

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 100 mg filmomhulde tabletten  
Inovelon 200 mg filmomhulde tabletten  
Inovelon 400 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### Tablet voor oraal gebruik

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg rufinamide.  
Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg rufinamide.  
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg rufinamide.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat 20 mg lactose (als monohydraat).  
Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat 40 mg lactose (als monohydraat).  
Elke filmomhulde tablet van 400 mg bevat 80 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

100 mg: roze, 'ovaalachtig', iets bol, circa 10,2 mm lang, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C261' aan de ene kant en blanco aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

200 mg: roze, 'ovaalachtig', iets bol, circa 15,2 mm lang, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C262' aan de ene kant en blanco aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

400 mg: roze, 'ovaalachtig', iets bol, circa 18,2 mm lang, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C263' aan de ene kant en blanco aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Inovelon is geïndiceerd als adjuvante therapie bij de behandeling van aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut (LGS) bij patiënten van 1 jaar en ouder.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met rufinamide dient te worden gestart door een arts gespecialiseerd in pediatrie of neurologie met ervaring in het behandelen van epilepsie.

Inovelon suspensie voor oraal gebruik en Inovelon filmomhulde tabletten zijn onderling uitwisselbaar bij gelijke doses. Patiënten dienen tijdens de overschakelingsperiode te worden gemonitord.

## Dosering

### **Gebruik bij kinderen van 1 jaar tot jonger dan 4 jaar**

#### *Patiënten die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dosis van 10 mg/kg/dag, toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis elke derde dag worden verhoogd met maximaal 10 mg/kg/dag tot een beoogde dosis van 45 mg/kg/dag, toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Voor deze groep patiënten is de maximaal aanbevolen dosis 45 mg/kg/dag.

#### *Patiënten die valproaat ontvangen:*

Daar valproaat de klaring van rufinamide aanzienlijk vermindert, wordt een lagere maximale dosis Inovelon aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig valproaat toegediend krijgen. De behandeling dient gestart te worden met een dosis van 10 mg/kg/dag, toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis elke derde dag worden verhoogd met maximaal 10 mg/kg/dag tot een beoogde dosis van 30 mg/kg/dag, toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Voor deze groep patiënten is de maximaal aanbevolen dosis 30 mg/kg/dag.

Indien de aanbevolen berekende dosis Inovelon niet haalbaar is, dient de dosis te worden afgerond op de dichtstbijzijnde hele tablet van 100 mg.

### **Gebruik bij kinderen van 4 jaar of ouder en minder dan 30 kg**

#### *Patiënten < 30 kg die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 200 mg. Volgens klinische respons en tolerantie, kan de dosis zelfs elke derde dag worden verhoogd in stappen van 200 mg/dag tot een maximale aanbevolen dosis van 1.000 mg/dag.

Doses van maximaal 3.600 mg/dag zijn bij een beperkt aantal patiënten bestudeerd.

#### *Patiënten < 30 kg die ook valproaat ontvangen:*

Daar valproaat de klaring van rufinamide aanzienlijk vermindert, wordt een lagere maximale dosis Inovelon aanbevolen voor patiënten < 30 kg die gelijktijdig valproaat toegediend krijgen. De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 200 mg. Naar gelang van klinische respons en tolerantie, kan de dosis na minimaal 2 dagen worden verhoogd met 200 mg/dag tot de maximaal aanbevolen dosis van 600 mg/dag.

### **Gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 4 jaar en ouder van 30 kg of meer**

#### *Patiënten > 30 kg die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 400 mg. Volgens klinische respons en tolerantie, kan de dosis zelfs om de dag worden verhoogd in stappen van 400 mg/dag tot een maximale aanbevolen dosis als aangegeven in de onderstaande tabel.

Gewichtsbereik	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maximaal aanbevolen dosis	1.800 mg/dag	2.400 mg/dag	3.200 mg/dag

Doses van maximaal 4.000 mg/dag (in het 30 -- 50 kg bereik) of 4.800 mg/dag (bij de meer dan 50 kg) zijn bestudeerd bij een beperkt aantal patiënten.

#### *Patiënten > 30 kg die ook valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 400 mg. Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis zelfs om de dag worden verhoogd in stappen van 400 mg/dag tot een maximaal aanbevolen dosis als aangegeven in de onderstaande tabel.

Gewichtsbereik	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maximaal aanbevolen dosis	1.200 mg/dag	1.600 mg/dag	2.200 mg/dag

#### *Ouderen*

Er is weinig informatie over het gebruik van rufinamide bij oudere mensen. Daar de farmacokinetiek van rufinamide niet anders is bij oudere mensen (zie rubriek 5.2), is dosisaanpassing niet nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

#### *Nierfunctiestoornis*

Een onderzoek bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis heeft aangegeven dat dosisaanpassingen niet nodig zijn voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornis is niet bestudeerd. Bij het behandelen van patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn en wordt zorgvuldige dosistitratie aanbevolen. Gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden.

#### *Stoppen met rufinamide*

Wanneer de behandeling met rufinamide gestopt moet worden, dient deze geleidelijk afgebouwd te worden. Bij klinische trials werd stoppen met rufinamide bereikt door de dosis om de twee dagen met ongeveer 25% te verlagen (zie rubriek 4.4).

In het geval van één of meer gemiste doses is individuele klinische beoordeling noodzakelijk.

Niet-gecontroleerde open-label onderzoeken geven aanhoudende werkzaamheid op de lange termijn aan, hoewel geen gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd gedurende meer dan drie maanden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van rufinamide bij pasgeboren baby's of baby's en peuters onder de 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

Rufinamide is voor oraal gebruik.

De tablet dient tweemaal daags, in de ochtend en de avond, in twee gelijk verdeelde doses met water te worden ingenomen.

Inovelon dient met voedsel te worden toegediend (zie rubriek 5.2). Wanneer de patiënt problemen heeft met slikken, kunnen tabletten worden fijngemaakt en met een half glas water toegediend worden. Een andere oplossing is om de tablet met behulp van de breukstreep in twee gelijke helften te breken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, triazoolderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Status epilepticus

Gevallen van status epilepticus zijn tijdens behandeling met rufinamide in klinische ontwikkelingsonderzoeken geobserveerd terwijl dergelijke gevallen niet werden geobserveerd met placebo. Deze gebeurtenissen hebben bij 20% van de gevallen geleid tot het stoppen met rufinamide. Wanneer patiënten nieuwe types aanvallen ontwikkelen en/of een verhoogde frequentie van status

epilepticus ondervinden die afwijkt van de uitgangsconditie van de patiënt, dan dient de baat-risico-verhouding van de behandeling opnieuw bepaald te worden.

### Afbouwen van rufinamide

Rufinamide dient geleidelijk afgebouwd te worden om de kans op aanvallen na staking van gebruik te verminderen. Bij klinische onderzoeken werd stoppen bereikt door het verlagen van de dosis met om de twee dagen ongeveer 25%. Er is onvoldoende informatie over het stoppen van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica nadat aanvallen onder controle zijn door toevoeging van rufinamide.

### Reacties van het centrale zenuwstelsel

Behandeling met rufinamide is in verband gebracht met duizeligheid, slaperigheid, ataxie en loopstoornissen, waardoor het voorkomen van accidenteel vallen onder deze populatie toeneemt (zie rubriek 4.8). Patiënten en verzorgers dienen voorzichtig te zijn tot zij vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van dit geneesmiddel.

### Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidssyndromen door anti-epileptica, waaronder DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en het Stevens-Johnson syndroom, hebben zich voorgedaan in verband met behandeling met rufinamide. Tekenen en symptomen van deze stoornis waren verschillend; patiënten die echter specifiek, hoewel niet exclusief, koorts of huiduitslag hadden in verband met andere betrokken orgaansystemen. Andere daaraan gepaard gaande manifestaties omvatten lymfadenopathie, leverfunctietestafwijkingen en hematurie. Doordat de stoornis verschillend is in uitingsvorm, kunnen andere tekenen en symptomen bij orgaansystemen die hier niet zijn vermeld, optreden. Het overgevoeligheidssyndroom door anti-epileptica heeft zich voorgedaan in nauw temporair verband met de start van de behandeling met rufinamide en onder kinderen. Wanneer het vermoeden van deze reactie bestaat, dient men te stoppen met rufinamide en een andere behandeling te beginnen. Alle patiënten die een huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van rufinamide moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

### QT-verkorting

In een grondig QT-onderzoek produceerde rufinamide een vermindering in QTc-interval proportioneel aan concentratie. Hoewel het onderliggende mechanisme en veiligheidsrelevantie van deze vinding niet bekend is, dienen klinici een klinisch oordeel te gebruiken bij het bepalen of zij rufinamide kunnen voorschrijven aan patiënten die het risico lopen hun QTc-duur verder te verkorten (bijv. Congenitaal kort QT-syndroom of patiënten met een familiegeschiedenis van een dergelijk syndroom).

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen tijdens de behandeling met Inovelon anticonceptiemaatregelen te nemen. Artsen moeten zich ervan overtuigen dat passende anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinische beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva, of de doses van de componenten van de orale anticonceptiva, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.5 en 4.6).

### Lactose

Inovelon bevat lactose, daarom mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet gebruiken.

## Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica in diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor Inovelon niet uit.

Daarom dienen patiënten te worden gemonitord op tekenen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en men dient de juiste behandeling te overwegen. Bij het optreden van tekenen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag dient men patiënten (en zorgverleners van patiënten) te adviseren medisch advies te vragen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Potentieel voor andere geneesmiddelen om rufinamide te beïnvloeden

##### *Andere anti-epileptica*

Rufinamideconcentraties ondergaan geen klinisch relevante veranderingen bij gelijktijdige toediening met bekende enzyminducerende anti-epileptica.

Voor patiënten die worden behandeld met Inovelon bij wie de toediening van valproaat is gestart, kunnen significante verhogingen van rufinamideplasmaconcentraties optreden. Daarom dient men een dosisverlaging van Inovelon te overwegen bij patiënten die zijn gestart met de behandeling met valproaat (zie rubriek 4.2).

Voor het toevoegen van of het stoppen met deze geneesmiddelen of het aanpassen van de dosis van deze geneesmiddelen tijdens de behandeling met rufinamide, is mogelijk een aanpassing van de rufinamidedosering nodig (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen significante veranderingen in rufinamideconcentratie opgemerkt na gelijktijdige toediening met lamotrigine, topiramaat of benzodiazepinen.

#### Potentieel voor rufinamide om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

##### *Andere anti-epileptica*

De farmacokinetische interacties tussen rufinamide en andere anti-epileptica zijn geëvalueerd bij patiënten met epilepsie met behulp van farmacokinetische populatiemodellering. Rufinamide schijnt geen klinisch relevant effect te hebben op steady-state-concentraties van carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, topiramaat, fenytoïne of valproaat.

