiem nav nepieciešamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Lietošana pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav pētīta. Piesardzība un rūpīga devu titrēšana ieteicama, ārstējot pacientus ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu funkciju traucējumiem. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem nav ieteicama.

Rufinamīda lietošanas pārtraukšana

Kad ārstēšana ar rufinamīdu jāpārtrauc, tas jā dara pakāpeniski. Klīniskajos pētījumos lietošanas pārtraukšana tika veikta, mazinot rufinamīda devu ik pēc divām dienām par aptuveni 25% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja ir izlaista viena vai vairākas devas, nepieciešams individuāls klīniskā stāvokļa izvērtējums.

Nekontrolēti atklāta tipa pētījumi parāda ilgstošu noturīgu iedarbību, kaut arī kontrolēti pētījumi nav veikti ilgāk par trīs mēnešiem.

Pediātriskā populācija

Rufinamīda drošums un efektivitāte, lietojot jaundzimušajiem vai zīdaiņiem un bērniem, kas ir jaunāki par 1 gadu, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Rufinamīds paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tablete jālieto divas reizes dienā, no rīta un vakarā, sadalot devu divās vienādās daļās un uzdzerot ūdeni.

Inovelon jālieto kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam ir rīšanas grūtības, tabletes var sasmalcināt un lietot kopā ar pusglāzi ūdens. Alternatīvi – tableti pa daļējuma līniju var salauzt divās vienādās daļās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, triazola atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Status epilepticus

Ārstēšanas ar rufinamīdu laikā klīniskajos pētījumos tika novēroti *status epilepticus* gadījumi, taču šādi stāvokļi netika novēroti, lietojot placebo. Tā rezultātā rufinamīda lietošana tika pārtraukta 20% gadījumu. Ja pacientam tiek novēroti jauni lēkmju veidi un/vai palielinās *status epilepticus* gadījumu

biežums, kas atšķiras no pacienta parastā stāvokļa, jāizvērtē rufinamīda terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Rufinamīda lietošanas pārtraukšana

Rufinamīds jāatceļ pakāpeniski, lai samazinātu lēkmju iespējamību, pārtraucot zāļu lietošanu. Klīnisko pētījumu laikā atcelšana notika pakāpeniski, mazinot devu par 25% ik pēc divām dienām. Nav pietiekamu datu par līdztekus lietotu pretepilepsijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanu, ja lēkmju kontrole sasniegta, pievienojot ārstēšanā rufinamīdu.

Centrālās nervu sistēmas reakcijas

Rufinamīda lietošana saistīta ar reiboni, miegainību, ataksiju un gaitas traucējumiem, kas var palielināt nejaušu kritienu risku šajā populācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem un aprūpētājiem jāievēro piesardzība, līdz viņi iepazīstas ar šī līdzekļa potenciālo iedarbību.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Rufinamīda terapijas laikā tika novērots pretepilepsijas zāļu hipersensitivitātes sindroms, arī DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) un Stīvensa–Džonsona sindroms. Šī traucējuma pazīmes un simptomi bija dažādi, tomēr parasti, lai gan ne tikai, pacientiem novēroja drudzi un izsitumus, kas bija saistīti ar novirzēm dažādās orgānu sistēmās. Citas izpausmes ietvēra limfadenopātiju, aknu funkcionālo testu patoloģiskas izmaiņas un hematūriju. Tā kā šis traucējums izpaužas dažādi, var parādīties iepriekš neminētas, ar citām orgānu sistēmām saistītas pazīmes un simptomi. Pretepilepsijas zāļu hipersensitivitātes sindroms tika atklāts, uzsākot ārstēšanu ar rufinamīdu pediatrijas pacientu populācijā. Ja pastāv aizdomas par šādu reakciju, rufinamīda terapija jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva ārstēšana. Visi pacienti, kuriem rufinamīda lietošanas laikā parādās izsitumi, rūpīgi jāuzrauga.

QT saīsināšanās

Rūpīgā QT pētījumā rufinamīds radīja QTc intervāla saīsināšanos proporcionāli koncentrācijai. Kaut arī šis atrades pamatmehānisms un nozīme attiecībā uz lietošanas drošumu nav zināma, ārstiem jāveic klīniskais vērtējums, izrakstot rufinamīdu pacientiem, kuriem ir risks attiecībā uz QTc intervāla turpmāku saīsināšanos (piemēram, ar iedzimtu īsa QT sindromu vai pacientiem ar šādu sindromu viņu ģimenes vēsturē).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Lietojot Inovelon, sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ārstiem jāmēģina nodrošināt piemērotu kontracepcijas metožu pielietošanu un no klīniskā viedokļa jāizvērtē, vai perorāli lietojamie kontraceptīvi un to sastāvā ietilpstošo vielu devas atbilst konkrētā pacienta klīniskajam stāvoklim (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Laktoze

Inovelon satur laktozi, tāpēc pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju, nedrīkst lietot šīs zāles.

Suicidālas domas

Ir ziņots par suicidālām domām un uzvedību pacientiem, kuri tika ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju dēļ. Pretepilepsijas līdzekļu nejausinātu, placebo kontrolētu pētījumu metaanalīze arī parādīja nelielu paaugstinātu suicidālu domu un uzvedības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz paaugstinātu risku, lietojot Inovelon.

Tādēļ jāvēro, vai pacientiem nerodas suicidālas domas un uzvedība, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jāinformē par to, ka jāvēršas pie ārsta, ja rodas suicidālas domas vai uzvedība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz rufinamīdu

Citi pretepilepsijas līdzekļi

Rufinamīda koncentrāciju klīniski būtiski nemaina līdztekus lietotas zināmas enzīmus inducējošas pretepilepsijas zāles.

Pacientiem, kuru ārstēšanā ar Inovelon līdztekus nozīmēta valproāta lietošana, var ievērojami pieaugt rufinamīda plazmas koncentrācija. Tāpēc pacientiem, kuriem ir uzsākta valproāta terapija, jāsamazina Inovelon devas lielums (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pievienojot vai atceļot šīs zāles, vai arī pielāgojot to devu rufinamīda terapijas laikā, var būt nepieciešama rufinamīda devas korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav novērotas ievērojamas rufinamīda koncentrācijas izmaiņas pēc līdztekus lietošanas ar lamotrigīnu, topiramātu vai benzodiazepīniem.

Iespējamā rufinamīda ietekme uz citām zālēm

Citi pretepilepsijas līdzekļi

Epilepsijas pacientiem rufinamīda farmakokinētiskā mijiedarbība ar citām pretepilepsijas zālēm tika izvērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu. Šķiet, ka rufinamīdam nav klīniski būtiskas ietekmes uz karbamazepīna, lamotrigīna, fenobarbitāla, topiramāta, fenitoīna vai valproāta līdzsvara stāvokļa koncentrāciju.

Perorālie kontraceptīvi

800 mg rufinamīda lietošana divas reizes dienā 14 dienas kopā ar kombinētu perorālo kontraceptīvu (35 µg etinilestradiolu un 1 mg noretindronu) samazināja etinilestradiola AUC₀₋₂₄ vidēji par 22%, bet noretindrona AUC₀₋₂₄ – par 14%. Pētījumi ar citiem iekšķīgi lietojamiem vai implanta kontraceptīviem nav veikti. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto hormonālos kontraceptīvus, ieteicams papildus izmantot drošu un efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Citohroma P450 fermenti

Rufinamīds tiek metabolizēts hidrolīzes ceļā, un citohroma P450 fermenti rufinamīda metabolismā būtiski nepiedalās. Turklāt, rufinamīds nenomāc citohroma P450 fermentu aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc klīniski būtiska mijiedarbība, kas varētu būt saistīta ar citohroma P450 sistēmu nomākumu rufinamīda ietekmē, ir maz ticama. Ir pierādīts, ka rufinamīds stimulē citohroma P450 fermentu CYP3A4, un tāpēc tas var samazināt to vielu, kuras metabolizē šis ferments, koncentrāciju plazmā. Iedarbība bija vidēja līdz ļoti spēcīga. Vidējā CYP3A4 aktivitāte, ko noteica pēc triazolāma klīrensa, pēc 11 dienu ārstēšanas ar rufinamīda devu 400 mg divas reizes dienā pieauga par 55%. Triazolāma iedarbība samazinājās par 36%. Lielākas rufinamīda devas var izraisīt spēcīgāku iedarbību. Nav izslēgts, ka rufinamīds var arī samazināt to vielu iedarbību, kuras metabolizē citi fermenti, vai kuras transportē tādi transporta proteīni kā P-glikoproteīns.

Ieteicams pacientus, kurus ārstē ar vielām, kuras metabolizē CYP3A4 enzīma sistēma, rūpīgi uzraudzīt divas nedēļas no ārstēšanas sākuma vai pēc ārstēšanas ar rufinamīdu kursa beigām, vai arī pēc jebkuras izteiktas izmaiņas devā. Var būt nepieciešama līdztekus ievadāmo zāļu devas pielāgošana. Šie ieteikumi jāņem vērā arī tad, ja rufinamīdu lieto kopā ar vielām, kurām ir šaurs “terapeitiskais logs”, piemēram, varfarīnu un digoksīnu.

Īpašs mijiedarbības pētījums ar veselīgiem subjektiem pierādīja, ka rufinamīda deva 400 mg divas reizes dienā neietekmē olanzapīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku.

Nav pieejami dati par rufinamīda mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas preparātiem saistītais vispārējais risks

Ir pierādīts, ka sievietes, kuras slimo ar epilepsiju, pēcnācējiem iedzimtu anomāliju sastopamība ir divas līdz trīs reizes lielāka nekā aptuveni 3%, kas attiecas uz vispārējo populāciju. Ārstētā populācijā iedzimtu anomāliju pieaugums tika novērots, lietojot līdztekus vairākus preparātus (politerapijas laikā), tomēr nav noskaidrots, cik lielā mērā tas atkarīgs no ārstēšanas un/vai slimības.

Bez tam, efektīvu pretepilepsijas terapiju nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo slimības saasināšanās ir kaitīga gan mātei, gan auglim. Ārstēšana ar pretepilepsijas zālēm grūtniecības laikā rūpīgi jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

Ar rufinamīdu saistītais risks

Pētījumi ar dzīvniekiem nepierādīja teratogēnu ietekmi, taču novēroja mātes toksicitātes izraisītu fetotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Klīniskie dati par rufinamīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, rufinamīdu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontracepcijas līdzekļi rufinamīda terapijas laikā. Ārstiem jāmēģina pārliecināties par to, vai tiek lietoti atbilstoši kontracepcijas līdzekļi, kā arī klīniski jāizvērtē, vai iekšķīgi lietojamie kontraceptīvi un iekšķīgi lietojamo kontraceptīvu sastāvdaļu devas ir adekvātas atsevišķu pacientu klīniskajā situācijā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ja sieviete reproduktīvā vecumā plāno grūtniecību, rūpīgi jāapsver šo zāļu nepārtraukta lietošana. Grūtniecības laikā efektīvu pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšana var būt kaitīga gan mātei, gan auglim, ja tās rezultāts ir slimības saasināšanās.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rufinamīds izdalās mātes pienā. Ņemot vērā potenciāli kaitīgo ietekmi uz ar krūti barotu zīdaini, mātei ārstējoties ar rufinamīdu, no barošanas ar krūti vajadzētu izvairīties.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par rufinamīda terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Inovelon var izraisīt reiboni, miegainību un neskaidru redzi. Atkarībā no individuālās jutības rufinamīds var nedaudz vai nozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka uzmanīties, veicot darbības, kas prasa augstu vērīguma pakāpi, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Klīniskās attīstības programmā tika iekļauti vairāk nekā 1 900 pacienti ar dažāda veida epilepsiju, kuri ārstēti ar rufinamīdu. Kopumā visbiežākās blakusparādības bija galvassāpes, reibonis, nogurums un

miegainība. Blakusparādības, kuras novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo terapiju, pacientiem ar *Lennox–Gastaut* sindromu bija miegainība un vemšana. Blakusparādību izpausmes pakāpe bija viegla līdz vidēji smaga. Blakusparādību dēļ pacientiem ar *Lennox–Gastaut* sindromu ārstēšana bija atcelta – 8,2% tiem, kuri saņēma rufinamīdu, un 0% tiem, kas saņēma placebo. Visbiežākās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika atcelta pacientu grupā, kuri saņēma rufinamīda terapiju, bija izsitumi un vemšana.

