

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 100 mg filmdragerade tabletter
Inovelon 200 mg filmdragerade tabletter
Inovelon 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oral tablett

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg rufinamid.
En filmdragerad tablett innehåller 200 mg rufinamid.
En filmdragerad tablett innehåller 400 mg rufinamid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En 100 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg laktos (som monohydrat).
En 200 mg filmdragerad tablett innehåller 40 mg laktos (som monohydrat).
En 400 mg filmdragerad tablett innehåller 80 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

100 mg: rosa, oval, något konvex tablett, cirka 10,2 mm lång, skårad på båda sidor, präglad "C261" på ena sidan och blank på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

200 mg: rosa, oval, något konvex tablett, cirka 15,2 mm lång, skårad på båda sidor, präglad "C262" på ena sidan och blank på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

400 mg: rosa, oval, något konvex tablett, cirka 18,2 mm lång, skårad på båda sidor, präglad "C263" på ena sidan och blank på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inovelon är indicerat som tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) hos patienter 1 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med rufinamid skall inledas av en läkare som är specialist i pediatrik eller neurologi och med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Inovelon oral suspension och Inovelon filmdragerade tabletter är utbytbara sinsemellan vid lika doser. Patienter skall övervakas under utbytesperioden.

Dosering

Användning till barn från 1 år upp till 4 år

Patienter som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos på 10 mg/kg som administreras i två lika stora doser med 12 timmars mellanrum. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 10 mg/kg/dag var tredje dag till en måldos på 45 mg/kg/dag som administreras i två lika stora doser med cirka 12 timmars mellanrum. För den här patientpopulationen är högsta rekommenderade dos 45 mg/kg/dag.

Patienter som behandlas med valproat:

Eftersom valproat signifikant minskar clearance för rufinamid rekommenderas en lägre maximal dos Inovelon för patienter som samtidigt behandlas med valproat. Behandling bör inledas med en daglig dos på 10 mg/kg som administreras i två lika stora doser med 12 timmars mellanrum. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 10 mg/kg/dag var tredje dag till en måldos på 30 mg/kg/dag som administreras i två lika stora doser med cirka 12 timmars mellanrum. För den här patientpopulationen är högsta rekommenderade dos 30 mg/kg/dag.

Om den beräknade rekommenderade dosen av Inovelon inte är möjlig ska dosen ges som närmaste hela 100 mg tablett.

Användning till barn som är 4 år eller äldre och väger mindre än 30 kg

Patienter < 30 kg som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos på 200 mg. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 200 mg/dag, så ofta som var tredje dag, upp till en högsta rekommenderad dos på 1 000 mg/dag.

Doser på upp till 3 600 mg/dag har studerats hos ett begränsat antal patienter.

Patienter < 30 kg som även behandlas med valproat:

Eftersom valproat signifikant minskar clearance för rufinamid rekommenderas en lägre maximal dos Inovelon för patienter < 30 kg som samtidigt behandlas med valproat. Behandlingen skall inledas med en daglig dos på 200 mg. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen efter minst 2 dagar ökas med 200 mg/dag upp till den maximala, rekommenderade dosen på 600 mg/dag.

Användning till vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder och uppåt som väger minst 30 kg

Patienter > 30 kg som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos om 400 mg. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 400 mg/dag, så ofta som varannan dag, upp till en högsta rekommenderad dos enligt tabellen nedan.

Vikt	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Högsta rekommenderade dos	1 800 mg/dag	2 400 mg/dag	3 200 mg/dag

Doser på upp till 4 000 mg/dag (i intervallet 30 – 50 kg) eller 4 800 mg/dag (vikt över 50 kg) har studerats hos ett begränsat antal patienter.

Patienter > 30 kg som även behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos om 400 mg. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 400 mg/dag, så ofta som varannan dag, upp till en högsta rekommenderad dos enligt tabellen nedan.

Vikt	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Högsta rekommenderade dos	1 200 mg/dag	1 600 mg/dag	2 200 mg/dag

Äldre

Informationen om användning av rufinamid till äldre är begränsad. Eftersom farmakokinetiken för rufinamid inte är annorlunda hos äldre (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering för patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

En studie av patienter med svårt nedsatt njurfunktion indikerade att ingen dosjustering är nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Försiktighet och noggrann dositering rekommenderas vid behandling av patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Utsättande av rufinamid

När behandling med rufinamid skall avslutas bör läkemedlet sättas ut gradvis. I kliniska prövningar sattes rufinamid ut genom att dosen minskades med cirka 25 % varannan dag (se avsnitt 4.4).