##### *Orale anticonceptiva*

Gelijktijdige toediening van rufinamide 800 mg tweemaal daags en een oraal combinatie-anticonceptivum (ethinylestradiol 35 µg en norethindron 1 mg) gedurende 14 dagen resulteerde in een gemiddelde verlaging van de ethinylestradiol AUC<sub>0-24</sub> van 22% en van de norethindron AUC<sub>0-24</sub> van 14%. Er zijn geen onderzoeken gedaan met andere orale of implantaatanticonceptiva. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen die hormonale anticonceptiva gebruiken wordt geadviseerd een aanvullende veilige en effectieve anticonceptiemethode toe te passen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

##### *Cytochroom P450-enzymen*

Rufinamide wordt gemetaboliseerd door hydrolyse en wordt niet in bijzondere mate gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Bovendien remt rufinamide niet de werking van cytochroom P450-enzymen (zie rubriek 5.2). Daardoor zullen er waarschijnlijk geen klinisch significante interacties gemedieerd door middel van remming van het cytochroom P450-systeem door rufinamide optreden. Rufinamide heeft aangetoond het cytochroom P450-enzym CYP3A4 te induceren en kan daarom de plasmaconcentraties van middelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd

verminderen. Het effect was bescheiden tot matig. De gemiddelde CYP3A4-werking, beoordeeld als klaring van triazolam, was na een behandeling van 11 dagen met 400 mg rufinamide tweemaal daags verhoogd met 55%. De blootstelling aan triazolam was verlaagd met 36%. Hogere doses rufinamide kunnen resulteren in een meer uitgesproken inductie. Niet uitgesloten kan worden dat rufinamide ook de blootstelling van door andere enzymen gemetaboliseerde middelen, of middelen die worden getransporteerd door transportproteïnen zoals P-glycoproteïne, kan verminderen.

Aanbevolen wordt dat patiënten die worden behandeld met middelen die worden gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzymstelsel, gedurende twee weken bij het begin van of na afloop van de behandeling met rufinamide, of na elke duidelijke verandering in de dosis, zorgvuldig worden gemonitord. Een aanpassing van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel moet mogelijk worden overwogen. Deze aanbevelingen dienen ook overwogen te worden wanneer rufinamide gelijktijdig wordt gebruikt met middelen met een nauw therapeutisch venster zoals warfarine en digoxine.

Een specifiek interactie-onderzoek bij gezonde proefpersonen heeft geen invloed van rufinamide onthuld bij een dosis van tweemaal daags 400 mg op de farmacokinetica van olanzapine, een CYP1A2-substraat.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van rufinamide met alcohol.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:*

Men heeft aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie, het optreden van misvormingen twee tot drie keer hoger is dan het percentage van ongeveer 3% bij de algemene populatie. Bij de behandelde populatie is een toename van misvormingen opgemerkt met polytherapie: de mate waarin de behandeling en/of de ziekte verantwoordelijk is, is echter niet verklaard.

Bovendien mag effectieve anti-epileptische therapie niet abrupt worden onderbroken, daar de verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als de foetus. Behandeling met anti-epileptica tijdens de zwangerschap moet zorgvuldig worden besproken met de behandelend arts.

###### *Risico gerelateerd aan rufinamide:*

Dierproeven hebben geen teratogeen effect; wel werd foetotoxiciteit waargenomen in de aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Er zijn voor rufinamide geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap.

Op grond van deze informatie dient rufinamide niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet door vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen anticonceptie maatregelen gebruiken, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen tijdens de behandeling met rufinamide anticonceptie maatregelen te nemen. Artsen moeten zich ervan overtuigen dat passende anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinische beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva, of de doses van de componenten van de orale anticonceptiva, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënt (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wanneer met rufinamide behandelde vrouwen van plan zijn zwanger te worden, dient het verdere gebruik van dit product zorgvuldig te worden overwogen. Tijdens de zwangerschap kan onderbreking van een effectieve anti-epileptische therapie schadelijk zijn voor zowel de moeder als de foetus als dit leidt tot verergering van de ziekte.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of rufinamide wordt uitgescheiden in moedermelk. In verband met de mogelijk schadelijke effecten voor de baby die borstvoeding krijgt, dient het geven van borstvoeding te worden vermeden tijdens behandeling van de moeder met rufinamide.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op de vruchtbaarheid na behandeling met rufinamide.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Inovelon kan duizeligheid, slaperigheid en wazig zien veroorzaken. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid kan rufinamide een kleine tot grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient patiënten te adviseren voorzichtig te zijn tijdens activiteiten waarvoor een hoge mate van alertheid, bijv. autorijden of het bedienen van machines, is vereist.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte meer dan 1.900 patiënten, met verschillende soorten epilepsie, blootgesteld aan rufinamide. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren over het geheel genomen hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid. De meest voorkomende bijwerkingen opgemerkt met een hogere frequentie dan placebo bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut waren slaperigheid en braken. Bijwerkingen waren gewoonlijk mild tot matig in ernst. Het percentage bij het syndroom van Lennox-Gastaut dat stopte als gevolg van bijwerkingen was 8,2% voor patiënten die rufinamide ontvingen en 0% voor patiënten die placebo ontvingen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in het stopzetten van de behandeling bij de groep die werd behandeld met rufinamide waren huiduitslag en braken.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die met een hogere incidentie zijn gerapporteerd dan bij placebo, tijdens de dubbelblinde onderzoeken bij het syndroom van Lennox-Gastaut of bij de gehele aan rufinamide blootgestelde populatie, worden vermeld in de onderstaande tabel volgens de door MedDRA aanbevolen terminologie, systeem/orgaanklasse en per frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Longontsteking Influenza Nasofaryngitis Oorinfectie Sinusitis Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexia Eetstoornis Verminderde eetlust		



<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Psychische stoornissen		Angst Slapeloosheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid* Hoofdpijn Duizeligheid*	Status epilepticus* Convulsie Coördinatie abnormaal* Nystagmus Psychomotorische hyperactiviteit Tremor		
Oogaandoeningen		Diplopie Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Epistaxis		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Braken	Pijn in de bovenbuik Constipatie Dyspepsie Diarree		
Lever- en gelaandoeningen			Leverenzymverhoging	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag* Acne		
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen		Rugpijn		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Oligomenorroe		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Loopstoornis*		
Onderzoeken		Gewichtsverlies		
Letsel, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Hoofdletsel Contusie		

\*Kruisreferentie naar rubriek 4.4.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

##### *Pediatrische populatie (leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar)*

In een multicenter, open-labelonderzoek werd de toevoeging van rufinamide vergeleken met een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker aan het bestaande schema van 1 tot 3 anti-epileptica bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar met onvoldoende gecontroleerd syndroom van Lennox-Gastaut. 25 patiënten, van wie er 10 patiënten 1 tot 2 jaar oud waren, werden blootgesteld aan rufinamide als adjuvante therapie gedurende 24 weken bij een dosis van maximaal 45 mg/kg/dag in 2 verdeelde doses. De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling in de behandelingsgroep met rufinamide (kwamen voor bij  $\geq 10\%$  van de patiënten) waren infectie van

de bovenste luchtwegen en braken (28,0% elk), pneumonie en slaperigheid (20,0% elk), sinusitis, otitis media, diarree, hoesten en pyrexie (16,0% elk), en bronchitis, constipatie, verstopte neus, huiduitslag, prikkelbaarheid en verminderde eetlust (12,0% elk). De frequentie, het type en de ernst van deze bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen van 4 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen. Karakterisering naar leeftijd bij patiënten jonger dan 4 jaar werd niet geïdentificeerd in de beperkte veiligheidsdatabank vanwege het kleine aantal patiënten in het onderzoek.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Na een acute overdosis kan de maag worden geledigd door middel van maagspoeling of door het induceren van emesis. Er bestaat geen specifiek antidotum voor rufinamide. Behandeling dient ondersteunend te zijn en kan hemodialyse omvatten (zie rubriek 5.2).

Meerdere doseringen van 7.200 mg/dag gingen niet gepaard met ernstige tekenen of symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, carboxamidederivaten, ATC-code: N03AF03.

#### Werkingsmechanisme

Rufinamide moduleert de werking van natriumkanalen, waardoor hun inactieve status wordt verlengd. Rufinamide is werkzaam in een reeks diermodellen van epilepsie.

#### Klinische ervaring

Inovelon (rufinamidetabletten) werd gedurende 84 dagen tijdens een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek, in doses van maximaal 45 mg/kg/dag toegediend aan 139 patiënten met onvoldoende gecontroleerde aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut (inclusief zowel atypische absence-aanvallen als valaanvallen). Mannelijke of vrouwelijke patiënten (tussen de 4 en 30 jaar oud) kwamen in aanmerking als zij een voorgeschiedenis hadden van meerdere types aanvallen, die moesten bestaan uit atypische absence-aanvallen en valaanvallen (d.w.z. tonische-atonische of astatische aanvallen); als ze werden behandeld met 1 tot 3 gelijktijdige anti-epileptica in vaste doses; als ze gedurende de maand voorafgaand aan de uitgangperiode van 28 dagen minimaal 90 aanvallen hadden gehad; als ze gedurende de 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek een EEG hadden gehad waarop een patroon van langzame spike-en-wave-complexen (2,5 Hz) te zien waren; als ze een gewicht van ten minste 18 kg hadden en een CT-scan of MRI-onderzoek hadden waarmee de afwezigheid van een progressieve laesie werd bevestigd. Alle aanvallen werden ingedeeld volgens de herziene indeling van aanvallen van de International League Against Epilepsy. Aangezien het moeilijk is voor verzorgers om een nauwkeurig onderscheid te maken tussen tonische en atonische aanvallen, stemde het internationale panel van deskundigen van kinderneurologen ermee in om deze types aanvallen te groeperen en ze tonische-atonische aanvallen of "valaanvallen" te noemen. Bijgevolg werden valaanvallen gebruikt als een van de primaire eindpunten. Een significante verbetering werd opgemerkt voor alle drie de primaire variabelen: het percentage verandering in totale aanvalsfrequentie per 28 dagen gedurende de onderhoudsfase ten opzichte van de basislijn (-35,8% op Inovelon vs. -1,6% op placebo,  $p=0,0006$ ), het aantal tonische-atonische aanvallen (-42,9% op Inovelon vs. 2,2% op placebo,  $p=0,0002$ ) en het

percentage van de ernst van de aanvallen volgens de Globale Evaluatie uitgevoerd door de ouder/voogd aan het einde van de dubbelblinde fase (veel of zeer veel verbeterd bij 32,2% op Inovelon vs. 14,5% op de placebo-arm,  $p=0,0041$ ).

Aanvullend werd Inovelon (rufinamide suspensie voor oraal gebruik) toegediend in een multicenter, open-labelonderzoek waarin de toevoeging van rufinamide werd vergeleken met de toevoeging van een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker aan het bestaande schema van 1 tot 3 anti-epileptica bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar met onvoldoende gecontroleerd syndroom van Lennox-Gastaut. In dit onderzoek werden 25 patiënten blootgesteld aan rufinamide als adjuvante therapie gedurende 24 weken bij een dosis van maximaal 45 mg/kg/dag, in 2 verdeelde doses. In totaal kregen 12 patiënten in de controlegroep een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker. Het onderzoek werd voornamelijk opgezet voor de veiligheid en had onvoldoende onderscheidingsvermogen om een verschil aan te tonen met betrekking tot de werkzaamheidsvariabelen van de aanvallen. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat bij kinderen van 4 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen. Verder was het een onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling, het gedrag en de taalontwikkeling van patiënten behandeld met rufinamide vergeleken met die van patiënten die een ander anti-epilepticum kregen. De verandering in kleinstekwadratengemiddelde in de score voor totale problemen van de Child Behaviour Checklist (CBCL) na een behandeling van 2 jaar bedroeg 53,75 voor de groep met een ander anti-epilepticum en 56,35 voor de rufinamidegroep (verschil in kleinstekwadratengemiddelde [95%-BI] +2,60 [-10,5; 15,7];  $p=0,6928$ ), en het verschil tussen de behandelingen bedroeg -2,776 (95%-BI: -13,3; 7,8;  $p=0,5939$ ).