Blakusparādību saraksts tabulā

Blakusparādības, ko novēroja dubultklā pētījumā par *Lennox–Gastaut* sindromu vai ar rufinamīdu ārstētā populācijā, un kuras sastopamas biežāk, salīdzinot ar placebo, uzskaitītas turpmāk tekstā redzamajā tabulā, izmantojot MedDRA terminoloģiju, norādot orgānu sistēmu grupu un sastopamības biežumu.

Sastopamības biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas		Pneimonija Gripa Nazofaringīts Ausu infekcija Sinusīts Rinīts		
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija Ēšanas traucējumi Samazināta apetīte		
Psihiskie traucējumi		Trauksme Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība* Galvassāpes Reibonis*	Status epilepticus* Krampji Koordinācijas traucējumi* Nistagms Psihomotorā hiperaktivitāte Tremors		
Acu bojājumi		Diplopija Neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo		
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana	Sāpes vēdera augšdaļā Aizcietējums Dispepsija Caureja		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts aknu fermentu līmenis	
Ādas un zemādas		Izsitumi*		

Orgānu sistēmu grupa	Loti bieži	Bieži	Retāk	Reti
audu bojājumi		<i>Acne</i>		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes mugurā		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Oligomenoreja		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Gaitas traucējumi*		
Izmeklējumi		Svara zudums		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Galvas traumas Kontūzija		

* Mijņorādi skatīt 4.4. apakšpunktā.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem)

Daudzcentru, atklātā pētījumā, kurā rufinamīda pievienošanu salīdzināja ar jebkuru citu pētnieka izvēlētu pretepilepsijas zāļu pievienošanu esošajam režīmam – no 1 līdz 3 pretepilepsijas zālēm – bērniem vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem ar neadekvāti kontrolētu *Lennox–Gastaut* sindromu, 25 pacienti, no kuriem 10 bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem, rufinamīdu saņēma kā papildterapiju 24 nedēļas devā līdz 45 mg/kg/dienā 2 dalītās devās. Visbiežāk ziņotās terapijas izraisītās blakusparādības rufinamīda terapijas grupā (radās $\geq 10\%$ pacientu) bija augšējo elpceļu infekcijas un vemšana (katra 28,0%), plaušu karsonis un miegainība (katra 20,0%), sinusīts, vidusausis iekaisums, caureja, klepus un drudzis (katra 16,0%), bronhīts, aizcietējums, aizlikts deguns, izsitumi, uzbudināmība un samazināta ēstgriba (katra 12,0%). Šo blakusparādību sastopamības biežums, veids un smaguma pakāpe bija līdzīga tai, kāda bija bērniem vecumā no 4 gadiem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Vecuma raksturojums pacientiem vecumā līdz nepilniem 4 gadiem ierobežotajā drošuma datubāzē netika noteikts, jo pētījumā piedalījās neliels skaits pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot, skalojot vai izraisot vemšanu. Specifiska antidota pret rufinamīdu nav. Jāveic uzturoša terapija, iespējams, hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Daudzkārtējas devas 7200 mg/dienā neizraisīja būtiskas pazīmes vai simptomus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi; ATĶ kods: N03AF03.

Darbības mehānisms

Rufinamīds ietekmē nātrija kanālu aktivitāti, pagarinot to neaktīvā stāvokļa laiku. Rufinamīds ir aktīvs dažos epilepsijas modeļos ar dzīvniekiem.

Klīniskā pieredze

Inovelon (rufinamīda tabletes) tika lietots dubultakla, placebo kontrolēta pētījuma laikā, 84 dienas devās līdz 45 mg/kg/dienā 139 pacientiem ar neadekvāti kontrolētām lēkmēm, kas saistītas ar *Lennox–Gastaut* sindromu (ieskaitot gan atipiskas absansu lēkmes, gan krišanas lēkmes). Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti (vecumā no 4 līdz 30 gadiem) atbilda daļēnai pētījumā, ja viņiem agrāk bijušas daudzu veidu lēkmes, kuru starpā bija jābūt atipiskām absansu lēkmēm un krišanas lēkmēm (t. i., toniskām–atoniskām krampju lēkmēm vai astatiskām lēkmēm); līdztekus saņēma no 1 līdz 3 fiksētas devas pretepilepsijas zāles; vismaz 90 lēkmes mēnesī pirms 28 dienu sākotnējā perioda; EEG 6 mēnešos pirms iesaistīšanās pētījumā uzrāda lēnu aktivitātes asu viļņu un viļņu kompleksu (2,5 Hz) diagrammu; ķermeņa masa vismaz 18 kg; DT skenējumā vai MRA izmeklējumā apstiprināts, ka nav progresējoša bojājuma. Visas lēkmes klasificēja saskaņā ar Starptautiskās pretepilepsijas līgas (*International League Against Epilepsy*) lēkmju pārstrādāto klasifikāciju. Tā kā aprūpētajiem ir grūti precīzi atšķirt toniskas un atoniskas lēkmes, starptautiska speciālistu – bērnu neirologu – grupa vienojās šos lēkmju veidus klasificēt un nosaukt par toniskām–atoniskām lēkmēm jeb “krišanas lēkmēm”. Krišanas lēkmes kā tādas izmantoja kā vienu no primārajiem mērķa kritērijiem. Tika novērota visu triju primāro mainīgo parametru nozīmīga uzlabošanās: kopējo lēkmju biežuma procentuālo rādītāju maiņa 28 dienās uzturēšanas fāzes laikā attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem (-35,8% ar Inovelon pret -1,6% ar placebo, $p = 0,0006$), tonisko–atonisko krampju lēkmju skaits (-42,9% ar Inovelon pret 2,2% ar placebo, $p = 0,0002$) un lēkmju smaguma kategorijas vispārējais izvērtējums (*Global Evaluation*), ko veica vecāki/aizbildņi dubultaklās fāzes nobeigumā (ievērojami vai ļoti ievērojami uzlabojās 32,2% ar Inovelon pret 14,5% ar placebo, $p = 0,0041$).

Turklāt Inovelon (rufinamīda suspensiju iekšķīgai lietošanai) lietoja daudzcentru, atklātā pētījumā, kurā rufinamīda pievienošanu salīdzināja ar jebkuru citu pētnieka izvēlētu pretepilepsijas zāļu pievienošanu esošajam režīmam – no 1 līdz 3 pretepilepsijas zālēm – bērniem vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem ar neadekvāti kontrolētu *Lennox–Gastaut* sindromu. Šajā pētījumā 25 pacienti rufinamīdu saņēma kā papildterapiju 24 nedēļas devā līdz 45 mg/kg/dienā 2 dalītās devās. Kontroles grupā pavisam 12 pacienti saņēma jebkuras citas pretepilepsijas zāles pēc pētnieka ieskatiem. Pētījums galvenokārt bija paredzēts drošuma noteikšanai, tas nebija pienācīgi jaudīgs, lai pierādītu atšķirību attiecībā uz lēkmju efektivitātes mainīgajiem parametriem. Blakusparādību profils bija līdzīgs tam, kāds bija bērniem vecumā no 4 gadiem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Turklāt pētījumā pētīja ar rufinamīdu ārstēto pacientu kognitīvo attīstību, uzvedību un valodas attīstību salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma jebkuras citas pretepilepsijas zāles. Bērnu uzvedības pārbaudes veidlapā (*Child Behaviour Checklist, CBCL*) kopējā problēmu punktu skaita mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības izmaiņas pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas bija 53,75 jebkuru citu pretepilepsijas zāļu grupā un 56,35 rufinamīda grupā (MK vidējā atšķirība [95% TI] +2,60 [-10,5, 15,7]; $p = 0,6928$), atšķirība starp terapijas veidiem bija -2,776 (95% TI: -13,3, 7,8, $p = 0,5939$).

Populācijas farmakokinētiskā/farmakodinamiskā izpēte pierādīja, ka kopējo un tonisko–atonisko krampju biežums, lēkmju smaguma kategoriju vispārējā izvērtējuma uzlabošanās un iespēja mazināt lēkmju biežumu bija atkarīga no rufinamīda koncentrācijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 6 stundas pēc lietošanas. Rufinamīda koncentrācijas maksimums (C_{max}) un plazmas AUC pieaug neproporcionāli devām gan veselīgiem subjektiem, gan pacientiem tukšā dūšā un pēc ēšanas, iespējams, devu nosacītās absorbcijas dēļ. Pēc vienreizējas devas lietošanas uzturs paaugstina rufinamīda biopieejamību (AUC) par aptuveni 34% un plazmas koncentrācijas maksimumu par 56%.

Ir pierādīts, ka Inovelon suspensija iekšķīgai lietošanai un Inovelon apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas.

Izkliede

In vitro pētījumos tikai neliela rufinamīda frakcija (34%) saistījās ar cilvēka seruma proteīniem, no kuriem aptuveni 80% bija albumīns. Tas liecina par minimālu zāļu–zāļu mijiedarbības risku, ko radītu savienojumu aizstāšana saistīšanās vietās, līdztekus lietojot citas vielas. Notika vienmērīga rufinamīda sadale eritrocītos un plazmā.

Biotransformācija

Rufinamīda eliminācija notiek gandrīz tikai metabolisma ceļā. Galvenais metabolisma ceļš ir karboksilamīda grupas hidrolīze līdz farmakoloģiski neaktīvam skābes derivātam CGP 47292. Citohroma P450 iesaiste metabolismā ir ļoti neliela. Nav pilnīgi izslēgta neliela daudzuma glutaciona savienojumu veidošanās.

In vitro rufinamīds uzrādīja nelielu vai pavisam nenozīmīgu spēju darboties kā konkurējošs vai uz līdzīga mehānisma balstīts inhibitors šādiem P450 fermentiem cilvēka organismā: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 vai CYP4A9/11-2.

Eliminācija

Pusizvades periods no plazmas veselīgiem subjektiem un epilepsijas pacientiem ir aptuveni 6–10 stundas. Lietojot divas reizes dienā ar 12 stundu starplaikiem, rufinamīda uzkrāšanos nosaka tā beigu pussabrukšanas periods, kas liecina par to, ka rufinamīda farmakokinētika nav atkarīga no laika (t.i., no metabolisma autoindukcijas).