I fall av en eller flera missade doser krävs individanpassad klinisk bedömning.

Okontrollerade, öppna studier tyder på att effekten kan upprätthållas under en lång tid, men ingen kontrollerad studie har pågått längre tid än tre månader.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för rufinamid för nyfödda barn eller barn under 1 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Administreringsätt

Rufinamid är avsett för oral användning.

Tabletten bör tas med vatten två gånger dagligen, på morgonen och på kvällen, i två lika stora doser.

Inovelon skall tas i samband med måltid (se avsnitt 5.2). Om patienten har svårighet att svälja kan tabletterna krossas och administreras i ett halvt glas vatten. Alternativt kan du bryta tabletten i två lika stora delar längs skåran.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, triazolderivat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Status epilepticus

Fall av status epilepticus har observerats vid behandling med rufinamid i kliniska utvecklingsstudier medan inga sådana fall sågs med placebo. Dessa händelser ledde till att rufinamid sattes ut i 20 % av fallen. Om patienter får nya typer av anfall och/eller ökad frekvens av status epilepticus som avviker från patientens ursprungliga tillstånd skall behandlingens risk-nyttaförhållande utvärderas på nytt.

Utsättande av rufinamid

Rufinamid skall sättas ut gradvis för att minska risken för anfall när behandlingen avslutas. I kliniska prövningar skedde utsättningen genom att dosen minskades med cirka 25 % varannan dag. Det finns inte tillräckliga data om utsättning av samtidigt administrerade antiepileptiska läkemedel när anfallskontroll väl har uppnåtts med tillägget av rufinamid.

Reaktioner i centrala nervsystemet

Behandling med rufinamid har associerats med yrsel, sömnhet, ataxi och gånggrubbningar, något som skulle kunna öka förekomsten av fallolyckor i denna population (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdare bör iakttä försiktighet tills de har lärt känna läkemedlets potentiella effekter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktion av allvarigare grad orsakat av antiepileptika, inklusive DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Steven Johnsons syndrom har uppkommit i samband med behandling med rufinamid. Tecken och symtom på denna reaktion varierade, men patienterna uppvisade vanligtvis, dock inte alltid, feber och hudutslag förenade med symtom från andra organsystem. Andra relaterade manifestationer innefattade lymfadenopati, onormala leverfunktionsprov och hematuri. Eftersom reaktionen tar sig olika uttryck kan även symtom från andra organsystem som inte nämns här förekomma. Denna överkänslighetsreaktion orsakad av antiepileptika uppkom tidsmässigt nära inledningen av rufinamidbehandlingen och hos barn. Om denna reaktion misstänks skall rufinamid utsättas och alternativ behandling inledas. Alla patienter som får hudutslag medan de tar rufinamid måste följas noga.

Förkortat QT-intervall

I en grundlig QT-studie förkortade rufinamid QTc-intervallet proportionellt mot koncentrationen. Även om den underliggande mekanismen och betydelsen ur ett säkerhetsperspektiv avseende detta fynd är okända skall läkare använda kliniskt omdöme vid bedömning av om det är lämpligt att förskriva rufinamid till patienter som löper risken att deras QTc förkortas ytterligare (t.ex. patienter med medfött kort QT-syndrom eller patienter med ett sådant syndrom i familjen).

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med Inovelon. Läkaren skall försöka säkerställa att lämplig preventivmetod används samt kliniskt bedöma om p-piller eller doseringar av p-pillrens aktiva komponenter är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Laktos

Inovelon innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen

för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av Inovelon.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka rufinamid

Andra antiepileptika

Inga kliniskt relevanta förändringar i koncentrationen av rufinamid sker vid samtidig administrering av konstaterat enzyminducerande antiepileptika.

Om administrering av valproat sätts in till patienter som redan behandlas med Inovelon, kan signifikanta höjningar av koncentrationen av rufinamid i plasma uppkomma. Därför skall reduktion av dosen Inovelon övervägas hos patienter om behandling med valproat inleds (se avsnitt 4.2).

Tillägg, utsättning eller ändring av dosen av dessa läkemedel under behandlingen med rufinamid kan kräva en justering av dosen av rufinamid (se avsnitt 4.2).

Inga signifikanta ändringar i koncentrationen av rufinamid har observerats efter samtidig administrering av lamotrigin, topiramid eller bensodiazepiner.