Farmacokinetische/farmacodynamische populatiemodellering toonde aan dat de vermindering van totale en tonische-atonische aanvalfrequenties, de verbetering van de globale evaluatie van de ernst van de aanvallen en de toename in de mogelijkheid van vermindering van aanvalfrequentie afhankelijk waren van rufinamideconcentraties.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 6 uur na toediening bereikt. Piekconcentratie ( $C_{max}$ ) en plasma-AUC van rufinamide stijgen minder dan proportioneel met doses bij zowel nuchtere als niet-nuchtere gezonde proefpersonen en bij patiënten, waarschijnlijk als gevolg van dosis-gelimiteerd absorptiegedrag. Na enkelvoudige doses verhoogt voedsel de biologische beschikbaarheid (AUC) van rufinamide met ongeveer 34% en de piekplasmaconcentratie met 56%.

Van Inovelon suspensie voor oraal gebruik en Inovelon filmomhulde tabletten is aangetoond dat zij biologisch equivalent zijn.

### Distributie

Bij in-vitrostudies werd slechts een kleine fractie van rufinamide (34%) gebonden aan humane serumproteïnen waarbij albumine ongeveer 80% van deze binding voor haar rekening nam. Dit wijst op minimaal risico van geneesmiddel-geneesmiddelinteracties door verplaatsing van bindinglocaties tijdens gelijktijdige toediening van andere middelen. Rufinamide werd gelijkmatig verdeeld tussen erythrocyten en plasma.

### Biotransformatie

Rufinamide wordt bijna uitsluitend geëlimineerd door middel van metabolisme. De hoofdroute van metabolisme is hydrolyse van de carboxylamidegroep naar het farmacologisch inactieve zuurderivaat CGP 47292. Cytochroom P450-gemedieerd metabolisme is zeer minimaal. De vorming van kleine hoeveelheden glutathionconjugaten kan niet volledig worden uitgesloten.

Rufinamide heeft aangetoond weinig of geen significante capaciteit *in-vitro* te hebben om te werken als een concurrerende of op mechanisme gebaseerde remmer van de volgende humane P450-enzymen: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 of CYP4A9/11-2.

### Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 6-10 uur bij gezonde proefpersonen en patiënten met epilepsie. Indien tweemaal daags met tussenpozen van 12 uur toegediend, accumuleert rufinamide in zoverre als voorspeld door de terminale halfwaardetijd ervan, hetgeen erop wijst dat de farmacokinetica van rufinamide tijd-onafhankelijk zijn (d.w.z. geen auto-inductie van metabolisme).

In een radiotraceronderzoek bij drie gezonde vrijwilligers, was het uitgangspunt (rufinamide) het radioactieve hoofdcomponent in plasma en vertegenwoordigde ongeveer 80% van de totale radioactiviteit en vertegenwoordigde de metaboliet CGP 47292 slechts ongeveer 15%. Nieruitscheiding was de voornaamste eliminatieroute voor aan werkzame stof gerelateerd materiaal en nam 84,7% van de dosis voor zijn rekening.

### Lineairiteit/niet-lineairiteit

De biologische beschikbaarheid van rufinamide is afhankelijk van de dosis. Naarmate de dosis toeneemt, neemt de biologische beschikbaarheid af.

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

#### *Geslacht*

Farmacokinetische populatiemodellering is gebruikt voor het evalueren van de invloed van geslacht op de farmacokinetiek van rufinamide. Dergelijke evaluaties geven aan dat geslacht geen invloed heeft op de farmacokinetiek van rufinamide in een klinisch relevante mate.

#### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van een enkele dosis rufinamide van 400 mg veranderde niet bij patiënten met chronische en ernstig nierfalen in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Plasmaspiegels werden echter verlaagd met ongeveer 30% wanneer hemodialyse werd toegepast na toediening van rufinamide, hetgeen erop wijst dat dit een nuttige procedure kan zijn in geval van overdosering (zie rubriek 4.2 en 4.9).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij patiënten met leverfunctiestoornis en daarom dient Inovelon niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

#### *Ouderen*

Een farmacokinetisch onderzoek bij oudere gezonde vrijwilligers toonde geen significant verschil in farmacokinetische parameters in vergelijking met jongere volwassenen.

#### *Kinderen (1-12 jaar)*

Kinderen hebben over het algemeen een lagere rufinamideklaring dan volwassenen en dit verschil houdt verband met lichaamsgrootte; hoe hoger het lichaamsgewicht, hoe hoger de klaring van rufinamide.

Een recente farmacokinetische populatieanalyse van rufinamide met gepoolde gegevens van 139 proefpersonen (115 LGS-patiënten en 24 gezonde proefpersonen), waaronder 83 pediatrie LGS-patiënten (10 patiënten van 1 tot < 2 jaar, 14 patiënten van 2 tot < 4 jaar, 14 patiënten van 4 tot < 8 jaar, 21 patiënten van 8 tot < 12 jaar en 24 patiënten van 12 tot < 18 jaar), wees erop dat wanneer rufinamide op mg/kg/dag-basis wordt toegediend aan LGS-patiënten van 1 tot < 4 jaar, de blootstelling vergelijkbaar is met de blootstelling bij LGS-patiënten van  $\geq$  4 jaar, bij wie werkzaamheid is aangetoond.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij pasgeboren baby's of baby's en peuters onder de 1 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventionele veiligheidsfarmacologie-onderzoeken onthulden geen speciale gevaren bij klinisch relevante doses.

Bij honden opgemerkte toxiciteiten in niveaus die overeen kwamen met humane blootstelling op de maximaal aanbevolen dosis waren veranderingen in de lever, inclusief galtrombi, cholestase en leverenzymverhogingen waarvan wordt aangenomen dat zij verband houden met verhoogde galafscheiding bij deze diersoort. Bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij de rat en aap werd geen aanwijzing gevonden voor een bijbehorend risico.

Bij reproductieve en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken werden verminderingen van foetale groei en overleving opgemerkt en een aantal doodgeboren kinderen secundair aan toxiciteit bij de moeder. Er werden echter geen effecten op morfologie en functie, inclusief leren of geheugen, opgemerkt bij de nakomelingen. Rufinamide was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen.

Het toxiciteitsprofiel van rufinamide bij jonge dieren was vergelijkbaar met dat bij volwassen dieren. Een lagere toename van het lichaamsgewicht werd waargenomen bij zowel jonge als volwassen ratten en honden. Lichte toxiciteit in de lever werd waargenomen bij zowel jonge als volwassen dieren bij blootstellingsniveaus die lager waren dan of vergelijkbaar waren met de niveaus die bij patiënten werden bereikt. Van alle bevindingen werd omkeerbaarheid aangetoond na stopzetten van de behandeling.

Rufinamide was niet genotoxisch en had geen carcinogeen potentieel. Een bijwerking die niet werd opgemerkt bij klinische onderzoeken, maar wel bij dieren op blootstellingsniveaus die overeen kwamen met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor humaan gebruik, was myelofibrose van het beenmerg bij het carcinogeniteitsonderzoek bij muizen. Benigne botneoplasmen (osteomen) en hyperostose opgemerkt bij muizen werden gezien als een resultaat van de activering van een muisspecifiek virus als gevolg van tijdens het oxidatieve metabolisme van rufinamide vrijkomende fluoride-ionen.

Met betrekking tot het immunotoxische potentieel, kleine thymus en thymus-involutie werden tijdens een 13 weken durend onderzoek geobserveerd bij honden met significante respons op de hoge dosis bij reuen. Tijdens het 13 weken durende onderzoek zijn veranderingen in vrouwelijk beenmerg en lymfoïde veranderingen gemeld bij de hoge dosis met een zwakke incidentie. Bij ratten werd alleen in het carcinogeniteitsonderzoek verlaagde celaantallen in het beenmerg en thymusatrofie opgemerkt.

#### Environmental Risk Assessment (ERA):

Uit milieurisicoanalyses is gebleken dat rufinamide zeer persistent is in het milieu (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Croscarmellose natrium  
Hypromellose  
Magnesiumstearaat  
Natriumlaurylsulfaat

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

### Filmomhulling

Hypromellose  
Macrogolen (8000)  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
IJzeroxiderood (E172)

#### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

#### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminiumblisterverpakkingen, verpakkingen met 10, 30, 50, 60 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Dit geneesmiddel zou een risico voor het milieu kunnen vormen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften (zie rubriek 5.3).

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2007

Datum van laatste verlenging: 09 januari 2012

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inovelon 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg rufinamide.

1 fles van 460 ml bevat 18.400 mg rufinamide.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat:

1,2 mg methylparahydroxybenzoaat (E218),

0,3 mg propylparahydroxybenzoaat (E216),

250 mg sorbitol (E420)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte, licht viskeuze suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Inovelon is geïndiceerd als adjuvante therapie bij de behandeling van aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut (LGS) bij patiënten van 1 jaar en ouder.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met rufinamide dient te worden geïnitieerd door een arts die gespecialiseerd is in pediatrie of neurologie met ervaring in het behandelen van epilepsie.

Inovelon suspensie voor oraal gebruik en Inovelon filmomhulde tabletten zijn onderling uitwisselbaar bij gelijke doses. Patiënten dienen tijdens de overschakelingsperiode te worden gemonitord.

### Dosering

#### ***Gebruik bij kinderen van 1 jaar tot jonger dan 4 jaar***

##### *Patiënten die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dosis van 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag), toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis elke derde dag worden verhoogd met maximaal 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag) tot een beoogde dosis van 45 mg/kg/dag (1,125 ml/kg/dag), toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Voor deze groep patiënten is de maximaal aanbevolen dosis 45 mg/kg/dag (1,125 ml/kg/dag).

##### *Patiënten die valproaat ontvangen:*

Daar valproaat de klaring van rufinamide aanzienlijk vermindert, wordt een lagere maximale dosis



Inovelon aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig valproaat toegediend krijgen. De behandeling dient gestart te worden met een dosis van 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag), toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Volgens klinische respons en tolerantie, kan de dosis elke derde dag worden verhoogd met maximaal 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag) tot een beoogde dosis van 30 mg/kg/dag (0,75 ml/kg/dag), toegediend in twee gelijk verdeelde doses waartussen circa 12 uur zit. Voor deze groep patiënten is de maximaal aanbevolen dosis 30 mg/kg/dag (0,75 ml/kg/dag).

Indien de aanbevolen berekende dosis Inovelon niet haalbaar is, dient de dosis te worden afgerond op de dichtstbijzijnde 0,5 ml rufinamide.

### **Gebruik bij kinderen in de leeftijd van 4 jaar of ouder en minder dan 30 kg**

*Patiënten < 30 kg die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 200 mg (5 ml doseringssuspensie toegediend als twee doses van 2,5 ml, één in de ochtend en één in de avond). Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis zelfs elke derde dag worden verhoogd in stappen van 200 mg/dag, tot een maximaal aanbevolen dosis van 1.000 mg/dag (25 ml/dag).