Radioaktīvo marķieru pētījumā ar trim veselīgiem brīvprātīgajiem primārā sastāvdaļa (rufinamīds) bija galvenais plazmas radioaktīvais komponents, uzrādot 80% no kopējās radioaktivitātes, un metabolīts CGP 47292 sastādīja tikai aptuveni 15%. Ar aktīvo vielu saistītās vielas tika izvadītas galvenokārt caur nierēm, sastādot līdz pat 84,7% no ievadītās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Rufinamīda biopieejamība atkarīga no devas. Palielinot devu, biopieejamība samazinās.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Dzimums

Lai novērtētu dzimuma ietekmi uz rufinamīda farmakokinētiku, tika veikta populācijas farmakokinētiskā izpēte. Izvērtējums liecina, ka dzimums neietekmē rufinamīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā mērā.

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas 400 mg rufinamīda devas farmakokinētika subjektiem ar hronisku un smagu nieru mazspēju nebija izmainīta, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Tomēr, pielietojot hemodialīzi pēc

rufinamīda lietošanas, tā koncentrācija plazmā bija pazemināta par aptuveni 30%, kas pierāda, ka šī varētu būt lietderīga procedūra pārdozēšanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.9. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, tāpēc Inovelon nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecāki cilvēki

Farmakokinētisks pētījums ar vecākiem veseliem brīvprātīgajiem neuzrādīja ievērojamu farmakokinētisko parametru atšķirību, salīdzinot ar gados jauniem pieaugušajiem.

Bērni (1–12 gadus veci)

Bērniem parasti ir zemāks rufinamīda klīrenss nekā pieaugušajiem, un šī atšķirība saistīta ar ķermeņa izmēriem: jo lielāka ķermeņa masa, jo lielāks rufinamīda klīrenss.

Nesena rufinamīda FK analīze šai grupai attiecībā uz datiem, kas apkopoti par 139 pacientiem (115 *Lennox–Gastaut* pacienti un 24 veseli cilvēki), tostarp 83 pediatrijas *Lennox–Gastaut* pacientiem (10 pacienti vecumā no 1 līdz < 2 gadiem, 14 pacienti vecumā no 2 līdz < 4 gadiem, 14 pacienti vecumā no 4 līdz < 8 gadiem, 21 pacients vecumā no 8 līdz < 12 gadiem un 24 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem), liecināja: ja rufinamīda devu nosaka atbilstoši mg/kg/dienā *Lennox–Gastaut* pacientiem vecumā no 1 līdz < 4 gadiem, panāk salīdzināmu iedarbību, kāda tā ir ≥ 4 gadus veciem *Lennox–Gastaut* pacientiem, kuriem efektivitāte ir pierādīta.

Pētījumi ar jaundzimušajiem vai zīdaiņiem un bērniem, kas ir jaunāki par 1 gadu, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta farmakoloģiskā drošuma pētījumi neatklāja īpašu kaitīgumu klīniski lietojamās devās.

Toksicitāte, ko novēroja suņiem, lietojot devas, kas atbilst cilvēkam ieteiktajām maksimālām devām, ietvēra aknu funkciju izmaiņas, tostarp, žults trombus, holestāzi un aknu fermentu rādītāju palielināšanos, kas, domājams, bija saistīta ar pastiprinātu žults sekrēciju šai sugai. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām un pērtiķiem iespējamu risku nepierādīja.

Reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumos novēroja kavētu augļa augšanu un samazinātu izdzīvošanas spēju, kā arī mātes toksicitātes izraisītu nedzīva mazuļa piedzimšanu. Tomēr ietekme uz pēcnācēju morfoloģiju un dzīves funkcijām, tostarp zināšanu apguvi un atmiņu, netika novērota. Rufinamīds nebija teratogēns pelēm, žurkām un trušiem.

Rufinamīda toksicitātes profils juveniliem dzīvniekiem bija līdzīgs pieaugušu dzīvnieku profilam. Samazinātu ķermeņa masas pieaugumu novēroja gan juvenilām, gan pieaugušām žurkām un suņiem. Vieglu toksicitāti aknās novēroja gan juveniliem, gan pieaugušiem dzīvniekiem, izmantojot mazākas vai līdzīgas kā pacientiem lietotās devas un iedarbības ilgumu. Visu atražu atgriezeniskums pierādījās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Rufinamīds neuzrādīja genotoksicitāti un kancerogēno potenciālu. Blakusparādība, kas nav novērota klīniskajos pētījumos, bet ir novērota dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgās devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu cilvēkiem, kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, bija kaulu smadzeņu mielofibroze. Labdabīgās kaulu neoplazmas (osteomas) un hiperostoze, ko novēroja pelēm, tika uzskatītas par pelēm specifiska vīrusa aktivizācijas rezultātu, rufinamīda oksidācijas metabolisma laikā atbrīvojoties fluorīda joniem.

Attiecībā uz imunotoksisko potenciālu, mazu aizkrūts dziedzeri un aizkrūts dziedera involūciju novēroja suņiem 13 nedēļu ilgā pētījumā ar nozīmīgu atbildes reakciju uz augstām devām suņu tēviņiem. 13 nedēļu ilgā pētījumā tika ziņots par izmaiņām kaulu smadzeņu un limfātiskajā sistēmā suņu mātītēm pie lielām devām, ar nelielu sastopamības biežumu. Žurkām samazināta kaulu smadzeņu celularitāte un aizkrūts dziedera atrofija tika novērota tikai kancerogenitātes pētījumā.

Vides riska novērtējums (VRN):

Vides riska izvērtēšanas pētījumos secināts, ka rufinamīds ir noturīgs vidē (skatīt 6.6 apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kukurūzas ciete
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromeloze
Magnija stearāts
Nātrija laurilsulfāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Makrogols (8000)
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri, iepakojumi pa 10, 30, 50, 60 un 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Šīs zāles var radīt potenciālu apdraudējumu videi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vācija
e-pasts: medinfo_de@eisai.net

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inovelon 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml iekšķīgi lietojamās suspensijas satur 40 mg rufinamīda (*rufinamidum*).

Viena 460 ml pudele satur 18 400 mg rufinamīda.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

viens ml iekšķīgi lietojamās suspensijas satur:

1,2 mg metilparahidroksibenzoāta (E218),

0,3 mg propilparahidroksibenzoāta (E216),

250 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai.

Balta, mazliet viskoza suspensija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inovelon indicēts kā papildterapija ar *Lennox–Gastaut* sindromu saistītu lēkmju ārstēšanai pacientiem no 1 gada vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ieteikums ārstēšanai ar rufinamīdu jāsaņem no ārsta, kas specializējies pediatrijā vai neiroloģijā, ar pieredzi epilepsijas ārstēšanā.

Inovelon suspensiju iekšķīgai lietošanai un Inovelon apvalkotās tabletes var savstarpēji aizvietot, devām jābūt līdzvērtīgām. Pārejas laikā no vienas zāļu formas uz otru pacienti ir jāuzrauga.

Devas

Lietošana bērniem no 1 gada vecuma līdz nepilniem 4 gadiem

Pacienti, kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāuzsāk ar devu 10 mg/kg/dienā (0,25 ml/kg/dienā), ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg/kg/dienā (0,25 ml/kg/dienā) katru trešo dienu līdz mērķa devai 45 mg/kg/dienā (1,125 ml/kg/dienā), ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Šajā pacientu grupā ieteicamā maksimālā deva ir 45 mg/kg/dienā (1,125 ml/kg/dienā).

Pacienti, kuri saņem valproātu

Tā kā valproāts ievērojami samazina rufinamīda klirensu, pacientiem, kuri vienlaikus saņem valproātu, ir ieteicama mazāka maksimālā Inovelon deva. Ārstēšana jāuzsāk ar devu 10 mg/kg/dienā (0,25 ml/kg/dienā), ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Atkarībā

no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg/kg/dienā (0,25 ml/kg/dienā) katru trešo dienu līdz mērķa devai 30 mg/kg/dienā (0,75 ml/kg/dienā), ko sadala divās vienādās daļās un lieto ar apmēram 12 stundu starplaiku. Šajā pacientu grupā ieteicamā maksimālā deva ir 30 mg/kg/dienā (0,75 ml/kg/dienā).

Ja ieteicamā aprēķinātā Inovelon deva nav iegūstama, jādod deva, kas atbilst tuvākajiem 0,5 ml rufinamīda.

Lietošana 4 gadus veciem vai vecākiem bērniem, kuru svars ir zem 30 kg

Pacienti, kuru svars ir zem 30 kg un kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāsāk ar 200 mg dienas devu (5 ml suspensijas, ko dod divās 2,5 ml lielās devās – vienu no rīta un vienu vakarā). Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt par 200 mg/dienā ne biežāk kā katru trešo dienu līdz ieteicamajai maksimālai devai 1000 mg/dienā (25 ml/dienā).

Devas līdz 3600 mg/dienā (90 ml/dienā) iedarbība ir pētīta ierobežotam pacientu skaitam.

Pacienti, kuru svars ir zem 30 kg un kuri saņem arī valproātu

Tā kā valproāts ievērojami samazina rufinamīda klīrensu, pacientiem, kuru svars ir zem 30 kg un kuri saņem arī valproātu, ieteicama mazāka maksimālā Inovelon deva. Ārstēšana jāsāk ar 200 mg dienas devu. Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības pēc vismaz 2 dienām devu var palielināt par 200 mg/dienā līdz ieteicamajam maksimālajam daudzumam 600 mg/dienā (15 ml/dienā).

Lietošana pieaugušajiem, pusaudžiem un 4 gadus veciem vai vecākiem bērniem, kuru svars ir 30 kg un vairāk

Pacienti, kuru svars ir virs 30 kg un kuri nesaņem valproātu

Ārstēšana jāsāk ar 400 mg dienas devu (10 ml suspensijas, ko dod divās 5 ml lielās devās). Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt par 400 mg/dienā ne biežāk kā katru otro dienu līdz ieteicamajai maksimālajai devai, kas norādīta tabulā.

Svara diapazons	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Ieteicamā maksimālā deva	1800 mg/dienā vai 45 ml/dienā	2400 mg/dienā vai 60 ml/dienā	3200 mg/dienā vai 80 ml/dienā

Devu līdz 4000 mg/dienā (100 ml/dienā) 30–50 kg svara diapazonā un 4800 mg/dienā (120 ml/dienā) svara diapazonā virs 50 kg iedarbība ir pētīta ierobežotam pacientu skaitam.

Pacienti, kuru svars ir virs 30 kg un kuri saņem arī valproātu

Ārstēšana jāsāk ar 400 mg dienas devu (10 ml suspensijas, ko dod divās 5 ml lielās devās). Atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt par 400 mg/dienā ne biežāk kā katru otro dienu līdz ieteicamajai maksimālajai devai, kas norādīta tabulā.

Svara diapazons	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Ieteicamā maksimālā deva	1200 mg/dienā vai 30 ml/dienā	1600 mg/dienā vai 40 ml/dienā	2200 mg/dienā vai 55 ml/dienā

Vecāki cilvēki

Informācija par rufinamīda lietošanu vecākiem cilvēkiem ir ierobežota. Tā kā rufinamīda farmakokinētika vecākiem cilvēkiem nemainās (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, devu korekcija nav nepieciešama.