Rufinamids potential att påverka andra läkemedel

Andra antiepileptika

De farmakokinetiska interaktionerna mellan rufinamid och andra antiepileptika har utvärderats för patienter med epilepsi, med hjälp av populationsmodellering av farmakokinetiska data. Rufinamid förefaller inte ha någon kliniskt relevant effekt på koncentrationerna av karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, topiramid, fenytoin eller valproat vid steady state.

P-piller

Samtidig administrering av rufinamid 800 mg två gånger dagligen och ett kombinerat p-piller (etinylestradiol 35 µg och noretindron 1 mg) i 14 dagar ledde till en minskning av AUC₀₋₂₄ med i medeltal 22 % för etinylestradiol och en minskning av AUC₀₋₂₄ med i medeltal 14 % för noretindron. Studier med andra orala eller implanterade preventivmedel har inte utförts. Kvinnor i fertil ålder som använder hormonella preventivmedel skall rådas att använda ytterligare en säker och effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Cytokrom P450-enzym

Rufinamid metaboliseras genom hydrolys och metaboliseras inte i nämnvärd grad av cytokrom P450-enzym. Rufinamid hämmar inte heller aktiviteten hos cytokrom P450-enzym (se avsnitt 5.2). Det är därför osannolikt att kliniskt signifikanta interaktioner förmedlade genom hämning av cytokrom P450-systemet inträffar på grund av rufinamid. Rufinamid har visats inducera cytokrom P450-enzymet CYP3A4 och kan därför minska plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av detta enzym. Effekten var lätt till måttlig. Medelvärdet för CYP3A4-aktiviteten, bedömt som clearance av triazolam, ökade med 55 % efter 11 dagars behandling med rufinamid 400 mg två gånger dagligen. Exponeringen för triazolam minskade med 36 %. Högre rufinamiddoser kan ge upphov till en mer uttalad induktion. Det kan inte uteslutas att rufinamid även kan minska exponeringen för substanser som metaboliseras av andra enzymer eller transporteras av transportproteiner såsom P-glykoprotein.

Det rekommenderas att patienter som behandlas med substanser som metaboliseras av CYP3A4-enzymsystemet övervakas noga i två veckor i början av eller efter avslutad behandling med rufinamid eller efter en betydande dosändring. Justering av dosen av det samtidigt administrerade

läkemedlet kan behöva övervägas. Dessa rekommendationer bör också beaktas när rufinamid används samtidigt med substanser med ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. warfarin och digoxin.

I en specifik interaktionsstudie på friska försökspersoner hade rufinamid vid en dos på 400 mg två gånger dagligen ingen påverkan på farmakokinetiken för olanzapin, ett CYP1A2-substrat.

Det finns inga tillgängliga data om interaktion mellan rufinamid och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk förenad med epilepsi och antiepileptika i allmänhet:

Det har visats att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger högre än den cirka 3-procentiga förekomsten i den allmänna populationen. I den behandlade populationen har en ökning av antalet missbildningar noterats vid polyterapi. Det har emellertid inte klarlagts i vilken utsträckning detta beror på behandlingen och/eller sjukdomen.

Dessutom bör effektiv, antiepileptisk behandling inte avbrytas abrupt, eftersom det är skadligt för både modern och fostret om sjukdomen förvärras. Behandling med antiepileptika under graviditet bör diskuteras noga med behandlande läkare.

Risk förenad med rufinamid:

Studier på djur har inte visat någon teratogen effekt men däremot observerades fostertoxicitet vid samtidig maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

För rufinamid saknas kliniska data från behandling av gravida kvinnor.

Med hänsyn till dessa data skall rufinamid användas under graviditet eller ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmetoder, endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med rufinamid. Läkaren skall försöka säkerställa att lämplig preventivmetod används samt kliniskt bedöma om p-piller eller doserna av p-pillrens aktiva komponenter är tillräckliga baserat på för den enskilda patientens kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Om en kvinna som behandlas med rufinamid planerar att bli gravid ska den fortsatta användningen av läkemedlet noggrant övervägas. Under graviditet kan avbrytande av effektiv, antiepileptisk behandling vara skadlig för både modern och fostret om det resulterar i försämring av sjukdomen.