Doses van maximaal 3.600 mg/dag (90 ml/dag) zijn bij een beperkt aantal patiënten bestudeerd.

*Patiënten < 30 kg die ook valproaat ontvangen:*

Daar valproaat de klaring van rufinamide aanzienlijk vermindert, wordt een lagere maximale dosis Inovelon aanbevolen voor patiënten < 30 kg die gelijktijdig valproaat toegediend krijgen. De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 200 mg. Volgens klinische respons en tolerantie, kan de dosis na minimaal 2 dagen worden verhoogd met 200 mg/dag tot de maximaal aanbevolen dosis van 600 mg/dag (15 ml/dag).

### **Gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 4 jaar en ouder van 30 kg of meer**

*Patiënten > 30 kg die geen valproaat ontvangen:*

De behandeling dient te worden geïnitieerd met een dagelijkse dosis van 400 mg (10 ml doseringssuspensie, toegediend als twee doses van 5 ml). Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis zelfs om de dag worden verhoogd in stappen van 400 mg/dag, tot een maximale aanbevolen dosis als aangegeven in de onderstaande tabel.

Gewichtsbereik	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Aanbevolen maximale dosis	1.800 mg/dag of 45 ml/dag	2.400 mg/dag of 60 ml/dag	3.200 mg/dag of 80 ml/dag

Doses van maximaal 4.000 mg/dag (100 ml/dag) in het 30 - 50 kg bereik of 4.800 mg/dag (120 ml/dag) in de categorie van boven de 50 kg zijn bestudeerd bij een beperkt aantal patiënten.

*Patiënten > 30 kg die ook valproaat ontvangen:*

De behandeling dient gestart te worden met een dagelijkse dosis van 400 mg (10 ml doseringssuspensie, toegediend als twee doses van 5 ml). Volgens klinische respons en tolerantie kan de dosis zelfs om de dag worden verhoogd in stappen van 400 mg/dag, tot een maximaal aanbevolen dosis als aangegeven in de onderstaande tabel.

Gewichtsbereik	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Maximaal aanbevolen dosis	1.200 mg/dag of 30 ml/dag	1.600 mg/dag of 40 ml/dag	2.200 mg/dag of 55 ml/dag

### **Ouderen**

Er is weinig informatie over het gebruik van rufinamide bij oudere mensen. Daar de farmacokinetiek van rufinamide niet anders is bij oudere mensen (zie rubriek 5.2), is dosisaanpassing niet nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

### *Nierfunctiestoornis*

Een onderzoek bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis heeft aangegeven dat dosisaanpassingen niet nodig zijn voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornis is niet bestudeerd. Bij het behandelen van patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn en wordt zorgvuldige dosistitratie aanbevolen. Gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden.

### *Stoppen met rufinamide*

Wanneer de behandeling met rufinamide gestopt moet worden, dient deze geleidelijk afgebouwd te worden. Bij klinische trials werd stoppen met rufinamide bereikt door de dosis om de twee dagen met ongeveer 25% te verlagen (zie rubriek 4.4).

In het geval van één of meer gemiste doses is individuele klinische beoordeling noodzakelijk.

Niet-gecontroleerde open-label onderzoeken geven aanhoudende werkzaamheid op de lange termijn aan, hoewel geen gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd gedurende meer dan drie maanden.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van rufinamide bij pasgeboren baby's of baby's en peuters onder de 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

Rufinamide is voor oraal gebruik.

De suspensie dient tweemaal daags in de ochtend en de avond in twee gelijk verdeelde doses te worden ingenomen.

Inovelon dient met voedsel te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

De suspensie voor oraal gebruik dient voor elke toediening goed te worden geschud. Zie rubriek 6.6 voor verdere bijzonderheden.

De voorgeschreven dosis Inovelon suspensie voor oraal gebruik kan worden toegediend via een enterale voedingssonde. Volg voor toediening van het geneesmiddel de instructies van de fabrikant voor de voedingssonde. Om zeker te zijn van een passende dosering dient na toediening van de suspensie voor oraal gebruik de enterale voedingssonde ten minste eenmaal te worden doorgespoeld met 1 ml water.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, triazoolderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Status epilepticus

Gevallen van status epilepticus zijn tijdens behandeling met rufinamide in klinische ontwikkelingsonderzoeken geobserveerd terwijl dergelijke gevallen niet werden geobserveerd met placebo. Deze gebeurtenissen hebben bij 20% van de gevallen geleid tot het stoppen met rufinamide. Wanneer patiënten nieuwe types aanvallen ontwikkelen en/of een verhoogde status epilepticus frequentie ondervinden die afwijkt van de basislijnconditie van de patiënt, dan dient de voordeel-risicoverhouding van de behandeling opnieuw bepaald te worden.

### Afbouwen van rufinamide

Rufinamide dient geleidelijk te worden afgebouwd om de kans op aanvallen na staking van gebruik te verminderen. Bij klinische onderzoeken werd stoppen bereikt door het verlagen van de dosis met ongeveer 25% om de twee dagen. Er is onvoldoende informatie over het stoppen van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica nadat aanvallen onder controle zijn door toevoeging van rufinamide.

### Reacties van het centrale zenuwstelsel

Behandeling met rufinamide is in verband gebracht met duizeligheid, slaperigheid, ataxie en loopstoornissen, waardoor het voorkomen van accidenteel vallen onder deze populatie kan toenemen (zie rubriek 4.8). Patiënten en verzorgers dienen voorzichtig te zijn tot zij vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van dit geneesmiddel.

### Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidssyndromen door anti-epileptica, waaronder DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en het Stevens-Johnson syndroom, hebben zich voorgedaan in verband met behandeling met rufinamide. Tekenen en symptomen van deze stoornis waren verschillend; patiënten hadden echter specifiek, hoewel niet exclusief, koorts en huiduitslag in verband met andere betrokken orgaansystemen. Andere daaraan gepaard gaande manifestaties omvatten lymfadenopathie, leverfunctietestafwijkingen en hematurie. Doordat de stoornis verschillend is in uitingsvorm, kunnen andere tekenen en symptomen bij orgaansystemen die hier niet zijn vermeld, optreden. Het overgevoeligheidssyndroom door anti-epileptica heeft zich voorgedaan in nauw temporair verband met de start van de behandeling met rufinamide en onder de pediatrische populatie. Wanneer het vermoeden van deze reactie bestaat, dient men te stoppen met rufinamide en een andere behandeling te beginnen. Alle patiënten die een huiduitslag ontwikkelen tijdens het gebruik van rufinamide moeten nauwlettend worden gemonitord.

### QT-verkorting

In een grondig QT-onderzoek produceerde rufinamide een vermindering in QTc-interval proportioneel aan concentratie. Hoewel het onderliggende mechanisme en de veiligheidsrelevantie van deze bevinding niet bekend is, dienen klinische artsen klinisch oordeel te gebruiken bij het bepalen of rufinamide kan worden voorgeschreven aan patiënten die het risico lopen van verdere verkorting van hun QTc-duur (bijv. Congenitaal kort QT-syndroom of patiënten met een familiegeschiedenis van een dergelijk syndroom).

### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen tijdens de behandeling met Inovelon anticonceptiemaatregelen te nemen. Artsen dienen zich ervan te verzekeren dat passende anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinische beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva, of de doses van de componenten van de orale anticonceptiva, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënten (zie rubriek 4.5 en 4.6).

### Parahydroxybenzoaten

Inovelon suspensie voor oraal gebruik bevat parahydroxybenzoaten die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

### Sorbitol

Inovelon suspensie voor oraal gebruik bevat ook sorbitol en dient daarom niet te worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals fructose-intolerantie.

## Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica in diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor Inovelon niet uit.

Daarom dienen patiënten te worden gemonitord op tekenen van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag en men dient de juiste behandeling te overwegen. Bij het optreden van tekenen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag dient men patiënten (en zorgverleners van patiënten) te adviseren medisch advies te vragen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Potentieel voor andere geneesmiddelen om rufinamide te beïnvloeden

##### *Andere anti-epileptica*

Rufinamideconcentraties ondergaan geen klinisch relevante veranderingen bij gelijktijdige toediening met bekende enzyminducerende anti-epileptica.

Voor patiënten die worden behandeld met Inovelon bij wie de toediening van valproaat is gestart, kunnen significante verhogingen van rufinamideplasmaconcentraties optreden. Daarom dient men een dosisverlaging van Inovelon te overwegen bij patiënten die zijn gestart met de behandeling met valproaat (zie rubriek 4.2).

Voor het toevoegen van of stoppen met deze geneesmiddelen of het aanpassen van de dosis van deze geneesmiddelen tijdens de behandeling met rufinamide is mogelijk een aanpassing van de rufinamidedosering nodig (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen significante veranderingen in rufinamideconcentratie opgemerkt na gelijktijdige toediening met lamotrigine, topiramaat of benzodiazepinen.

#### Potentieel voor rufinamide om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

##### *Andere anti-epileptica*

De farmacokinetische interacties tussen rufinamide en andere anti-epileptica zijn geëvalueerd bij patiënten met epilepsie met behulp van farmacokinetische populatiemodellering. Rufinamide schijnt geen klinisch relevant effect te hebben op steady-state-concentraties van carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, topiramaat, fenytoïne of valproaat.

##### *Orale anticonceptiva*

Gelijktijdige toediening van rufinamide 800 mg tweemaal daags en een oraal combinatie-anticonceptivum (ethinylestradiol 35 µg en norethindron 1 mg) gedurende 14 dagen resulteerde in een gemiddelde verlaging van de ethinylestradiol AUC<sub>0-24</sub> van 22% en van norethindron AUC<sub>0-24</sub> van 14%. Er zijn geen onderzoeken gedaan met andere orale of implantaatanticonceptiva. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen die hormonale anticonceptiva gebruiken, wordt geadviseerd een aanvullende veilige en effectieve anticonceptiemethode toe te passen (zie rubriek 4.4 en 4.6).

##### *Cytochroom P450-enzymen*

Rufinamide wordt gemetaboliseerd door hydrolyse en wordt niet in bijzondere mate gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Bovendien remt rufinamide de werking van cytochroom P450-enzymen niet (zie rubriek 5.2). Daardoor zullen er waarschijnlijk geen klinisch significante interacties gemedieerd door middel van remming van het cytochroom P450-systeem door rufinamide optreden. Rufinamide heeft aangetoond het cytochroom P450-enzym CYP3A4 te induceren en kan daarom de plasmaconcentratie van middelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd, verminderen. Het effect was bescheiden tot matig. De gemiddelde CYP3A4-werking, beoordeeld als

klaring van triazolam, was na een behandeling van 11 dagen met 400 mg rufinamide tweemaal daags verhoogd met 55%. De blootstelling aan triazolam was verlaagd met 36%. Hogere rufinamide doses kunnen resulteren in een meer uitgesproken inductie. Men kan niet uitsluiten dat rufinamide ook de blootstelling van door andere enzymen gemetaboliseerde middelen, of middelen die worden getransporteerd door transportproteïnen zoals P-glycoproteïne, kan verminderen.