Nieru funkciju traucējumi

Pētījums ar pacientiem, kuriem ir smagi nieru funkciju traucējumi, liecināja, ka devu korekcijas šiem pacientiem nav nepieciešamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu funkciju traucējumi

Lietošana pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav pētīta. Piesardzība un rūpīga devu titrēšana ieteicama, ārstējot pacientus ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu funkciju traucējumiem. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem nav ieteicama.

Rufinamīda lietošanas pārtraukšana

Kad ārstēšana ar rufinamīdu jāpārtrauc, tas jā dara pakāpeniski. Klīniskajos pētījumos lietošanas pārtraukšana tika veikta, mazinot rufinamīda devu ik pēc divām dienām par aptuveni 25% (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gadījumā, ja ir izlaista viena vai vairākas devas, nepieciešams individuāls klīniskā stāvokļa izvērtējums.

Nekontrolēti atklāta tipa pētījumi parāda ilgstošu noturīgu iedarbību, kaut arī kontrolēti pētījumi nav veikti ilgāk par trīs mēnešiem.

Pediatriskā populācija

Rufinamīda drošums un efektivitāte, lietojot jaundzimušajiem vai zīdaiņiem un bērniem, kas ir jaunāki par 1 gadu, nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Rufinamīds paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Suspensija jālieto divas reizes dienā, no rīta un vakarā, sadalot devu divās vienādās daļās.

Inovelon ieteicams lietot kopā ar ēdienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pirms katras lietošanas reizes iekšķīgi lietojamās suspensijas pudele kārtīgi jāsakrata. Plašāku informāciju skatiet 6.6. apakšpunktā.

Inovelon iekšķīgi lietojamās suspensijas parakstīto devu var ievadīt, izmantojot enterālās barošanas zondi. Lai ievadītu zāles, ievērojiet ražotāja norādījumus attiecībā uz barošanas zondi. Lai nodrošinātu atbilstošu devu, pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas ievades enterālās barošanas zonde vismaz vienu reizi ir jāizskalo, izmantojot 1 ml ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, triazola atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Status epilepticus

Ārstēšanas ar rufinamīdu laikā klīniskajos pētījumos tika novēroti *status epilepticus* gadījumi, taču šādi stāvokļi netika novēroti, lietojot placebo. Tā rezultātā rufinamīda lietošana tika pārtraukta 20% gadījumu. Ja pacientam tiek novēroti jauni lēkmju veidi un/vai palielinās *status epilepticus* gadījumu biežums, kas atšķiras no pacienta parastā stāvokļa, jāizvērtē rufinamīda terapijas ieguvuma un riska attiecība.

Rufinamīda lietošanas pārtraukšana

Rufinamīds jāatceļ pakāpeniski, lai samazinātu lēkmju iespējamību, pārtraucot zāļu lietošanu. Klīnisko pētījumu laikā atcelšana notika pakāpeniski, mazinot devu par 25% ik pēc divām dienām. Nav

pietiekamu datu par līdztekus lietotu pretepilepsijas līdzekļu lietošanas pārtraukšanu, ja lēmumu kontrole sasniegta, pievienojot ārstēšanā rufinamīdu.

Centrālās nervu sistēmas reakcijas

Rufinamīda lietošana saistīta ar reiboni, miegainību, ataksiju un gaitas traucējumiem, kas var palielināt nejaūšu kritienu risku šajā populācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem un aprūpētājiem jāievēro piesardzība, līdz viņi iepazīstas ar šī līdzekļa potenciālo iedarbību.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Rufinamīda terapijas laikā tika novērots pretepilepsijas zāļu hipersensitivitātes sindroms, arī DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) un Stīvensa–Džonsona sindroms. Šī traucējuma pazīmes un simptomi bija dažādi, tomēr parasti, lai gan ne tikai, pacientiem novēroja drudzi un izsitumus, kas bija saistīti ar novirzēm dažādās orgānu sistēmās. Citas izpausmes ietvēra limfadenopātiju, aknu funkcionālo testu patoloģiskas izmaiņas un hematūriju. Tā kā šis traucējums izpaužas dažādi, var parādīties iepriekš neminētas, ar citām orgānu sistēmām saistītas pazīmes un simptomi. Pretepilepsijas zāļu hipersensitivitātes sindroms tika atklāts, uzsākot ārstēšanu ar rufinamīdu pediatrijas pacientu populācijā. Ja pastāv aizdomas par šādu reakciju, rufinamīda terapija jāpārtrauc un jāuzsāk alternatīva ārstēšana. Visi pacienti, kuriem rufinamīda lietošanas laikā parādās izsitumi, rūpīgi jāuzrauga.

QT saīsināšanās

Rūpīgā QT pētījumā rufinamīds radīja QTc intervāla saīsināšanos proporcionāli koncentrācijai. Kaut arī šis atrades pamatmehānisms un nozīme attiecībā uz lietošanas drošumu nav zināmi, ārstiem jāveic klīniskais vērtējums, izrakstot rufinamīdu pacientiem, kuriem ir risks attiecībā uz QTc intervāla turpmāku saīsināšanos (piemēram, ar iedzimtu īsa QT sindromu vai pacientiem ar šādu sindromu viņu ģimenes vēsturē).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Lietojot Inovelon, sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ārstiem jāmēģina nodrošināt piemērotu kontracepcijas metožu pielietošanu un no klīniskā viedokļa jāizvērtē, vai perorāli lietojamie kontraceptīvi un to sastāvā ietilpstošo vielu devas atbilst konkrētā pacienta klīniskajam stāvoklim (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Parahidroksibenzoāts

Inovelon suspensija iekšķīgai lietošanai satur parahidroksibenzoātus, kas var izraisīt alerģisku reakciju (iespējams, aizkavētu).

Sorbīts

Inovelon suspensija iekšķīgai lietošanai satur arī sorbītu, tāpēc to nedrīkst lietot pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Suicidālas domas

Ir ziņots par suicidālām domām un uzvedību pacientiem, kuri tika ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem vairāku indikāciju dēļ. Pretepilepsijas līdzekļu nejausinātu, placebo kontrolētu pētījumu metaanalīze arī parādīja nelielu paaugstinātu suicidālu domu un uzvedības risku. Šī riska mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz paaugstinātu risku, lietojot Inovelon.

Tādēļ jāvēro, vai pacientiem nerodas suicidālas domas un uzvedība, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jāinformē par to, ka jāvēršas pie ārsta, ja rodas suicidālas domas vai uzvedība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā citu zāļu ietekme uz rufinamīdu

Citi pretepilepsijas līdzekļi

Rufinamīda koncentrāciju klīniski būtiski nemaina līdztekus lietotas zināmas enzīmus inducējošas pretepilepsijas zāles.

Pacientiem, kuru ārstēšanā ar Inovelon līdztekus nozīmēta valproāta lietošana, var ievērojami pieaugt rufinamīda plazmas koncentrācija. Tāpēc pacientiem, kuriem ir uzsākta valproāta terapija, jāsamazina Inovelon devas lielums (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pievienojot vai atceļot šīs zāles, vai arī pielāgojot to devu rufinamīda terapijas laikā, var būt nepieciešama rufinamīda devas korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav novērotas ievērojamas rufinamīda koncentrācijas izmaiņas pēc līdztekus lietošanas ar lamotrigīnu, topiramātu vai benzodiazepīniem.

Iespējamā rufinamīda ietekme uz citām zālēm

Citi pretepilepsijas līdzekļi

Epilepsijas pacientiem rufinamīda farmakokinētiskā mijiedarbība ar citām pretepilepsijas zālēm tika izvērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētisko modelēšanu. Šķiet, ka rufinamīdam nav klīniski būtiskas ietekmes uz karbamazepīna, lamotrigīna, fenobarbitāla, topiramāta, fenitoīna vai valproāta līdzsvara stāvokļa koncentrāciju.

Perorālie kontraceptīvi

800 mg rufinamīda lietošana divas reizes dienā 14 dienas kopā ar kombinētu perorālo kontraceptīvu (35 µg etinilestradiolu un 1 mg noretindronu) samazināja etinilestradiola AUC₀₋₂₄ vidēji par 22%, bet noretindrona AUC₀₋₂₄ – par 14%. Pētījumi ar citiem iekšķīgi lietojamiem vai implanta kontraceptīviem nav veikti. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras lieto hormonālos kontraceptīvus, ieteicams papildus izmantot drošu un efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Citohroma P450 fermenti

Rufinamīds tiek metabolizēts hidrolīzes ceļā, un citohroma P450 fermenti rufinamīda metabolismā būtiski nepiedalās. Turklāt, rufinamīds nenomāc citohroma P450 fermentu aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc klīniski būtiska mijiedarbība, kas varētu būt saistīta ar citohroma P450 sistēmu nomākumu rufinamīda ietekmē, ir maz ticama. Ir pierādīts, ka rufinamīds stimulē citohroma P450 fermentu CYP3A4, un tāpēc tas var samazināt to vielu, kuras metabolizē šis ferments, koncentrāciju plazmā. Iedarbība bija vidēja līdz ļoti spēcīga. Vidējā CYP3A4 aktivitāte, ko noteica pēc triazolāma klīrensa, pēc 11 dienu ārstēšanas ar rufinamīda devu 400 mg divas reizes dienā pieauga par 55%. Triazolāma iedarbība samazinājās par 36%. Lielākas rufinamīda devas var izraisīt spēcīgāku iedarbību. Nav izslēgts, ka rufinamīds var arī samazināt to vielu iedarbību, kuras metabolizē citi fermenti, vai kuras transportē tādi transporta proteīni kā P-glikoproteīns.

Ieteicams pacientus, kurus ārstē ar vielām, kuras metabolizē CYP3A4 enzīma sistēma, rūpīgi uzraudzīt divas nedēļas no ārstēšanas sākuma vai pēc ārstēšanas ar rufinamīdu kursa beigām, vai arī pēc jebkuras izteiktas izmaiņas devā. Var būt nepieciešama līdztekus ievadāmo zāļu devas pielāgošana. Šie ieteikumi jāņem vērā arī tad, ja rufinamīdu lieto kopā ar vielām, kurām ir šaurs “terapeitiskais logs”, piemēram, varfarīnu un digoksīnu.

Īpašs mijiedarbības pētījums ar veselīgiem subjektiem pierādīja, ka rufinamīda deva 400 mg divas reizes dienā neietekmē olanzapīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku.

Nav pieejami dati par rufinamīda mijiedarbību ar alkoholu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Ar epilepsiju un pretepilepsijas preparātiem saistītais vispārējais risks

Ir pierādīts, ka sievietes, kuras slimo ar epilepsiju, pēcnācējiem iedzimtu anomāliju sastopamība ir divas līdz trīs reizes lielāka nekā aptuveni 3%, kas attiecas uz vispārējo populāciju. Ārstētā populācijā iedzimtu anomāliju pieaugums tika novērots, lietojot līdztekus vairākus preparātus (politerapijas laikā), tomēr nav noskaidrots, cik lielā mērā tas atkarīgs no ārstēšanas un/vai slimības.