Amning

Det är inte känt om rufinamid passerar över i human modersmjölk. På grund av potentiella skadliga effekter på det ammade barnet skall amning undvikas medan modern behandlas med rufinamid.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekterna på fertilitet efter behandling med rufinamid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inovelon kan orsaka yrsel, sömnhet och dimsyn. Beroende på individuell känslighet kan rufinamid ha en liten till stor påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter skall rådas att vara försiktiga vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex. bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det kliniska utvecklingsprogrammet har inkluderat över 1 900 patienter med olika typer av epilepsi, som behandlats med rufinamid. De mest frekvent rapporterade biverkningarna totalt sett har varit huvudvärk, yrsel, trötthet och sömnhet. De vanligaste biverkningarna som observerades med en högre incidens än för placebo hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom var sömnhet och kräkningar. Biverkningarna var vanligtvis lindriga till måttliga. Frekvensen för avbrytande av behandling vid Lennox-Gastauts syndrom på grund av biverkningar var 8,2 % för patienter som fick rufinamid och 0 % för patienter som fick placebo. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen i gruppen som fick rufinamid var hudutslag och kräkningar.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar, som rapporterades med en större incidens än för placebo, under dubbelblinda studier av Lennox-Gastauts syndrom eller i hela populationen som exponerades för rufinamid, redovisas i tabellen nedan enligt MedDRA-konventionen för terminologi, klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Lunginflammation Influensa Nasofaryngit Öroninfektion Sinuit Rinit		
Immunsystemet			Överkänslighet*	
Metabolism och nutrition		Anorexi Ätstörning Nedsatt aptit		
Psykiska störningar		Ångest Sömlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet* Huvudvärk Yrsel*	Status epilepticus* Konvulsion Onormal koordination* Nystagmus Psykomotorisk hyperaktivitet Tremor		
Ögon		Diplopi Dimsyn		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Andningsvägar, bröstorgon och mediastinum		Näsblödning		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Magtarm-kanalen	Illamående Kräkning	Smärta i övre delen av buken Förstoppning Dyspepsi Diarré		
Lever och gallvägar			Förhöjda lever-enzym	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag* Akne		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta		
Reproduktions-organ och bröstkörtel		Oligomenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Trötthet	Gångrubbing*		
Undersökningar		Viktninskning		
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Skallskada Kontusion		

*Se även avsnitt 4.4.

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrisk population (1 år upp till 4 år)

I en öppen multicenterstudie jämfördes tillägget av rufinamid med någon annan, av undersökaren vald, antiepileptika till nuvarande behandling med 1 till 3 antiepileptika hos pediatrika patienter, 1 år upp till 4 års ålder med otillräckligt kontrollerat Lennox-Gastauts syndrom, 25 patienter, varav 10 försökspersoner var mellan 1 och 2 år, behandlades med rufinamid som tilläggsbehandling under 24 veckor med en dos på upp till 45 mg/kg/dag, i 2 delade doser. De vanligaste behandlingsutlösta biverkningarna som rapporterades i behandlingsgruppen med rufinamid (inträffade hos ≥ 10 % av försökspersonerna) var övre luftvägsinfektion och kräkningar (28,0 % vardera), lunginflammation och somnolens (20,0 % vardera), sinuit, mediaotit, diarré, hosta och feber (16,0 % vardera) samt bronkit, förstoppning, nästäppa, utslag, irritabilitet och nedsatt aptit (12,0 % vardera). Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad liknade de hos barn över 4 år, ungdomar och vuxna. Åldersegenskaperna hos patienterna under 4 års ålder identifierades inte i den begränsade säkerhetsdatabasen på grund av det låga antalet patienter i studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Efter en akut överdos kan magen tömmas med hjälp av magsköljning eller genom framkallande av kräkning. Det finns ingen specifik antidot mot rufinamid. Behandling skall vara understödande och kan innefatta hemodialys (se avsnitt 5.2).

Vid upprepad dosering på 7 200 mg/dag sågs inga allvarliga tecken eller symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, karboxamidderivat. ATC-kod: N03AF03.

Verkningsmekanism

Rufinamid modulerar natriumkanalernas aktivitet och förlänger deras inaktiva tillstånd. Rufinamid är aktivt i ett antal djurmodeller av epilepsi.