Aanbevolen wordt dat patiënten die worden behandeld met middelen die worden gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzymstelsel, gedurende twee weken bij het begin van of na afloop van de behandeling met rufinamide, of na elke duidelijke verandering in de dosis, zorgvuldig worden gemonitord. Een aanpassing van de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel moet mogelijk worden overwogen. Deze aanbevelingen dienen ook overwogen te worden wanneer rufinamide gelijktijdig wordt gebruikt met middelen met een nauw therapeutisch venster zoals warfarine en digoxine.

Een specifiek interactie-onderzoek bij gezonde proefpersonen heeft geen invloed van rufinamide onthuld bij een dosis van tweemaal daags 400 mg op de farmacokinetica van olanzapine, een CYP1A2-substraat.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van rufinamide met alcohol.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

###### *Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen:*

Men heeft aangetoond dat bij de nakomelingen van vrouwen met epilepsie, het optreden van misvormingen twee tot drie keer hoger is dan het percentage van ongeveer 3% bij de algemene populatie. Bij de behandelde populatie is een toename van misvormingen opgemerkt met polytherapie; de mate waarin de behandeling en/of de ziekte verantwoordelijk is, is echter niet verklaard.

Bovendien mag effectieve anti-epileptische therapie niet abrupt worden onderbroken, daar de verergering van de ziekte schadelijk is voor zowel de moeder als de foetus. Behandeling met anti-epileptica tijdens de zwangerschap moet zorgvuldig worden besproken met de behandelend arts.

###### *Risico gerelateerd aan rufinamide:*

Dierproeven hebben geen teratogeen effect; wel werd foetotoxiciteit waargenomen in de aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Er zijn voor rufinamide geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap.

Op grond van deze informatie dient rufinamide niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en ook niet door vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen anticonceptie maatregelen gebruiken, tenzij strikt noodzakelijk.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen tijdens de behandeling met rufinamide anticonceptie maatregelen te nemen. Artsen dienen zich ervan te verzekeren dat passende anticonceptie wordt gebruikt en moeten een klinische beoordeling toepassen bij het bepalen of orale anticonceptiva, of de doses van de componenten van de orale anticonceptiva, adequaat zijn op basis van de klinische situatie van de individuele patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wanneer met rufinamide behandelde vrouwen van plan zijn zwanger te worden, dient het verdere gebruik van dit product zorgvuldig te worden overwogen. Tijdens de zwangerschap kan onderbreking van een effectieve anti-epileptische therapie schadelijk zijn voor zowel de moeder als de foetus als het leidt tot verergering van de ziekte.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of rufinamide wordt uitgescheiden in moedermelk. In verband met de mogelijk schadelijke effecten voor de baby die borstvoeding krijgt, dient het geven van borstvoeding te worden vermeden tijdens behandeling van de moeder met rufinamide.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op de vruchtbaarheid na behandeling met rufinamide.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Inovelon kan duizeligheid, slaperigheid en wazig zien veroorzaken. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid kan rufinamide een kleine tot grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Men dient patiënten te adviseren voorzichtig te zijn tijdens activiteiten waarvoor een hoge mate van alertheid, bijv. autorijden of het bedienen van machines, is vereist.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het klinische ontwikkelingsprogramma omvatte meer dan 1.900 patiënten, met verschillende soorten epilepsie, blootgesteld aan rufinamide. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren over het geheel genomen hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid. De meest voorkomende bijwerkingen die met een hogere frequentie dan placebo werden opgemerkt bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut waren slaperigheid en braken. Bijwerkingen waren gewoonlijk mild tot matig in ernst. Het percentage bij het syndroom van Lennox-Gastaut dat stopte als gevolg van bijwerkingen was 8,2% voor patiënten die rufinamide ontvingen en 0% voor patiënten die placebo ontvingen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in het stopzetten van de behandeling bij de groep die werd behandeld met rufinamide waren huiduitslag en braken.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die met een hogere incidentie zijn gerapporteerd dan bij placebo, tijdens de dubbelblinde onderzoeken bij het syndroom van Lennox-Gastaut of bij de gehele aan rufinamide blootgestelde populatie, worden vermeld in de onderstaande tabel volgens de door MedDRA aanbevolen terminologie, systeem/orgaanklasse en per frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen		Longontsteking Influenza Nasofaryngitis Oorinfectie Sinusitis Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Anorexia Eetstoornis Verminderde eetlust		

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
Psychische stoornissen		Angst Slapeloosheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Slaperigheid* Hoofdpijn Duizeligheid*	Status epilepticus* Convulsie Coördinatie abnormaal* Nystagmus Psychomotorische hyperactiviteit Tremor		
Oogaan-doeningen		Diplopie Wazig zien		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Epistaxis		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid Braken	Pijn in de bovenbuik Constipatie Dyspepsie Diarree		
Lever- en galaandoeningen			Leverenzym-verhoging	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag* Acne		
Skelet- spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Rugpijn		
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen		Oligomenorroe		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Vermoeidheid	Loopstoornis*		
Onderzoeken		Gewichtsafname		
Letsels, intoxicaties en verrichtings-com- plicaties		Hoofdletsel Contusie		

\*Kruisreferentie naar rubriek 4.4.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Pediatrie populatie (leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar)

In een multicenter, open-labelonderzoek werd de toevoeging van rufinamide vergeleken met een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker aan het bestaande schema van 1 tot 3 anti-epileptica

bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar met onvoldoende gecontroleerd syndroom van Lennox-Gastaut. 25 patiënten, van wie er 10 patiënten 1 tot 2 jaar oud waren, werden blootgesteld aan rufinamide als adjuvante therapie gedurende 24 weken bij een dosis van maximaal 45 mg/kg/dag in 2 verdeelde doses. De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling in de behandelingsgroep met rufinamide (kwamen voor bij  $\geq 10\%$  van de patiënten) waren infectie van de bovenste luchtwegen en braken (28,0% elk), pneumonie en slaperigheid (20,0% elk), sinusitis, otitis media, diarree, hoesten en pyrexie (16,0% elk), en bronchitis, constipatie, verstopte neus, huiduitslag, prikkelbaarheid en verminderde eetlust (12,0% elk). De frequentie, het type en de ernst van deze bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij kinderen van 4 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen. Karakterisering naar leeftijd bij patiënten jonger dan 4 jaar werd niet geïdentificeerd in de beperkte veiligheidsdatabank vanwege het kleine aantal patiënten in het onderzoek.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Na een acute overdosis kan de maag worden geledigd door middel van maagspoeling of door het induceren van emesis. Er bestaat geen specifiek antidotum voor rufinamide. De behandeling dient ondersteunend te zijn en kan hemodialyse omvatten (zie rubriek 5.2).

Meerdere doseringen van 7.200 mg/dag gingen niet gepaard met ernstige tekenen of symptomen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, carboxamidederivaten; ATC-code: N03AF03.

#### Werkingsmechanisme

Rufinamide moduleert de werking van natriumkanalen, waardoor hun inactieve status wordt verlengd. Rufinamide is werkzaam in een reeks diermodellen van epilepsie.

#### Klinische ervaring

Inovelon (rufinamidetabletten) werd tijdens een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, in doses van maximaal 45 mg/kg/dag gedurende 84 dagen, toegediend aan 139 patiënten met onvoldoende gecontroleerde aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut (inclusief zowel atypische absence-aanvallen als valaanvallen). Mannelijke of vrouwelijke patiënten (tussen de 4 en 30 jaar oud) kwamen in aanmerking als zij een voorgeschiedenis hadden van meerdere types aanvallen, die moesten bestaan uit atypische absence-aanvallen en valaanvallen (d.w.z. tonische-atonische of astatische aanvallen); als ze werden behandeld met 1 tot 3 gelijktijdige anti-epileptica in vaste doses; als ze gedurende de maand voorafgaand aan de uitgangperiode van 28 dagen minimaal 90 aanvallen hadden gehad; als ze gedurende de 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek een EEG hadden gehad waarop een patroon van langzame spike-en-wave-complexen (2,5 Hz) te zien waren; als ze een gewicht van ten minste 18 kg hadden en een CT-scan of MRI-onderzoek hadden waarmee de afwezigheid van een progressieve laesie werd bevestigd. Alle aanvallen werden ingedeeld volgens de herziene indeling van aanvallen van de International League Against Epilepsy. Aangezien het moeilijk is voor verzorgers om een nauwkeurig onderscheid te maken tussen tonische en atonische aanvallen, stemde het internationale panel van deskundigen van kinderneurologen ermee in om deze types aanvallen te groeperen en ze



tonische-atonische aanvallen of “valaanvallen” te noemen. Bijgevolg werden valaanvallen gebruikt als een van de primaire eindpunten. Er werd een significante verbetering opgemerkt voor alle drie de primaire variabelen: het veranderingspercentage in totale aanvalfrequentie per 28 dagen tijdens de onderhoudsfase ten opzichte van de basislijn (-35,8% op Inovelon vs. -1,6% op placebo,  $p=0,0006$ ), het aantal tonische-atonische aanvallen (-42,9% op Inovelon vs. 2,2% op placebo,  $p=0,0002$ ) en het percentage van de ernst van de aanvallen volgens de Globale Evaluatie uitgevoerd door de ouder/voogd aan het einde van de dubbelblinde fase (veel of zeer veel verbeterd bij 32,2% op Inovelon vs. 14,5% op de placebo-arm,  $p=0,0041$ ).

Aanvullend werd Inovelon (rufinamide suspensie voor oraal gebruik) toegediend in een multicenter, open-labelonderzoek waarin de toevoeging van rufinamide werd vergeleken met de toevoeging van een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker aan het bestaande schema van 1 tot 3 anti-epileptica bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot jonger dan 4 jaar met onvoldoende gecontroleerd syndroom van Lennox-Gastaut. In dit onderzoek werden 25 patiënten blootgesteld aan rufinamide als adjuvante therapie gedurende 24 weken bij een dosis van maximaal 45 mg/kg/dag, in 2 verdeelde doses. In totaal kregen 12 patiënten in de controlegroep een ander anti-epilepticum naar keuze van de onderzoeker. Het onderzoek werd voornamelijk opgezet voor de veiligheid en had onvoldoende onderscheidingsvermogen om een verschil aan te tonen met betrekking tot de werkzaamheidsvariabelen van de aanvallen. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met dat bij kinderen van 4 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen. Verder was het een onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling, het gedrag en de taalontwikkeling van patiënten behandeld met rufinamide vergeleken met die van patiënten die een ander anti-epilepticum kregen. De verandering in kleinstekwadratengemiddelde in de score voor totale problemen van de Child Behaviour Checklist (CBCL) na een behandeling van 2 jaar bedroeg 53,75 voor de groep met een ander anti-epilepticum en 56,35 voor de rufinamidegroep (verschil in kleinstekwadratengemiddelde [95%-BI] +2,60 [-10,5; 15,7];  $p=0,6928$ ), en het verschil tussen de behandelingen bedroeg -2,776 (95%-BI: -13,3; 7,8;  $p=0,5939$ ).