Bez tam, efektīvu pretepilepsijas terapiju nedrīkst pēkšņi pārtraukt, jo slimības saasināšanās ir kaitīga gan mātei, gan auglim. Ārstēšana ar pretepilepsijas zālēm grūtniecības laikā rūpīgi jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

Ar rufinamīdu saistītais risks

Pētījumi ar dzīvniekiem nepierādīja teratogēnu ietekmi, taču novēroja mātes toksicitātes izraisītu fetotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Klīniskie dati par rufinamīda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Ņemot vērā iepriekš minētos datus, rufinamīdu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, ja vien nav absolūtas nepieciešamības.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto kontracepcijas līdzekļi rufinamīda terapijas laikā. Ārstiem jāmēģina pārliecināties par to, vai tiek lietoti atbilstoši kontracepcijas līdzekļi, kā arī klīniski jāizvērtē, vai iekšķīgi lietojamie kontraceptīvi un iekšķīgi lietojamo kontraceptīvu sastāvdaļu devas ir adekvātas atsevišķu pacientu klīniskajā situācijā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ja sieviete reproduktīvā vecumā plāno grūtniecību, rūpīgi jāapsver šo zāļu nepārtraukta lietošana. Grūtniecības laikā efektīvu pretepilepsijas zāļu lietošanas pārtraukšana var būt kaitīga gan mātei, gan auglim, ja tās rezultāts ir slimības saasināšanās.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai rufinamīds izdalās mātes pienā. Ņemot vērā potenciāli kaitīgo ietekmi uz ar krūti barotu zīdaini, mātei ārstējoties ar rufinamīdu, no barošanas ar krūti vajadzētu izvairīties.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par rufinamīda terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Inovelon var izraisīt reiboni, miegainību un neskaidru redzi. Atkarībā no individuālās jutības rufinamīds var nedaudz vai nozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka uzmanīties, veicot darbības, kas prasa augstu vērtīguma pakāpi, piemēram, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma pamatdatu kopsavilkums

Klīniskās attīstības programmā tika iekļauti vairāk nekā 1 900 pacienti ar dažāda veida epilepsiju, kuri ārstēti ar rufinamīdu. Kopumā visbiežākās blakusparādības bija galvassāpes, reibonis, nogurums un miegainība. Blakusparādības, kuras novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo terapiju, pacientiem ar *Lennox–Gastaut* sindromu bija miegainība un vemšana. Blakusparādību izpausmes pakāpe bija viegla līdz vidēji smaga. Blakusparādību dēļ pacientiem ar *Lennox–Gastaut* sindromu ārstēšana bija atcelta –

8,2% tiem, kuri saņēma rufinamīdu, un 0% tiem, kas saņēma placebo. Visbiežākās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika atcelta pacientu grupā, kuri saņēma rufinamīda terapiju, bija izsitumi un vemšana.

Blakusparādību saraksts tabulā

Blakusparādības, ko novēroja dubultnepārredzamos pētījumos par *Lennox–Gastaut* sindromu vai ar rufinamīdu ārstētā populācijā un kas sastopamas biežāk, salīdzinot ar placebo, uzskaitītas tabulā, izmantojot MedDRA terminoloģiju un norādot orgānu sistēmu grupu un sastopamības biežumu.

Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas		Pneimonija Gripa Nazofaringīts Ausu infekcija Sinusīts Rinīts		
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitāte*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Anoreksija Ēšanas traucējumi Samazināta apetīte		
Psihiskie traucējumi		Trauksme Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība* Galvassāpes Reibonis*	<i>Status epilepticus</i> * Krampji Koordinācijas traucējumi* Nistagms Psihomotorā hiperaktivitāte Tremors		
Acu bojājumi		Diplopija Neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi		Vertigo		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Deguna asiņošana		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Sāpes vēdera augšdaļā Aizcietējums Dispepsija Caureja		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts aknu fermentu līmenis	
Ādas un zemādas		Izsitumi*		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
audu bojājumi		<i>Acne</i>		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes mugurā		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Oligomenoreja		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Gaitas traucējumi*		
Izmeklējumi		Svara zudums		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Galvas traumas Kontūzija		

* Mijņorādi skatīt 4.4. apakšpunktā.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pediātriskā populācija (vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem)

Daudzcentru, atklātā pētījumā, kurā rufinamīda pievienošanu salīdzināja ar jebkuru citu pētnieka izvēlētu pretepilepsijas zāļu pievienošanu esošajam režīmam – no 1 līdz 3 pretepilepsijas zālēm – bērniem vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem ar neadekvāti kontrolētu *Lennox–Gastaut* sindromu, 25 pacienti, no kuriem 10 bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem, rufinamīdu saņēma kā papildterapiju 24 nedēļas devā līdz 45 mg/kg/dienā 2 dalītās devās. Visbiežāk ziņotās terapijas izraisītās blakusparādības rufinamīda terapijas grupā (radās $\geq 10\%$ pacientu) bija augšējo elpceļu infekcijas un vemšana (katra 28,0%), plaušu karsonis un miegainība (katra 20,0%), sinusīts, vidusauss iekaisums, caureja, klepus un drudzis (katra 16,0%), bronhīts, aizcietējums, aizlikts deguns, izsitumi, uzbudināmība un samazināta ēstgriba (katra 12,0%). Šo blakusparādību sastopamības biežums, veids un smaguma pakāpe bija līdzīga tai, kāda bija bērniem vecumā no 4 gadiem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Vecuma raksturojums pacientiem vecumā līdz nepilniem 4 gadiem ierobežotajā drošuma datubāzē netika noteikts, jo pētījumā piedalījās neliels skaits pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc akūtas pārdozēšanas kuņģi var iztukšot vai nu skalojot, vai arī izraisot vemšanu. Specifiska antidota pret rufinamīdu nav. Jāpiemēro uzturoša terapija, iespējams, hemodialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Daudzkārtējas devas 7200 mg/dienā neizraisīja nozīmīgas pazīmes vai simptomus.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, karboksamīda atvasinājumi; ATĶ kods: N03AF03.

Darbības mehānisms

Rufinamīds ietekmē nātrija kanālu aktivitāti, pagarinot to neaktīvā stāvokļa laiku. Rufinamīds ir aktīvs dažos epilepsijas modeļos ar dzīvniekiem.

Klīniskā pieredze

Inovelon (rufinamīda tabletes) tika lietots dubultnepārredzama, placebo kontrolēta pētījuma laikā, 84 dienas devās līdz 45 mg/kg/dienā 139 pacientiem ar neadekvāti kontrolētām lēkmēm, kas saistītas ar *Lennox–Gastaut* sindromu (ieskaitot gan atipiskas absansu lēkmes, gan krišanas lēkmes). Vīriešu un sieviešu dzimuma pacienti (vecumā no 4 līdz 30 gadiem) atbilda daļībai pētījumā, ja viņiem agrāk bijušas daudzu veidu lēkmes, kuru starpā bija jābūt atipiskām absansu lēkmēm un krišanas lēkmēm (t. i., toniskām–atoniskām krampju lēkmēm vai astatiskām lēkmēm); līdztekus saņēma no 1 līdz 3 fiksētas devas pretepilepsijas zāles; vismaz 90 lēkmes mēnesī pirms 28 dienu sākotnējā perioda; EEG 6 mēnešos pirms iesaistīšanās pētījumā uzrāda lēnu aktivitātes asu viļņu un viļņu kompleksu (2,5 Hz) diagrammu; ķermeņa masa vismaz 18 kg; DT skenējumā vai MRA izmeklējumā apstiprināts, ka nav progresējoša bojājuma. Visas lēkmes klasificēja saskaņā ar Starptautiskās pretepilepsijas līgas (*International League Against Epilepsy*) lēkmju pārstrādāto klasifikāciju. Tā kā aprūpētājiem ir grūti precīzi atšķirt toniskas un atoniskas lēkmes, starptautiska speciālistu – bērnu neirologu – grupa vienojās šos lēkmju veidus klasificēt un nosaukt par toniskām–atoniskām lēkmēm jeb “krišanas lēkmēm”. Krišanas lēkmes kā tādas izmantoja kā vienu no primārajiem mērķa kritērijiem. Tika novērota visu trīs primāro mainīgo parametru nozīmīga uzlabošanās: kopējo lēkmju biežuma procentuālo rādītāju maiņa 28 dienās uzturēšanas fāzes laikā attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem (-35,8% Inovelon grupā pret -1,6% placebo grupā, $p = 0,0006$), tonisko–atonisko krampju lēkmju skaits (-42,9% Inovelon grupā pret 2,2% placebo grupā, $p = 0,0002$) un lēkmju smaguma kategorijas vispārējais izvērtējums (*Global Evaluation*), ko veica vecāki/aizbildņi dubultnepārredzamās fāzes nobeigumā (ievērojami vai ļoti ievērojami uzlabojās 32,2% Inovelon grupā pret 14,5% placebo grupā, $p = 0,0041$).

Turklāt Inovelon (rufinamīda suspensiju iekšķīgai lietošanai) lietoja daudzcentru, atklātā pētījumā, kurā rufinamīda pievienošanu salīdzināja ar jebkuru citu pētnieka izvēlētu pretepilepsijas zāļu pievienošanu esošajam režīmam – no 1 līdz 3 pretepilepsijas zālēm – bērniem vecumā no 1 gada līdz nepilniem 4 gadiem ar neadekvāti kontrolētu *Lennox–Gastaut* sindromu. Šajā pētījumā 25 pacienti rufinamīdu saņēma kā papildterapiju 24 nedēļas devā līdz 45 mg/kg/dienā 2 dalītās devās. Kontroles grupā pavisam 12 pacienti saņēma jebkuras citas pretepilepsijas zāles pēc pētnieka ieskatiem. Pētījums galvenokārt bija paredzēts drošuma noteikšanai, tas nebija pienācīgi jaudīgs, lai pierādītu atšķirību attiecībā uz lēkmju efektivitātes mainīgajiem parametriem. Blakusparādību profils bija līdzīgs tam, kāds bija bērniem vecumā no 4 gadiem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Turklāt pētījumā pētīja ar rufinamīdu ārstēto pacientu kognitīvo attīstību, uzvedību un valodas attīstību salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma jebkuras citas pretepilepsijas zāles. Bērnu uzvedības pārbaudes veidlapā (*Child Behaviour Checklist, CBCL*) kopējā problēmu punktu skaita mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības izmaiņas pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas bija 53,75 jebkuru citu pretepilepsijas zāļu grupā un 56,35 rufinamīda grupā (MK vidējā atšķirība [95% TI] +2,60 [-10,5, 15,7]; $p = 0,6928$), atšķirība starp terapijas veidiem bija -2,776 (95% TI: -13,3, 7,8, $p = 0,5939$).

Populācijas farmakokinētiskā/farmakodinamiskā izpēte pierādīja: kopējo un tonisko–atonisko krampju biežums, lēkmju smaguma kategoriju vispārējā izvērtējuma uzlabošanās un iespēja mazināt lēkmju biežumu bija atkarīga no rufinamīda koncentrācijas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 6 stundas pēc lietošanas. Rufinamīda koncentrācijas maksimums (C_{max}) un plazmas AUC pieaug neproporcionāli devām gan veselīgiem subjektiem, gan pacientiem tukšā dūšā un pēc ēšanas, iespējams, devu nosacītas absorbcijas dēļ. Pēc vienreizējas devas lietošanas uzturs paaugstina rufinamīda biopieejamību (AUC) par aptuveni 34% un koncentrācijas maksimumu plazmā par 56%.