Klinisk erfarenhet

Inovelon (rufinamidtabletter) administrerades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie i doser på upp till 45 mg/kg/dag i 84 dagar till 139 patienter med otillräckligt kontrollerade anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom (inklusive både atypiska absensanfall och atoniska anfall). Manliga och kvinnliga patienter (mellan 4 och 30 års ålder) var kvalificerade om de hade en historik med flera anfallstyper, som måste inbegripa atypiska absensanfall och atoniska anfall (dvs. tonisk-atoniska eller astatiska anfall); som samtidigt behandlades med 1 till 3 antiepileptika med fasta doser; minst 90 anfall under månaden före baslinjeperioden på 28 dagar; ett EEG inom 6 månader efter inträdet i studien som uppvisade ett mönster med långsamma topp-och-våg-komplex (2,5 Hz); en vikt på minst 18 kg och en datortomografi eller MR-undersökning som bekräftade frånvaro av en progredierande lesion. Alla anfall klassificerades enligt reviderad klassificering av anfall (ILAERCS, International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures). Eftersom det är svårt för vårdgivare att exakt skilja på toniska och atoniska anfall, var den internationella expertpanelen med barnneurologer överens om att dela in dessa anfallstyper i grupper och kalla dem tonisk-atoniska anfall. Som sådana användes anfällen som en av de primära effektpunkterna. En signifikant förbättring sågs för alla de tre primära variablerna: den procentuella förändringen av den totala anfallsfrekvensen per 28 dagar under underhållsfasen jämfört med baslinjen (-35,8 % på Inovelon mot -1,6 % på placebo, $p=0,0006$), antalet toniska-atoniska anfall (-42,9 % på Inovelon mot 2,2 % på placebo, $p=0,0002$) och anfallens svårighetsgrad enligt global skattning av förälder/målsman vid slutet av den dubbelblinda fasen (stor eller mycket stor förbättring för 32,2 % på Inovelon mot 14,5 % för placeboarmen, $p=0,0041$).

Dessutom administrerades Inovelon (rufinamid oral suspension) i en öppen multicenterstudie som jämförde tillägget av rufinamid med tillägget av någon annan av undersökaren vald antiepileptika till nuvarande behandling hos 1 till 3 pediatrika patienter, 1 år upp till 4 år med inadekvat kontrollerad Lennox-Gastauts syndrom. I denna studie behandlades 25 patienter med rufinamid som tilläggsbehandling under 24 veckor med en dos på upp till 45 mg/kg/dag, i 2 delade doser. Totalt 12 patienter fick något annat antiepileptika efter undersökarens omdöme i kontrollarmen. Studien var huvudsakligen utformad för säkerhet och inte tillräckligt styrd för att visa en skillnad med hänsyn till anfallseffektvariablerna. Biverkningsprofilen liknade den hos barn över 4 år, ungdomar och vuxna. Dessutom undersökte studien kognitiv utveckling, beteende och språkutveckling hos patienter som behandlades med rufinamid jämfört med patienter som fick något annat antiepileptika. Poäng enligt genomsnittlig ändring för minsta kvadrat enligt checklisten CBCL (Least Square mean change of the Child Behaviour Checklist) efter 2 års behandling var 53,75 för någon annan antiepileptikagrupp och 56,35 för rufinamidgruppen (LS-medelskillnad [95 % KI] + 2,60 [-10,5, 15,7]; $p=0,6928$), och skillnaden mellan behandlingarna var -2,776 (95 % KI: -13,3, 7,8, $p=0,5939$).

Populationsmodellering av farmakokinetik/farmakodynamik visade att minskningen av frekvensen av det totala antalet anfall samt av toniska-atoniska anfall, förbättringen av den globala skattningen av anfallens svårighetsgrad och ökningen av sannolikheten för en minskning av anfallsfrekvensen var beroende av med koncentrationen av rufinamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmanivåer uppnås cirka 6 timmar efter administrering. Maximal koncentration (C_{\max}) och plasma-AUC för rufinamid ökar mindre än proportionellt med doser hos både fastande och icke-fastande friska försökspersoner och hos patienter, troligen på grund av dosbegränsad absorption. Efter engångsdoser ökar föda biotillgängligheten (AUC) för rufinamid med cirka 34 % och den maximala koncentrationen i plasma med 56 %.

Inovelon oral suspension och Inovelon filmdragerade tabletter har visats vara bioekvivalenta.

Distribution

Vid studier *in vitro* visades att endast en liten del av rufinamid (34 %) bands till humana serumproteiner och att albumin svarade för cirka 80 % av denna bindning. Detta indikerar en minimal risk för interaktioner mellan läkemedel genom bortträngning från bindningsställen vid samtidig administrering av andra substanser. Rufinamid fördelades jämnt mellan erythrocyter och plasma.

Metabolism

Rufinamid elimineras nästan uteslutande genom metabolism. Den huvudsakliga metabolismvägen är hydrolys av karboxylamidgruppen till det farmakologiskt inaktiva syraderivatet CGP 47292. Det sker en mycket liten metabolism via cytokrom P450. Bildandet av små mängder glutationkonjugater kan inte uteslutas helt.