Farmacokinetische/farmacodynamische populatiemodellering toonde aan dat de vermindering van totale en tonische-atonische aanvalfrequenties, de verbetering van de globale evaluatie van de ernst van de aanvallen en de toename in de mogelijkheid van vermindering van aanvalfrequentie afhankelijk waren van rufinamideconcentraties.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 6 uur na toediening bereikt. Piekconcentratie ( $C_{max}$ ) en plasma-AUC van rufinamide stijgen minder dan proportioneel met doses in zowel nuchtere als gevoede gezonde proefpersonen en bij patiënten, waarschijnlijk als gevolg van dosis-gelimiteerd absorptiegedrag. Na enkelvoudige doses verhoogt voedsel de biologische beschikbaarheid (AUC) van rufinamide met ongeveer 34% en de piekplasmaconcentratie met 56%.

Van Inovelon suspensie voor oraal gebruik en Inovelon filmomhulde tabletten is aangetoond dat zij biologisch equivalent zijn.

### Distributie

Bij in-vitrostudies werd slechts een kleine fractie van rufinamide (34%) gebonden aan humane serumproteïnen waarbij albumine ongeveer 80% van deze binding voor haar rekening nam. Dit wijst op minimaal risico van geneesmiddel-geneesmiddelinteracties door verdringing van bindinglocaties tijdens gelijktijdige toediening van andere middelen. Rufinamide werd gelijkmatig verdeeld tussen erythrocyten en plasma.

## Biotransformatie

Rufinamide wordt bijna uitsluitend geëlimineerd door middel van metabolisme. De hoofdroute van metabolisme is hydrolyse van de carboxylamidegroep tot het farmacologisch inactieve zuurderivaat CGP 47292. Cytochroom P450-gemedieerd metabolisme is zeer minimaal. De vorming van kleine hoeveelheden glutathionconjugaten kan niet volledig worden uitgesloten.

Rufinamide heeft aangetoond weinig of geen significante capaciteit *in-vitro* te hebben om te werken als een concurrerende of op mechanisme gebaseerde remmer van de volgende humane P450-enzymen: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 of CYP4A9/11-2.

## Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 6-10 uur bij gezonde proefpersonen en patiënten met epilepsie. Indien tweemaal daags met tussenpozen van 12 uur toegediend, accumuleert rufinamide in zoverre als voorspeld door de terminale halfwaardetijd ervan, hetgeen erop wijst dat de farmacokinetica van rufinamide tijd-afhankelijk zijn (d.w.z. geen auto-inductie van metabolisme).

In een radiotraceronderzoek bij drie gezonde vrijwilligers, was het uitgangspunt (rufinamide) de radioactieve hoofdcomponent in plasma en vertegenwoordigde ongeveer 80% van de totale radioactiviteit, terwijl de metaboliet CGP 47292 slechts ongeveer 15% vertegenwoordigde. Nieruitscheiding was de voornaamste eliminatieroute voor aan werkzame stof gerelateerd materiaal en nam 84,7% van de dosis voor zijn rekening.

## Lineairiteit/niet-lineairiteit

De biologische beschikbaarheid van rufinamide is afhankelijk van de dosis. Naarmate de dosis toeneemt, neemt de biologische beschikbaarheid af.

## Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

### *Geslacht*

Farmacokinetische populatiemodellering is gebruikt voor het evalueren van de invloed van geslacht op de farmacokinetiek van rufinamide. Dergelijke evaluaties geven aan dat geslacht geen invloed heeft op de farmacokinetiek van rufinamide in een klinisch relevante mate.

### *Nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van een enkele dosis rufinamide van 400 mg veranderde niet bij patiënten met chronisch en ernstig nierfalen in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Plasmaspiegels werden echter met ongeveer 30% verlaagd wanneer hemodialyse werd toegepast na toediening van rufinamide, hetgeen erop wijst dat dit een nuttige procedure kan zijn in geval van overdosering (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen onderzoeken gedaan bij patiënten met leverfunctiestoornis en daarom dient Inovelon niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### *Ouderen*

Een farmacokinetisch onderzoek bij oudere gezonde vrijwilligers toonde geen significant verschil in farmacokinetische parameters in vergelijking met jongere volwassenen.

### *Kinderen (1-12 jaar)*

Kinderen hebben over het algemeen lagere rufinamideklaring dan volwassenen en dit verschil houdt verband met lichaams grootte; hoe hoger het lichaamsgewicht, hoe hoger de klaring van rufinamide.

Een recente farmacokinetische populatieanalyse van rufinamide met gepoolde gegevens van 139 proefpersonen (115 LGS-patiënten en 24 gezonde proefpersonen), waaronder 83 pediatrische

LGS-patiënten (10 patiënten van 1 tot < 2 jaar, 14 patiënten van 2 tot < 4 jaar, 14 patiënten van 4 tot < 8 jaar, 21 patiënten van 8 tot < 12 jaar en 24 patiënten van 12 tot < 18 jaar), wees erop dat wanneer rufinamide op mg/kg/dag-basis wordt toegediend aan LGS-patiënten van 1 tot < 4 jaar, de blootstelling vergelijkbaar is met de blootstelling bij LGS-patiënten van  $\geq 4$  jaar, bij wie werkzaamheid is aangetoond.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij pasgeboren baby's of baby's en peuters onder de 1 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventionele veiligheidsfarmacologie-onderzoeken onthulden geen speciale gevaren bij klinisch relevante doses.

Bij honden opgemerkte toxiciteiten in niveaus die overeen kwamen met humane blootstelling aan de maximaal aanbevolen dosis waren veranderingen in de lever, inclusief galtrombi, cholestase en leverenzymverhogingen waarvan wordt aangenomen dat zij verband houden met verhoogde galafscheiding in dit species. Bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij de rat en aap werd geen aanwijzing gevonden voor een bijbehorend risico.

Bij reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken werden verminderingen van foetale groei en overleving opgemerkt en een aantal doodgeboren kinderen secundair aan toxiciteit bij de moeder. Er werden echter geen effecten op morfologie en functie, inclusief leren of geheugen, opgemerkt bij de nakomelingen. Rufinamide was niet teratogeen bij muizen, ratten of konijnen.

Het toxiciteitsprofiel van rufinamide bij jonge dieren was vergelijkbaar met dat bij volwassen dieren. Een lagere toename van het lichaamsgewicht werd waargenomen bij zowel jonge als volwassen ratten en honden. Lichte toxiciteit in de lever werd waargenomen bij zowel jonge als volwassen dieren bij blootstellingsniveaus die lager waren dan of vergelijkbaar waren met de niveaus die bij patiënten werden bereikt. Van alle bevindingen werd omkeerbaarheid aangetoond na stopzetten van de behandeling.

Rufinamide was niet genotoxisch en had geen carcinogeen potentieel. Een bijwerking die niet werd geobserveerd in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren op blootstellingsniveaus die overeen kwamen met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor humaan gebruik was myelofibrose van het beenmerg bij het carcinogeniteitsonderzoek bij muizen. Benigne botneoplasmen (osteomen) en hyperostose opgemerkt bij muizen werden gezien als een resultaat van de activering van een muisspecifiek virus als gevolg van tijdens het oxidatieve metabolisme van rufinamide vrijkomende fluoride-ionen.

Met betrekking tot het immunotoxische potentieel, werden bij honden kleine thymus en thymische involutie opgemerkt tijdens een 13 weken durend onderzoek met een significante respons op hoge dosis bij de mannetjes. Tijdens het 13 weken durende onderzoek zijn veranderingen in vrouwelijk beenmerg en lymfeachtige veranderingen gemeld bij de hoge dosis met een zwakke incidentie. Bij ratten werd alleen in het carcinogeniteitsonderzoek verlaagde celaantallen in het beenmerg en thymusatrofie opgemerkt.

#### Environmental Risk Assessment (ERA):

Uit milieurisicoanalyses is gebleken dat rufinamide zeer persistent is in het milieu (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460)  
Carmellose-natrium (E466)  
Hydroxyethylcellulose  
Citroenzuur, watervrij (E330)  
Simeticonemulsie, 30% met benzoëzuur, cyclotetrasiloxaan, dimethicon, glycolstearaat en glyceryldistearaat, methylcellulose, PEG-40-stearaat (polyethyleenglycolstearaat), polysorbaat 65, silicagel, sorbinezuur, zwavelzuur en water.  
Poloxamer 188  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Propylparahydroxybenzoaat (E216)  
Propyleenglycol (E1520)  
Kaliumsorbaat (E202)  
Sorbitol (E420), vloeibaar (niet-kristalliserend)  
Sinaasappelsmaakstof  
Water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na de eerste opening: 90 dagen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een georiënteerd-polyethyleentereftalaat (o-PET) fles met een kindveilige polypropyleen (PP) sluiting; elke fles bevat 460 ml suspensie in een kartonnen buitendoos.

Elke doos bevat één fles, twee identiek gekalibreerde orale doseringsspuiten en een druk-in-flesadapter (PIBA). De orale doseringsspuiten zijn gegradeerd in stappen van 0,5 ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Vorbereiding: De druk-in-flesadapter (PIBA) die wordt geleverd in de productdoos dient voorafgaand aan gebruik stevig in de hals van de fles te worden gedrukt en voor de duur van het gebruik van de fles te blijven zitten. De doseringsspuit dient in de PIBA te worden ingebracht en de dosis te worden onttrokken aan de omgekeerde fles. De dop dient na elk gebruik te worden teruggeplaatst. De dop past goed wanneer de PIBA op zijn plaats zit.

Nasogastrische sonde (NG): polyvinylchloride (pvc) sonde met een maximale lengte van 40 cm en sondediameter 5 Fr. Om zeker te zijn van een passende dosering dient na toediening van de suspensie voor oraal gebruik de enterale voedingssonde ten minste eenmaal te worden doorgespoeld met 1 ml water.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Dit geneesmiddel zou een risico voor het milieu kunnen vormen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften (zie rubriek 5.3).

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/378/017

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2007  
Datum van laatste verlenging: 09 januari 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

## **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 100 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 100 mg rufinamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiters voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**10**  
10 filmomhulde tabletten  
**30**  
30 filmomhulde tabletten  
**50**  
50 filmomhulde tabletten  
**60**  
60 filmomhulde tabletten  
**100**  
100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: (MM/JJJJ)

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/378/001-005

**13. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inovelon 100 mg tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 100 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 200 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 200 mg rufinamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**10**

10 filmomhulde tabletten

**30**

30 filmomhulde tabletten

**50**

50 filmomhulde tabletten

**60**

60 filmomhulde tabletten

**100**

100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: (MM/JJJJ)

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/378/006-010

**13. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inovelon 200 mg tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 200 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 400 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 400 mg rufinamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

**10**

10 filmomhulde tabletten

**30**

30 filmomhulde tabletten

**50**

50 filmomhulde tabletten

**60**

60 filmomhulde tabletten

**100**

100 filmomhulde tabletten

**200**

200 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: (MM/JJJJ)

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/378/011-016

**13. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inovelon 400 mg tabletten

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 400 mg filmomhulde tabletten  
Rufinamide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eisai

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Inovelon 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik  
Rufinamide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml Inovelon suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg rufinamide.  
1 fles bevat 18.400 mg rufinamide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook methylparahydroxybenzoaat (E218)  
propylparahydroxybenzoaat (E216)  
sorbitol (E420)

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor oraal gebruik 460 ml.  
Elke doos bevat 1 fles, 2 spuitjes en 1 druk-in-flesadapter (PIBA).