Ir pierādīts, ka Inovelon suspensija iekšķīgai lietošanai un Inovelon apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas.

Izkliede

In vitro pētījumos tikai neliela rufinamīda frakcija (34%) saistījās ar cilvēka seruma proteīniem, no kuriem aptuveni 80% bija albumīns. Tas liecina par minimālu zāļu–zāļu mijiedarbības risku, ko radītu savienojumu aizstāšana saistīšanās vietās, līdztekus lietojot citas vielas. Notika vienmērīga rufinamīda sadale eritrocītos un plazmā.

Biotransformācija

Rufinamīda eliminācija notiek gandrīz tikai metabolisma ceļā. Galvenais metabolisma ceļš ir karboksilamīda grupas hidrolīze līdz farmakoloģiski neaktīvam skābes derivātam CGP 47292. Citohroma P450 iesaiste metabolismā ir ļoti neliela. Nav pilnīgi izslēgta neliela daudzuma glutaciona savienojumu veidošanās.

In vitro rufinamīds uzrādīja nelielu vai pavisam nenozīmīgu spēju darboties kā konkurējošs vai līdzīgā mehānismā balstīts inhibitors šādiem P450 fermentiem cilvēka organismā: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 vai CYP4A9/11-2.

Eliminācija

Pusizvades periods no plazmas veselīgiem subjektiem un epilepsijas pacientiem ir aptuveni 6–10 stundas. Lietojot divas reizes dienā ar 12 stundu starplaikiem, rufinamīda uzkrāšanos nosaka tā beigu pussabrukšanas periods, kas liecina par to, ka rufinamīda farmakokinētika nav atkarīga no laika (t.i., no metabolisma autoindukcijas).

Radioaktīvo marķieru pētījumā ar trim veselīgiem brīvprātīgajiem primārais savienojums (rufinamīds) bija galvenais radioaktīvais komponents plazmā, uzrādot apmēram 80% no kopējās radioaktivitātes, un metabolīta CGP 47292 radioaktivitāte bija tikai aptuveni 15%. Ar aktīvo vielu saistītās vielas tika izvadītas galvenokārt caur nierēm – līdz pat 84,7% no ievadītās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Rufinamīda biopieejamība ir atkarīga no devas. Palielinot devu, biopieejamība samazinās.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Dzimums

Lai novērtētu dzimuma ietekmi uz rufinamīda farmakokinētiku, tika veikta populācijas farmakokinētiskā izpēte. Izvērtējums liecina, ka rufinamīda farmakokinētika klīniski nozīmīgā mērā dzimums neietekmē.

Nieru darbības traucējumi

Vienreizējas 400 mg rufinamīda devas farmakokinētika subjektiem ar hronisku un smagu nieru mazspēju nebija izmainīta, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Tomēr, pielietojot hemodialīzi pēc

rufinamīda lietošanas, tā koncentrācija plazmā bija pazemināta par aptuveni 30%, kas pierāda, ka šī varētu būt lietderīga procedūra pārdozēšanas gadījumā (skatīt 4.2. un 4.9. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, tāpēc Inovelon nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecāki cilvēki

Farmakokinētisks pētījums ar vecākiem veseliem brīvprātīgajiem neuzrādīja ievērojamu farmakokinētisko parametru atšķirību, salīdzinot ar gados jaunākiem pieaugušajiem.

Bērni (1–12 gadus veci)

Bērniem parasti ir zemāks rufinamīda klīrenss nekā pieaugušajiem, un šī atšķirība ir saistīta ar ķermeņa masu: jo lielāka ķermeņa masa, jo lielāks rufinamīda klīrenss.

Nesena rufinamīda FK analīze šai grupai attiecībā uz datiem, kas apkopoti par 139 pacientiem (115 *Lennox–Gastaut* pacienti un 24 veseli cilvēki), tostarp 83 pediatrijas *Lennox–Gastaut* pacientiem (10 pacienti vecumā no 1 līdz < 2 gadiem, 14 pacienti vecumā no 2 līdz < 4 gadiem, 14 pacienti vecumā no 4 līdz < 8 gadiem, 21 pacients vecumā no 8 līdz < 12 gadiem un 24 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem), liecināja: ja rufinamīda devu nosaka atbilstoši mg/kg/dienā *Lennox–Gastaut* pacientiem vecumā no 1 līdz < 4 gadiem, panāk salīdzināmu iedarbību, kāda tā ir ≥ 4 gadus veciem *Lennox–Gastaut* pacientiem, kuriem efektivitāte ir pierādīta.

Pētījumi ar jaundzimušajiem vai zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta farmakoloģiskā drošuma pētījumi neatklāja īpašu kaitīgumu klīniski lietojamās devās.

Toksicitāte, ko novēroja suņiem, lietojot devas, kas atbilst cilvēkam ieteiktajām maksimālajām devām: izmaiņas aknu funkciju rādītājos, tostarp žults trombi, holestāze un aknu fermentu palielināšanās, kas, domājams, bija saistīta ar pastiprinātu žults sekrēciju šai sugai. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi ar žurkām un pērtiķiem iespējamo risku nepierādīja.

Reproduktivitātes un attīstības toksicitātes pētījumos novēroja kavētu augļa augšanu un samazinātu izdzīvošanas spēju, kā arī mātes toksicitātes izraisītu nedzīva mazuļa piedzimšanu. Tomēr ietekme uz pēcnācēju morfoloģiju un dzīves funkcijām, tostarp zināšanu apguvi un atmiņu, netika novērota. Rufinamīds nebija teratogēns pelēm, žurkām un trušiem.

Rufinamīda toksicitātes profils juveniliem dzīvniekiem bija līdzīgs pieaugušu dzīvnieku profilam. Samazinātu ķermeņa masas pieaugumu novēroja gan juvenilām, gan pieaugušām žurkām un suņiem. Vieglu toksicitāti aknās novēroja gan juveniliem, gan pieaugušiem dzīvniekiem, izmantojot mazākas vai līdzīgas kā pacientiem lietotās devas un iedarbības ilgumu. Visu atražu atgriezeniskums pierādījās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Rufinamīds neuzrādīja genotoksicitāti un kancerogēno potenciālu. Blakusparādība, kas nav novērota klīniskajos pētījumos, bet ir novērota dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgās devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu cilvēkiem, kancerogenitātes pētījumā ar pelēm, bija kaulu smadzeņu mielofibroze. Labdabīgās kaulu neoplazmas (osteomas) un hiperostoze, ko novēroja pelēm, tika uzskatītas par pelēm specifiska vīrusa aktivācijas rezultātu, rufinamīda oksidācijas metabolisma laikā atbrīvojoties fluorīda joniem.

Attiecībā uz imūntoksisko potenciālu – mazu aizkrūts dziedzeri un aizkrūts dziedera involūciju novēroja suņiem 13 nedēļu ilgā pētījumā ar nozīmīgu atbildes reakciju uz lielām devām suņu tēviņiem. 13 nedēļu ilgajā pētījumā tika ziņots par izmaiņām kaulu smadzeņu un limfātiskajā sistēmā suņu mātītēm lielu devu gadījumā, ar nelielu sastopamības biežumu. Žurkām samazināta kaulu smadzeņu celularitāte un aizkrūts dziedera atrofija tika novērota tikai kancerogenitātes pētījumā.

Vides riska novērtējums (VRN):

Vides riska izvērtēšanas pētījumos secināts, ka rufinamīds ir noturīgs vidē (skatīt 6.6 apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Karmelozes nātrija sāls (E466)

Hidroksietilceluloze

Bezūdens citronskābe (E330)

Simetikona emulsija (30%), kas satur benzoscābi, ciklotetrasiloksānu, dimetikonu, glikola stearātu un glicerila distearātu, metilcelulozi, PEG-40 stearātu (polietilēnglikola stearātu), polisorbātu 65, silīcija gelu, sorbīnskābi, sērskābi un ūdeni

Poloksamērs 188

Metilparahidroksibenzoāts (E218)

Propilparahidroksibenzoāts (E216)

Propilēna glikols (E1520)

Kālija sorbāts (E202)

Sorbīts (E420), šķidr (kristālus neveidojošs)

Apelsīnu garšviela

Ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atvēršanas: 90 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Orientēta polietilēntereftalāta (o-PET) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu; katrā pudelē ir 460 ml suspensijas, pudele ievietota ārējā iepakojuma kastītē.

Katrā kastītē ir viena pudele, divas identiskas graduētas šļircēs perorālās devas dozēšanai un pudelē iespējams adapteris (*press-in-bottle adapter – PIBA*). Šļircēm perorālās devas dozēšanai ir iedaļas ik pa 0,5 ml.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana: pudelē iespējamais adapteris (*PIBA*), kas ir komplektā zāļu kastītē, pirms lietošanas cieši jāievieto pudeles kaklā, kur tam jāpaliek visu pudeles lietošanas laiku. Dozēšanas šļirce jāievieto *PIBA* un deva jāizsūc no apgāztas pudeles. Vāciņš pēc katras lietošanas reizes jāuzliek atpakaļ. Vāciņš nevainojami der arī tad, kad ir ievietots *PIBA*.

Nazogastrālā zonde (NZ): polivinilhlorīda (PVH) zonde, kuras garums nepārsniedz 40 cm un diametrs nepārsniedz 5 Fr. Lai nodrošinātu atbilstošu devu, pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas ievades enterālās barošanas zonde vismaz vienu reizi ir jāizskalo, izmantojot 1 ml ūdens.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Šīs zāles var radīt potenciālu apdraudējumu videi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vācija
e-pasts: medinfo_de@eisai.net

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/378/017

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REGISTRĒTAS “IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Eisai Manufacturing Limited
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REGISTRĒTAS “IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

III PIELIKUMS
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 100 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg rufinamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatieties lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10

10 apvalkotās tabletes

30

30 apvalkotās tabletes

50

50 apvalkotās tabletes

60

60 apvalkotās tabletes

100

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz (MM/GGGG)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/378/001-005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inovelon 100 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 100 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 200 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg rufinamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatieties lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10

10 apvalkotās tabletes

30

30 apvalkotās tabletes

50

50 apvalkotās tabletes

60

60 apvalkotās tabletes

100

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/378/006-010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inovelon 200 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 200 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 400 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 400 mg rufinamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatieties lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10

10 apvalkotās tabletes

30

30 apvalkotās tabletes

50

50 apvalkotās tabletes

60

60 apvalkotās tabletes

100

100 apvalkotās tabletes

200

200 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/378/011-016

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Inovelon 400 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INOVELON 400 mg apvalkotās tabletes
Rufinamidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Eisai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inovelon 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
Rufinamīds (*rufinamidum*)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml Inovelon suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 40 mg rufinamīda.
Viena pudele satur 18 400 mg rufinamīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī metilparahidroksibenzoātu (E218),
propilparahidroksibenzoātu (E216),
sorbītu (E420).