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Goed schudden voor gebruik.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:  
Na de eerste opening: binnen 90 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/06/378/017

**13. BATCHNUMMER**

Partij/Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Inovelon 100 mg filmomhulde tabletten**  
**Inovelon 200 mg filmomhulde tabletten**  
**Inovelon 400 mg filmomhulde tabletten**  
Rufinamide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Inovelon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Inovelon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Inovelon bevat een geneesmiddel dat rufinamide wordt genoemd. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd. Deze middelen worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie (een aandoening waarbij iemand aanvallen of toevallen krijgt).

Inovelon wordt samen met andere geneesmiddelen gebruikt voor het behandelen van aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar. Het syndroom van Lennox-Gastaut is de naam die is gegeven aan een groep ernstige epilepsieën waarin u herhaalde aanvallen van diverse types kunt ondervinden.

Uw arts heeft u Inovelon gegeven om het aantal aanvallen of toevallen te verminderen.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor triazoolderivaten of voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker als:

- u Congenitaal kort QT-syndroom of een familiegeschiedenis van een dergelijk syndroom (elektrische storing van het hart) heeft, omdat het zou kunnen verergeren door het innemen van rufinamide.
- u leverproblemen heeft. Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van rufinamide in deze groep dus het kan nodig zijn om de dosis van uw geneesmiddel langzamer te verhogen. Als uw leverziekte ernstig is, kan de arts besluiten dat Inovelon niet geschikt voor u is.

- u huiduitslag of koorts krijgt. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie. Raadpleeg onmiddellijk de arts omdat dit in zeer zeldzame gevallen zeer ernstig kan worden.
- u lijdt aan een toename van het aantal of de ernst of de duur van uw aanvallen. U dient onmiddellijk contact op te nemen met de arts als dit gebeurt.
- u problemen met lopen, abnormale beweging, duizeligheid of slaperigheid ondervindt. Informeer de arts als bij u sprake is van een van deze problemen.
- u dit geneesmiddel inneemt en op welk moment dan ook gedachten heeft om uzelf te verwonden of te doden; **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis** (zie rubriek 4).

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, zelfs wanneer deze voorvallen op enig moment in het verleden zijn voorgekomen.

## **Kinderen**

Aangezien er niet voldoende informatie is over het gebruik van Inovelon in deze leeftijdsgroep dient dit middel niet te worden gegeven aan kinderen die jonger zijn dan 1 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Inovelon nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Als u de volgende geneesmiddelen inneemt: fenobarbital, fosfenytoïne, fenytoïne of primidon, wordt u mogelijk gedurende twee weken, bij aanvang of na afloop van de behandeling met rufinamide of na een duidelijke verandering in de dosis, zorgvuldig gecontroleerd. Een verandering in de dosis van de andere geneesmiddelen kan nodig zijn omdat zij iets minder effectief kunnen worden als ze tegelijk met rufinamide worden gebruikt.

### Anti-epileptica en Inovelon

Als de arts een aanvullende behandeling voor epilepsie (bijv. valproaat) voorschrijft of aanbeveelt, moet u het de arts vertellen dat u Inovelon inneemt, omdat het mogelijk is dat de dosis moet worden aangepast.

Bij volwassenen en kinderen die naast rufinamide ook valproaat innemen, leidt dit tot hoge rufinamidegehalten in het bloed. Vertel het uw arts als u valproaat inneemt, want mogelijk moet de dosis Inovelon door uw arts worden verlaagd.

Informeer de arts als u hormonale/orale anticonceptie gebruikt, bijv. 'de pil'. Inovelon kan ervoor zorgen dat de pil niet effectief is om een zwangerschap te voorkomen. Daarom wordt u geadviseerd een extra veilige en effectieve anticonceptiemethode (zoals een barrièremethode, bijv. condooms) te gebruiken terwijl u Inovelon inneemt.

Informeer de arts als u de bloedverdunner warfarine gebruikt. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet aanpassen.

Informeer de arts als u digoxine inneemt (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van hartaandoeningen). Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet aanpassen.

## **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Zie rubriek 3 – 'Hoe gebruikt u dit middel?' voor advies over waarop u moet letten met eten en drinken bij gebruik van Inovelon.



## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Inovelon inneemt. U mag Inovelon alleen tijdens uw zwangerschap gebruiken wanneer de arts dat zegt.

Tijdens het gebruik van Inovelon wordt u geadviseerd geen borstvoeding te geven, omdat niet bekend is of rufinamide aanwezig zal zijn in borstvoeding.

Wanneer u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet u anticonceptiemiddelen gebruiken terwijl u Inovelon gebruikt.

Neem contact op met de arts of apotheker voordat u naast Inovelon een ander geneesmiddel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt duizelig of slaperig worden van Inovelon en het kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden, met name aan het begin van de behandeling of na verhoging van de dosis. Wanneer dit u overkomt, mag u niet autorijden en geen machines bedienen.

## **Inovelon bevat lactose**

Wanneer uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie hebt voor sommige suikers, neem dan contact op met de arts alvorens dit geneesmiddel in te nemen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het kan even duren voordat duidelijk is wat voor u de beste dosis Inovelon is. De dosis wordt voor u berekend door de arts en is afhankelijk van uw leeftijd, gewicht en of u Inovelon gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel met de naam valproaat.

### Kinderen tussen 1 en 4 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is dagelijks 10 mg per kilogram lichaamsgewicht. Deze dosis moet worden verdeeld in twee gelijke delen: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan elke derde dag worden verhoogd met 10 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht.

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 45 mg per kilogram lichaamsgewicht. Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 30 mg per kilogram lichaamsgewicht.

### Kinderen van 4 jaar of ouder die minder wegen dan 30 kg

De aanbevolen aanvangsdosis is 200 mg (5 ml) per dag. Deze dosis moet worden verdeeld in twee gelijke delen: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan elke derde dag worden verhoogd met 200 mg.

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 1.000 mg. Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 600 mg.

## Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg per dag. Deze dosis moet worden verdeeld in twee gelijke delen: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan om de dag worden verhoogd met 400 mg.

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 3.200 mg, afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 2.200 mg, afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses en uw arts kan de dosis aanpassen afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Als u bijwerkingen ondervindt, kan uw arts de dosis langzamer verhogen.

Inovelon tabletten moeten tweemaal daags met water worden ingenomen, in de ochtend en in de avond. Inovelon dient met voedsel te worden ingenomen. Als u problemen heeft met slikken, kunt u de tablet fijnmaken en het poeder vervolgens mengen in ongeveer een half glas (100 ml) water en onmiddellijk drinken. U kunt de tabletten ook in twee gelijke helften breken en deze doorslikken met water.

Verlaag de dosis niet of stop niet met dit geneesmiddel, tenzij de arts u dat zegt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Wanneer u meer van Inovelon ingenomen kunt hebben dan u zou mogen, vertel dit dan onmiddellijk aan de arts of apotheker of neem contact op met de ziekenhuisafdeling spoedeisende hulp bij u in de buurt en breng uw geneesmiddel mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem uw geneesmiddel verder normaal in wanneer u vergeet een dosis in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Wanneer u meer dan één dosis bent vergeten in te nemen, vraag de arts dan om advies.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Wanneer de arts u adviseert te stoppen met de behandeling, volg dan de instructies van de arts met betrekking tot de geleidelijke verlaging van Inovelon om het risico van toename van aanvallen te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan Inovelon bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn:

Uitslag en/of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie. Informeer uw arts wanneer deze bijwerkingen optreden of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis.

Verandering in de types aanvallen die u ondervindt/frequentere langdurige aanvallen (status epilepticus genaamd). Informeer onmiddellijk uw arts.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica zoals Inovelon heeft erover gedacht zichzelf te verwonden of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie rubriek 2).

U kunt de volgende bijwerkingen ondervinden bij dit geneesmiddel. Informeer de arts wanneer u een van de volgende verschijnselen heeft:

Zeer vaak (meer dan 1 op 10 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, vermoeidheid.

Vaak (meer dan 1 op 100 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Problemen in verband met zenuwen zoals: problemen met lopen, abnormale beweging, convulsies/aanvallen, ongewone oogbewegingen, wazig zien, trillen.

Problemen in verband met de maag zoals: maagpijn, obstipatie, indigestie, dunne ontlasting (diarree), verlies of verandering van eetlust, gewichtsverlies.

Infecties: oorinfectie, griep, verstopte neus, infectie op de borst.

Daarnaast hebben patiënten ondervonden: angst, slapeloosheid, neusbloedingen, acne, huiduitslag, rugpijn, onregelmatige menstruatie, blauwe plekken, hoofdletsel (als gevolg van accidenteel letsel tijdens een aanval).

Soms (tussen 1 op 100 en 1 op 1.000 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Allergische reacties en een toename in markers van leverfunctie (leverenzymverhoging).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het uiterlijk van het geneesmiddel is veranderd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rufinamide.  
  
Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg rufinamide.  
Elke 200 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg rufinamide.  
Elke 400 mg filmomhulde tablet bevat 400 mg rufinamide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, maïszetmeel, croscarmellosenatrium, hypromellose, magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat en watervrij colloïdaal siliciumdioxide. De filmomhulling bestaat uit hypromellose, macrogolen (8000), titaandioxide (E171), talk en ijzeroxiderood (E172).

### Hoe ziet Inovelon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Inovelon 100 mg tabletten zijn roze, ovale, iets bolle filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C261' aan de ene kant en blanco aan de andere kant.  
Zij zijn verkrijgbaar in pakken met 10, 30, 50, 60 en 100 filmomhulde tabletten.
- Inovelon 200 mg tabletten roze, ovale, iets bolle filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C262' aan de ene kant en blanco aan de andere kant.  
Zij zijn verkrijgbaar in pakken met 10, 30, 50, 60 en 100 filmomhulde tabletten.
- Inovelon 400 mg tabletten zijn roze, ovale, iets bolle filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan beide zijden, voorzien van reliëf 'C263' aan de ene kant en blanco aan de andere kant.  
  
Zij zijn verkrijgbaar in pakken met 10, 30, 50, 60, 100 en 200 filmomhulde tabletten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**  
Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

**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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

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

**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)

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Inovelon 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik** Rufinamide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Inovelon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Inovelon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Inovelon bevat een geneesmiddel dat rufinamide wordt genoemd. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-epileptica worden genoemd, die worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie (een aandoening waarbij iemand aanvallen en toevallen heeft).

Inovelon wordt gebruikt met andere geneesmiddelen voor het behandelen van aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 1 jaar. Het syndroom van Lennox-Gastaut is de naam die is gegeven aan een groep ernstige epilepsieën waarin u herhaalde aanvallen van diverse types kunt ondervinden.

Uw arts heeft u Inovelon gegeven om het aantal aanvallen of toevallen te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor triazoolderivaten of voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker als:

- u Congenitaal kort QT-syndroom of een familiegeschiedenis van een dergelijk syndroom (elektrische storing van het hart) heeft, omdat dat zou kunnen verergeren door het innemen van rufinamide.
- u aan leverproblemen lijdt. Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van rufinamide in deze groep, dus het kan nodig zijn de dosis van uw geneesmiddel langzamer te verhogen. Als uw leverziekte ernstig is, kan de arts besluiten dat Inovelon niet geschikt voor u is.

- u huiduitslag of koorts krijgt. Dit kunnen tekenen van een allergische reactie zijn. Raadpleeg onmiddellijk de arts omdat dit in zeer zeldzame gevallen ernstig kan worden.
- u lijdt aan een toename van het aantal of de ernst of de duur van uw aanvallen. U dient onmiddellijk contact op te nemen met de arts als dit gebeurt.
- u problemen met lopen, abnormale beweging, duizeligheid of slaperigheid ondervindt. Informeer de arts als bij u sprake is van een van deze problemen.
- u dit geneesmiddel inneemt en op welk moment dan ook gedachten heeft om uzelf te verwonden of te doden; **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis** (zie rubriek 4).

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, zelfs wanneer deze voorvallen op enig moment in het verleden zijn voorgekomen.

## **Kinderen**

Aangezien er niet voldoende informatie is over het gebruik van Inovelon in deze leeftijdsgroep dient dit middel niet te worden gegeven aan kinderen die jonger zijn dan 1 jaar.

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Inovelon nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Als u de volgende geneesmiddelen inneemt: fenobarbital, fosfenytoïne, fenytoïne of primidon, wordt u mogelijk gedurende twee weken, bij aanvang of na afloop van de behandeling met rufinamide of na een duidelijke verandering in de dosis, zorgvuldig gecontroleerd. Een verandering in de dosis van de andere geneesmiddelen kan nodig zijn omdat zij iets minder effectief kunnen worden als ze tegelijk met rufinamide worden gebruikt.

## Anti-epileptica en Inovelon

Als de arts een aanvullende behandeling voor epilepsie (bijv. valproaat) voorschrijft of aanbeveelt, moet u het de arts vertellen dat u Inovelon inneemt, omdat het mogelijk is dat de dosis moet worden aangepast.

Bij volwassenen en kinderen die naast rufinamide ook hoge doses valproaat innemen, leidt dit tot hoge rufinamidegehalten in het bloed. Vertel het uw arts als u valproaat inneemt, want mogelijk moet de dosis Inovelon door uw arts worden verlaagd.

Informeer de arts als u hormonale/orale anticonceptie gebruikt (bijvoorbeeld 'de pil'). Inovelon kan ervoor zorgen dat de pil niet effectief is om een zwangerschap te voorkomen. Daarom wordt u geadviseerd een extra veilige en effectieve anticonceptiemethode (zoals een barrièremethode, bijv. condooms) te gebruiken terwijl u Inovelon inneemt.

Informeer de arts als u de bloedverdunner warfarine gebruikt. Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet aanpassen.

Informeer de arts als u digoxine inneemt (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van hartaandoeningen). Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet aanpassen.

## **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Zie rubriek 3 – 'Hoe gebruikt u dit middel?' voor advies over waarop u moet letten met eten en drinken bij gebruik van Inovelon.



## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Inovelon inneemt. U mag Inovelon alleen tijdens uw zwangerschap gebruiken wanneer de arts dat zegt.

Tijdens het gebruik van Inovelon wordt u geadviseerd geen borstvoeding te geven, omdat niet bekend is of rufinamide aanwezig zal zijn in borstvoeding.

Wanneer u een vrouw bent die kinderen kan krijgen, moet u anticonceptiemiddelen gebruiken terwijl u Inovelon gebruikt.

Neem contact op met de arts of apotheker voordat u naast Inovelon een ander geneesmiddel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt duizelig of slaperig worden van Inovelon en het kan uw gezichtsvermogen aantasten, met name aan het begin van de behandeling of na verhoging van de dosis. Wanneer dit u overkomt, mag u niet autorijden en geen machines bedienen.

## **Inovelon bevat sorbitol**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **Inovelon bevat methylparahydroxybenzoesaat (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216)**

Deze bestanddelen kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het kan even duren voordat duidelijk is wat voor u de beste dosis Inovelon is. De dosis wordt voor u berekend door de arts en is afhankelijk van uw leeftijd, gewicht en of u Inovelon gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel met de naam valproaat.

### Kinderen tussen 1 en 4 jaar

De aanbevolen aanvangsdosis is dagelijks 10 mg (0,25 ml) per kilogram lichaamsgewicht. Deze moet worden verdeeld over twee gelijke doses: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan elke derde dag worden verhoogd met 10 mg (0,25 ml) voor elke kilogram lichaamsgewicht.

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 45 mg (1,125 ml) per kilogram lichaamsgewicht. Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 30 mg (0,75 ml) per kilogram lichaamsgewicht.

### Kinderen van 4 jaar of ouder die minder dan 30 kg wegen

De aanbevolen aanvangsdosis is 200 mg (5 ml) per dag. Deze dosis moet worden verdeeld in twee gelijke delen: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan elke derde dag worden verhoogd met 200 mg (5 ml).

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 1.000 mg (25 ml). Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 600 mg (15 ml).

#### Volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen aanvangsdosis is 400 mg (10 ml) per dag. Deze dosis moet worden verdeeld in twee gelijke delen: de ene helft is voor 's ochtends en de andere helft is voor 's avonds. De dosis wordt voor u berekend door de arts en kan om de dag worden verhoogd met 400 mg (10 ml).

De maximale dagelijkse dosis is afhankelijk van of u wel of niet valproaat gebruikt. Als u geen valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 3.200 mg (80 ml), afhankelijk van uw lichaamsgewicht. Als u valproaat gebruikt, is de maximale dagelijkse dosis 2.200 mg (55 ml), afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

Sommige patiënten kunnen reageren op lagere doses en uw arts kan de dosis aanpassen afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

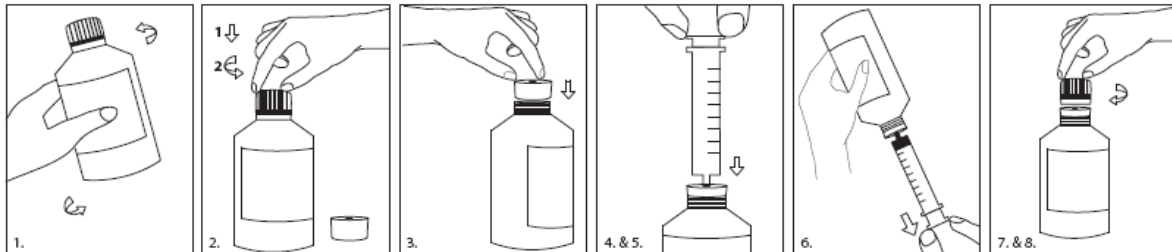
Als u bijwerkingen ondervindt, kan uw arts de dosis langzamer verhogen.

Inovelon suspensie voor oraal gebruik moet elke dag tweemaal daags worden ingenomen, eenmaal in de ochtend en eenmaal in de avond. Inovelon dient met voedsel te worden ingenomen.

#### Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik voor dosering de meegeleverde spuit en adapter.

Instructies voor het gebruik van de spuit en adapter worden hieronder gegeven:



1. Goed schudden voor gebruik.
2. Duw omlaag (1) en draai de dop (2) om de fles te openen.
3. Steek de adapter in de hals van de fles tot een nauwe afsluiting is gemaakt.
4. Duw de zuigervan de spuit helemaal omlaag.
5. Steek de spuit zo ver mogelijk in de opening van de adapter.
6. Keer hem om en onttrek de voorgeschreven hoeveelheid Inovelon aan de fles.
7. Draai hem rechtop en verwijder de spuit.
8. Laat de adapter zitten en plaats de dop terug op de fles.
9. Haal de zuiger na de dosistoediening uit de cilinder en dompel beide onderdelen volledig onder in WARM water met zeep.
10. Dompel de cilinder en zuiger onder in water om resten reinigingsmiddel te verwijderen. Schud het overtollige water eraf en laat de onderdelen aan de lucht drogen. Droog de dispensers niet af met een doek.
11. Reinig en hergebruik de spuit niet vaker dan 40 keer, of als de markeringen op de spuit vervagen.

Verlaag de dosis niet of stop niet met dit geneesmiddel, tenzij de arts u dat zegt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Wanneer u mogelijk meer Inovelon hebt ingenomen dan u zou mogen, vertel dit dan onmiddellijk de arts of apotheker of neem contact op met de afdeling spoedeisende hulp van uw dichtstbijzijnde ziekenhuis en neem uw geneesmiddel mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem uw geneesmiddel verder normaal in wanneer u bent vergeten een dosis in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Wanneer u meer dan één dosis bent vergeten, raadpleeg dan de arts.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Wanneer de arts adviseert te stoppen met de behandeling, volg dan zijn/haar instructies met betrekking tot de geleidelijke verlaging van Inovelon om het risico van een toename van aanvallen te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan Inovelon bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn:

Uitslag en/of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie. Informeer uw arts wanneer deze bijwerkingen optreden of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis.

Verandering in de types aanvallen die u ondervindt/frequentere langdurige aanvallen (status epilepticus genaamd). Informeer onmiddellijk uw arts.

Een klein aantal mensen dat wordt behandeld met anti-epileptica zoals Inovelon heeft erover gedacht zichzelf te verwonden of te doden. Als u op enig moment deze gedachten heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts (zie rubriek 2).

U kunt de volgende bijwerkingen ondervinden met dit geneesmiddel. Informeer uw arts als u een van de volgende bijwerkingen hebt:

Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, slaperigheid, vermoeidheid.

Vaak (meer dan 1 op de 100 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Problemen in verband met zenuwen zoals: problemen met lopen, abnormale beweging, convulsies/aanvallen, ongewone oogbewegingen, wazig zien, trillen.

Problemen in verband met de maag zoals: maagpijn, obstipatie, indigestie, zachte ontlasting (diarree), verlies of verandering van eetlust, gewichtsverlies.

Infecties: oorinfectie, griep, verstopte neus, infectie op de borst.

Daarnaast hebben patiënten ondervonden: angst, slapeloosheid, neusbloedingen, acne, huiduitslag, rugpijn, onregelmatige menstruatie, blauwe plekken, hoofdletsel (als gevolg van accidenteel letsel tijdens een aanval).

Soms (tussen 1 op de 100 en 1 op de 1.000 patiënten) voorkomende bijwerkingen van Inovelon zijn:

Allergische reacties en een toename in markers van leverfunctie (leverenzymverhoging).

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Als u meer dan 90 dagen na de eerste opening van de fles nog suspensie over hebt in de fles, mag u die niet meer gebruiken.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het uiterlijk of de geur van uw geneesmiddel is veranderd. Breng het geneesmiddel terug naar de apotheker.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rufinamide. Elke milliliter bevat 40 mg rufinamide. 5 ml bevat 200 mg rufinamide.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose en carmellosenatrium, watervrij citroenzuur, simeticonemulsie 30% (bevat benzoëzuur, cyclotetrasiloxaan, dimethicon, glycolstearaat en glyceryldistearaat, methylcellulose, PEG-40-stearaat [polyethyleenglycolstearaat], polysorbaat 65, silicagel, sorbinezuur, zwavelzuur en water), poloxameer 188, hydroxyethylcellulose, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), kaliumsorbaat, propyleenglycol (E1520), sorbitol, vloeistof (niet-kristalliserend), sinaasappelsmaakstof en water.

### Hoe ziet Inovelon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Inovelon is een witte, licht viskeuze suspensie. Ze wordt geleverd in een fles van 460 ml met twee identieke spuitjes en een indrukflesadapter (PIBA). De spuitjes zijn gegradeerd in stappen van 0,5 ml.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**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)

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).