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija iekšķīgai lietošanai 460 ml.
Katrā kastītē ir 1 pudele, 2 šļircēs un pudelē iespiežams adapteris (*PIBA*).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas rūpīgi sakratīt.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz:
Pēc atvēršanas: izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/378/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inovelon 40 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inovelon 100 mg apvalkotās tabletes

Inovelon 200 mg apvalkotās tabletes

Inovelon 400 mg apvalkotās tabletes

Rufinamīds (*rufinamidum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inovelon un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inovelon lietošanas
3. Kā lietot Inovelon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inovelon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inovelon un kādam nolūkam tās/to lieto

Inovelon satur zāles ar nosaukumu rufinamīds. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem un ko lieto epilepsijas (slimības, kad ir krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Inovelon lieto kopā ar citām zālēm, lai ārstētu lēkmes, kas saistītas ar *Lennox–Gastaut* sindromu, pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma. *Lennox–Gastaut* sindroms ir nosaukums, ar ko apzīmē smagu epilepsijas lēkmju grupu, kuru gadījumā Jums var būt atkārtotas dažāda veida lēkmes.

Ārsts Jums ir parakstījis Inovelon, lai Jums samazinātu krampju vai lēkmju daudzumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Inovelon lietošanas

Nelietojiet Inovelon šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rufinamīdu, triazola atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir iedzimts īsa QT intervāla sindroms vai šāds sindroms ir bijis Jūsu ģimenes vēsturē (sirds elektriskās aktivitātes traucējumi), jo rufinamīds var to pastiprināt;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Informācija par rufinamīda lietošanu šajā grupā ir ierobežota, tāpēc zāļu deva, iespējams, būs jāpalielina lēnāk. Ja Jums ir smaga aknu slimība, ārsts var izlemt, ka Inovelon Jums nav ieteicams;
- ja Jums uz ādas parādās izsitumi vai ir drudzis. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Nekavējoties griezieties pie ārsta, jo dažkārt tas var būt ļoti nopietni;

- ja Jums palielinās lēkmju skaits, to smagums vai ilgums; ja tā notiek, nekavējoties griezieties pie ārsta;
- ja Jums ir pārvietošanās grūtības, patoloģiskas kustības, reibonis vai miegainība; ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, informējiet par to ārstu;
- ja Jūs lietojat šīs zāles un Jums kādreiz rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu (skatīt 4. punktu).

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja kāda no šādām epizodēm Jums bijusi pagātnē.

Bērni

Inovelon nedrīkst dot bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, jo nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Inovelon

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Ja Jūs lietojat šādas zāles: fenobarbitālu, fosfenitoīnu, fenitoīnu vai primidonu, Jūs var būt nepieciešams rūpīgi uzraudzīt divas nedēļas no ārstēšanas sākuma vai pēc ārstēšanas ar rufinamīdu kursa beigām, vai arī pēc jebkuras izteiktas izmaiņas devā. Var būt nepieciešama citu zāļu devas pielāgošana, jo, lietojot kopā ar rufinamīdu, var nedaudz mazināties to efektivitāte.

Pretepilepsijas zāles un Inovelon

Ja ārsts Jums nozīmē vai iesaka papildu zāles pret epilepsiju (piemēram, valproātu), Jums jāpasaka ārstam, ka lietojat Inovelon, jo devu, iespējams, vajadzēs pielāgot.

Pieaugušajiem un bērniem, kas vienlaikus ar rufinamīdu lieto valproātu, veidosies augsts rufinamīda līmenis asinīs. Pastāstiet ārstam, ja lietojat valproātu, jo ārstam Inovelon devu, iespējams, vajadzēs samazināt.

Pasakiet ārstam, ja lietojat hormonālos/perorālos kontraceptīvus, t. i., tabletes. Inovelon šīs tabletes var padarīt neefektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ, ja lietojat Inovelon, Jums ieteicams papildus izmantot drošu un efektīvu kontracepcijas metodi (tādu kā barjermetodi, piemēram, prezervatīvus).

Pasakiet ārstam, ja lietojat asinis sašķidrinošas zāles – varfarīnu. Ārstam, iespējams, vajadzēs pielāgot devu.

Pasakiet ārstam, ja lietojat digoksīnu (zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai). Ārstam, iespējams, vajadzēs pielāgot devu.

Inovelon kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu “Kā lietot Inovelon”, kurā sniegti norādījumi par to, kā lietot Inovelon kopā ar uzturu un dzērienu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Inovelon lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecības laikā Jūs drīkstat lietot Inovelon tikai tad, ja ārsts Jums to nozīmējis.

Lietojot Inovelon, Jums nav ieteicams barot zīdaini ar krūti, jo nav zināms, vai rufinamīds izdalīsies mātes pienā.

Ja Jūs esat sievietē reproduktīvā vecumā, Inovelon lietošanas laikā Jums jālieto kontracepcijas līdzekļi.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas vienlaikus ar Inovelon konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inovelon var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt redzi, īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Inovelon satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar ārstu.

3. Kā lietot Inovelon

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lai pielāgotu Jums vislabāko Inovelon devu, var paiet kāds laiks. Devu aprēķinās ārsts, un tā būs atkarīga no Jūsu vecuma, ķermeņa masas un tā, vai Inovelon lietojat kopā ar citām zālēm, ko sauc par valproātu.

Bērni vecumā no 1 līdz 4 gadiem

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā. Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas katru trešo dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, ir 45 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, ir 30 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu.

4 gadus veci un vecāki bērni, kuri sver mazāk par 30 kg

Ieteicamā sākuma deva ir 200 mg (5 ml) dienā. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā. Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 200 mg katru trešo dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, ir 1000 mg katru dienu. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, ir 600 mg katru dienu.

Pieaugušie, pusaudži un bērni, kas sver 30 kg un vairāk

Ieteicamā sākuma deva ir 400 mg dienā. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā. Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 400 mg katru otro dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, nepārsniedz 3200 mg, atkarībā no ķermeņa masas. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, nepārsniedz 2200 mg, atkarībā no ķermeņa masas.

Dažiem pacientiem var būt atbildes reakcija uz mazākām devām, un ārsts var pielāgot devu atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu.

Ja Jums parādās blakusparādības, ārsts devu var palielināt lēnāk.

Inovelon tabletes jālieto divas reizes dienā – no rīta un vakarā –, uzdzerot ūdeni. Inovelon var lietot kopā ar uzturu. Ja Jums ir rīšanas grūtības, tableti var sasmalcināt. Tādā gadījumā sajauciet pulveri ar aptuveni pusglāzi (100 ml) ūdens un izdzeriet uzreiz. Varat arī tabletes salauzt divās vienādās daļās un norīt, uzdzerot ūdeni.

Nesamaziniet devu vai nepārtrauciet zāļu lietošanu bez ārsta norādījuma.

Ja esat lietojis Inovelon vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Inovelon vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, līdz ņemot zāles.

Ja esat aizmirsis lietot Inovelon

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat izlaidis vairāk nekā vienu devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Inovelon

Ja ārsts iesaka pārtraukt ārstēšanu, ievērojiet viņa norādījumus pakāpeniskai Inovelon devu mazināšanai, lai novērstu lēkmju biežākas atkārtšanās risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk minētās blakusparādības var būt ļoti nopietnas.

Izsitumi un/vai drudzis. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Ja Jums tādas rodas, nekavējoties pasakiet to ārstam vai dodieties uz slimnīcu.

Jums mainās lēkmju veids/biežāki krampji, kas ilgst ilgāku laiku (to sauc par *status epilepticus*). Nekavējoties informējiet ārstu.

Nelielam skaitam cilvēku, kuri tika ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem, piemēram, Inovelon, radās domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums kādreiz rodas šādas domas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu (skatīt 2. punktu).

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jums radusies kāda no šeit minētajām blakusparādībām.

Ļoti biežas (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

reibonis, galvassāpes, nelabums, vemšana, miegainība, nogurums.

Biežas (vairāk nekā 1 no 100 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

ar nerviem saistītas problēmas: pārvietošanās grūtības, kustību traucējumi, krampji/lēkmes, savādas acu kustības, neskaidra redze, trīsas;

ar vēderu saistītas problēmas: sāpes vēderā, aizcietējums, gremošanas traucējumi, mīksta vēdera izeja (caureja), izmainīta apetīte vai apetītes zudums, svara zudums;

infekcijas: auss infekcijas, gripa, aizlikts deguns, krūšu kurvja infekcijas.

Vēl pacientiem bija: trauksme, bezmiegs, deguna asiņošana, pūtītes, izsitumi, sāpes mugurā, retas menstruācijas, sasitumi, galvas traumas (netīša ievainojuma rezultātā krampju lēkmes laikā).

Retākas (1 no 100 pacientiem līdz 1 no 1 000 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

alerģiskas reakcijas un paaugstināti aknu funkciju marķieri (palielināti aknu fermentu rādītāji).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inovelon

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka zāļu izskats ir mainījies.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inovelon satur

- Aktīvā viela ir rufinamīds.

Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg rufinamīda.

Katra 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg rufinamīda.

Katra 400 mg apvalkotā tablete satur 400 mg rufinamīda.

- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kukurūzas ciete, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, magnija stearāts, nātrija laurilsulfāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds. Tabletes apvalks sastāv no hipromelozes, makrogola (8000), titāna dioksīda (E171), talka, sarkanā dzelzs oksīda (E172).

Inovelon ārējais izskats un iepakojums

- Inovelon 100 mg tabletes ir sārtas, ovālas, nedaudz izliektas apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C261' vienā tabletes pusē, otra puse bez marķējuma. Tās ir pieejamas iepakojumos pa 10, 30, 50, 60 un 100 apvalkotām tabletēm.
- Inovelon 200 mg tabletes ir sārtas, ovālas, nedaudz izliektas apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C262' vienā tabletes pusē, otra puse bez marķējuma.

Tās ir pieejamas iepakojumos pa 10, 30, 50, 60 un 100 apvalkotām tabletēm.

- Inovelon 400 mg tabletes ir sārtas, ovālas, nedaudz izliektas apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu 'C263' vienā tabletes pusē, otra puse bez marķējuma. Tās ir pieejamas iepakojumos pa 10, 30, 50, 60, 100 un 200 apvalkotām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Vācija
e-pasts: medinfo_de@eisai.net

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

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

Ewopharma Hungary Ltd.
Tel.: +36 1 200 46 50
Egyesült Királyság

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Ewopharma d.o.o.
Tel: +386 590 848 40
(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)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inovelon 40 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

Rufinamīds (*rufinamidum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inovelon un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inovelon lietošanas
3. Kā lietot Inovelon
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inovelon
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inovelon un kādam nolūkam tās/to lieto

Inovelon satur zāles ar nosaukumu rufinamīds. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par pretepilepsijas līdzekļiem un ko lieto epilepsijas (slimības, kad ir krampji vai lēkmes) ārstēšanai.

Inovelon lieto kopā ar citām zālēm, lai ārstētu lēkmes, kas saistītas ar *Lennox–Gastaut* sindromu, pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 1 gada vecuma. *Lennox–Gastaut* sindroms ir nosaukums, ar ko apzīmē smagu epilepsijas lēkmju grupu, kuru gadījumā Jums var būt atkārtotas dažāda veida lēkmes.

Ārsts Jums ir parakstījis Inovelon, lai Jums samazinātu krampju vai lēkmju daudzumu.

2. Kas Jums jāzina pirms Inovelon lietošanas

Nelietojiet Inovelon šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret rufinamīdu, triazola atvasinājumiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir iedzimts īsa QT intervāla sindroms vai šāds sindroms ir bijis Jūsu ģimenes vēsturē (sirds elektriskās aktivitātes traucējumi), jo rufinamīds var to pastiprināt;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Informācija par rufinamīda lietošanu šajā grupā ir ierobežota, tāpēc zāļu deva, iespējams, būs jāpalielina lēnāk. Ja Jums ir smaga aknu slimība, ārsts var izlemt, ka Inovelon Jums nav ieteicams;
- ja Jums uz ādas parādās izsitumi vai ir drudzis. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Nekavējoties griezieties pie ārsta, jo dažkārt tas var būt ļoti nopietni;
- ja Jums palielinās lēkmju skaits, to smagums vai ilgums; ja tā notiek, nekavējoties griezieties pie ārsta;

- ja Jums ir pārvietošanās grūtības, patoloģiskas kustības, reibonis vai miegainība; ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, informējiet par to ārstu;
- ja Jūs lietojat šīs zāles un Jums kādreiz rodas domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu (skatīt 4. punktu).

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja kāda no šādām epizodēm Jums bijusi pagātnē.

Bērni

Inovelon nedrīkst dot bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, jo nav pietiekami daudz informācijas par tā lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Inovelon

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Ja Jūs lietojat šādas zāles: fenobarbitālu, fosfenitoīnu, fenitoīnu vai primidonu, Jūs var būt nepieciešams rūpīgi uzraudzīt divas nedēļas no ārstēšanas sākuma vai pēc ārstēšanas ar rufinamīdu kursa beigām, vai arī pēc jebkuras izteiktas izmaiņas devā. Var būt nepieciešama citu zāļu devas pielāgošana, jo, lietojot kopā ar rufinamīdu, var nedaudz mazināties to efektivitāte.

Pretepilepsijas zāles un Inovelon

Ja ārsts Jums nozīmē vai iesaka papildu zāles pret epilepsiju (piemēram, valproātu), Jums jāpasaka ārstam, ka lietojat Inovelon, jo devu, iespējams, vajadzēs pielāgot.

Pieaugušajiem un bērniem, kas vienlaikus ar rufinamīdu lieto valproātu, veidosies augsts rufinamīda līmenis asinīs. Pastāstiet ārstam, ja lietojat valproātu, jo ārstam Inovelon devu, iespējams, vajadzēs pielāgot.

Pasakiet ārstam, ja lietojat hormonālos/perorālos kontraceptīvus, t. i., pretapaugļošanās tabletes. Inovelon šīs tabletes var padarīt neefektīvas grūtniecības novēršanā. Tādēļ, ja lietojat Inovelon, Jums ieteicams papildus izmantot drošu un efektīvu kontracepcijas metodi (tādu kā barjermetodi, piemēram, prezervatīvus).

Pasakiet ārstam, ja lietojat asinis sašķidrinošas zāles – varfarīnu. Ārstam, iespējams, vajadzēs pielāgot devu.

Pasakiet ārstam, ja lietojat digoksīnu (zāles, ko lieto sirds slimību ārstēšanai). Ārstam, iespējams, vajadzēs pielāgot devu.

Inovelon kopā ar uzturu un dzērienu

Skatīt 3. punktu “Kā lietot Inovelon”, kurā sniegti norādījumi par to, kā lietot Inovelon kopā ar uzturu un dzērienu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Inovelon lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecības laikā Jūs drīkstat lietot Inovelon tikai tad, ja ārsts Jums to nozīmējis.

Lietojot Inovelon, Jums nav ieteicams barot zīdaini ar krūti, jo nav zināms, vai rufinamīds izdalīsies mātes pienā.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Inovelon lietošanas laikā Jums jālieto kontracepcijas līdzekļi.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas vienlaikus ar Inovelon konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inovelon var Jums izraisīt reiboni, miegainību un ietekmēt redzi, īpaši ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Inovelon satur sorbītu

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Inovelon satur metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu (E216).

Šīs sastāvdaļas var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams, aizkavētas).

3. Kā lietot Inovelon

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lai pielāgotu Jums vislabāko Inovelon devu, var paiet kāds laiks. Devu aprēķinās ārsts, un tā būs atkarīga no Jūsu vecuma, ķermeņa masas un tā, vai Inovelon lietojat kopā ar citām zālēm, ko sauc par valproātu.

Bērni vecumā no 1 līdz 4 gadiem

Ieteicamā sākuma deva ir 10 mg (0,25 ml) uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā. Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 10 mg (0,25 ml) uz katru kilogramu ķermeņa masas katru trešo dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, ir 45 mg (1,125 ml) uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, ir 30 mg (0,75 ml) uz katru kilogramu ķermeņa masas katru dienu.

4 gadus veci un vecāki bērni, kuri sver mazāk par 30 kg

Ieteicamā sākuma deva ir 200 mg (5 ml) dienā. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā. Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 200 mg katru trešo dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, ir 1000 mg (25 ml) katru dienu. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, ir 600 mg (15 ml) katru dienu.

Pieaugušie, pusaudži un bērni, kas sver 30 kg un vairāk

Ieteicamā sākuma deva ir 400 mg (10 ml) dienā. Devu sadala divās vienādās daļās: pusi lieto no rīta un otru pusi – vakarā.

Devu aprēķinās ārsts, un to var palielināt par 400 mg (10 ml) katru otro dienu.

Maksimālā dienas deva būs atkarīga no tā, vai Jūs lietojat arī valproātu vai nē. Maksimālā dienas deva, nelietojot valproātu, nepārsniedz 3200 mg (80 ml), atbilstīgi ķermeņa masai. Maksimālā dienas deva, lietojot valproātu, nepārsniedz 2200 mg (55 ml), atbilstīgi ķermeņa masai.

Dažiem pacientiem var būt atbildes reakcija uz mazākām devām, un ārsts var pielāgot devu atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu.

Ja Jums parādās blakusparādības, ārsts devu var palielināt lēnāk.

Inovelon suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto katru dienu divreiz dienā: vienreiz no rīta un vienreiz vakarā. Inovelon jālieto kopā ar uzturu.

Lietošanas veids

Dozēšanai izmantojiet šļirci un adapteri, kas ir komplektā.

Norādījumi šļirces un adaptera lietošanai – attēlos un aprakstā.



1. Pirms lietošanas rūpīgi sakratiet pudeli.
2. Lai atvērtu pudeli, piespiediet vāciņu (1) un tad pagrieziet (2).
3. Pudeles kaklā ievietojiet adapteri, lai pudele būtu cieši noslēgta.
4. Līdz galam nospiediet šļirces virzuli.
5. Šļirci ievietojiet adaptera atvērumā iespējami dziļāk.
6. Pudeli apgāziet otrādi un izsūciet nozīmēto daudzumu Inovelon.
7. Pudeli atgāziet atpakaļ un izņemiet šļirci.
8. Adapteri atstājiet pudelē un uzlieciet vāciņu.
9. Pēc devas lietošanas izņemiet virzuli no šļirces cilindra un abas sastāvdaļas pilnībā iegremdējiet KARSTĀ ziepjūdenī.
10. Cilindru un virzuli iegremdējiet ūdenī, lai noskalotu visu atlikušo mazgāšanas līdzekli, nopuriniet lieko ūdeni un sastāvdaļas atstājiet nožūt. Nenosusiniet šļirci, to noslaukot.
11. Šļirci nefriert un nelietojiet atkārtoti pēc 40 lietošanas reizēm vai tad, ja atzīmes uz šļirces ir nomazgājušās.

Nesamaziniet devu vai nepārtrauciet zāļu lietošanu bez ārsta norādījuma.

Ja esat lietojis Inovelon vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Inovelon vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu, līdz ņemot zāles.

Ja esat aizmirsis lietot Inovelon

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, turpiniet lietot zāles kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat izlaidis vairāk nekā vienu devu, konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Inovelon

Ja ārsts iesaka pārtraukt ārstēšanu, ievērojiet viņa norādījumus pakāpeniskai Inovelon devu mazināšanai, lai novērstu lēkmju biežākas atkārtotās risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk minētās blakusparādības var būt ļoti nopietnas.

Izsitumi un/vai drudzis. Tās var būt alerģiskas reakcijas pazīmes. Ja Jums tādas rodas, nekavējoties pasakiet to ārstam vai dodieties uz slimnīcu.

Jums mainās lēkmju veids/biežāki krampji, kas ilgst ilgāku laiku (to sauc par *status epilepticus*). Nekavējoties informējiet ārstu.

Nelielam skaitam cilvēku, kuri tika ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem, piemēram, Inovelon, radās domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Ja Jums kādreiz rodas šādas domas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu (skatīt 2. punktu).

Jums var rasties šo zāļu izraisītas blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jums radusies kāda no šeit minētajām blakusparādībām.

Ļoti biežas (vairāk nekā 1 no 10 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

reibonis, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, miegainība, nogurums.

Biežas (vairāk nekā 1 no 100 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

ar nerviem saistītas problēmas, tostarp: pārvietošanās grūtības, kustību traucējumi, krampji/lēkmes, savādas acu kustības, neskaidra redze, trīsas;

ar vēderu saistītas problēmas, tostarp: sāpes vēderā, aizcietējumi, gremošanas traucējumi, mīksta vēdera izeja (caureja), mainīta apetīte vai apetītes zudums, svara zudums;

infekcijas: auss infekcijas, gripa, aizlikts deguns, krūškurvja infekcijas.

Vēl pacientiem bija: trauksme, bezmiegs, deguna asiņošana, pūtītes, izsitumi, sāpes mugurā, retas menstruācijas, sasitumi, galvas traumas (netīša ievainojuma rezultātā krampju lēkmes laikā).

Retākas (1 no 100 pacientiem līdz 1 no 1 000 pacientiem) Inovelon blakusparādības ir:

alerģiskas reakcijas un paaugstināti aknu funkciju marķieri (palielināti aknu fermentu rādītāji).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inovelon suspensiju iekšķīgai lietošanai

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ja vairāk nekā 90 dienas pēc pudeles atvēršanas tajā vēl palikusi suspensija, to lietot nedrīkst.

Nelietojiet suspensiju, ja pamanāt, ka mainījies zāļu izskats vai smarža. Zāles atdodiet farmaceitam.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inovelon satur

- Aktīvā viela ir rufinamīds. Viens mililitrs satur 40 mg rufinamīda. 5 ml satur 200 mg rufinamīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze un karmelozes nātrija sāls, bezūdens citronskābe, 30% simetikona emulsija (kas satur benzoscābi, ciklotetrasiloksānu, dimetikonu, glikola stearātu un glicerila distearātu, metilcelulozi, PEG-40 stearātu (polietilēnglikola stearātu), polisorbātu 65, silīcija gelu, sorbīnskābi, sērskābi un ūdeni), poloksamērs 188, hidroksietilceluloze, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216), kālija sorbāts, propilēna glikols (E1520), sorbīts (šķidr, kristālus neveidojošs), apelsīnu garšviela un ūdens.

Inovelon ārējais izskats un iepakojums

- Inovelon ir balta, mazliet viskoza suspensija. Tā pieejama 460 ml pudelē ar divām vienādām šļircēm un iespiežamu pudeles adapteri (*push in bottle adaptor – PIBA*). Šļircēm ir iedaļas pa 0,5 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Vācija

e-pasts: medinfo_de@eisai.net

Ražotājs:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai GmbH

Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

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
Egyesült Királyság

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)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.