Rufinamid har uppvisat liten eller ingen signifikant förmåga *in vitro* att fungera som en kompetitiv eller mekanismbaserad hämmare av följande humana P450-enzym: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller CYP4A9/11-2.

Eliminering

Halveringstiden för plasmaeliminering är cirka 6–10 timmar hos friska försökspersoner och patienter med epilepsi. När rufinamid ges två gånger dagligen med 12-timmarsintervall, ackumuleras läkemedlet i den utsträckning som förutsägs av dess terminala halveringstid, vilket indikerar att farmakokinetiken för rufinamid är tidsberoende (dvs. det sker ingen autoinduktion av metabolism).

I en studie med radioaktivt märkt substans på tre friska försökspersoner var modersubstansen (rufinamid) den huvudsakliga radioaktiva komponenten i plasma och representerade cirka 80 % av den totala radioaktiviteten medan metaboliten CGP 47292 endast utgjorde runt 15 %. Renal utsöndring var den främsta elimineringsvägen för material som var relaterat till aktiv substans och svarade för 84,7 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Biotillgängligheten för rufinamid är dosberoende. Efterhand som dosen ökas minskar biotillgängligheten.

Farmakokinetiska förhållanden

Kön

Populationsanalys av farmakokinetiska modeller har använts för att bedöma könsskillnader i farmakokinetiken för rufinamid. Sådana utvärderingar indikerar att kön inte påverkar farmakokinetiken för rufinamid i kliniskt relevant omfattning.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en engångsdos om 400 mg rufinamid förändrades inte hos patienter med kronisk och svår njursvikt jämfört med hos friska försökspersoner. Plasmakoncentrationen minskade dock med cirka 30 % när hemodialys användes efter administrering av rufinamid, vilket tyder på att detta kan vara en användbar åtgärd vid överdosering (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion och därför skall Inovelon inte administreras till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

En farmakokinetisk studie på äldre, friska försökspersoner visade ingen signifikant skillnad i farmakokinetiska parametrar jämfört med yngre, vuxna personer.

Barn (1-12 år)

Barn har i allmänhet lägre clearance av rufinamid än vuxna och denna skillnad beror på kroppsstorlek, eftersom clearance för rufinamid ökar med kroppsvikten.

En nyligen genomförd farmakokinetisk populationsanalys av rufinamid på poolade data från 139 försökspersoner (115 patienter med LGS och 24 friska försökspersoner), inklusive 83 pediatrika patienter med LGS (10 patienter i åldern 1 till < 2 år, 14 patienter i åldern 2 till < 4 år, 14 patienter i åldern 4 till < 8 år, 21 patienter i åldern 8 till < 12 år och 24 patienter i åldern 12 till < 18 år) visade att när rufinamid doseras i mg/kg/dag hos försökspersoner med LGS i åldern 1 till < 4 år, uppnås en exponering som kan jämföras med den hos patienter med LGS i åldern ≥ 4 år, hos vilka effekt har påvisats.

Inga studier har utförts på nyfödda barn eller barn under 1 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker vid kliniskt relevanta doser.

Toxiciteter som observerats hos hundar vid nivåer motsvarade den högsta rekommenderade dosen för människa, var leverförändringar inklusive galltromber, kolestas och förhöjda leverenzym, vilket ansågs vara relaterat till ökad gallutsöndring hos denna djurart. Inga belägg för någon likartad risk identifierades hos råttor och apa vid toxikologiska studier med upprepade doser.

I toxikologiska studier av reproduktion och fosterutveckling sågs minskad fostertillväxt och -överlevnad samt några dödfödselar sekundärt till maternell toxicitet. Det sågs dock inga effekter på morfologi och funktion, inklusive inlärning och minne, hos avkomman. Rufinamid var inte teratogent hos mus, råttor eller kanin.

Toxicitetsprofilen för rufinamid hos juvenila djur liknade den för vuxna djur. Minskad viktökning observerades hos både juvenila och vuxna råttor och hundar. Lindrig toxicitet i levern observerades hos både juvenila och vuxna djur som utsattes för lägre nivåer än eller liknande de som uppnåddes hos patienter. Reversibilitet av alla fynd uppvisades när behandlingen upphörde.

Rufinamid var inte genotoxiskt och hade ingen karcinogen potential. En biverkning som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med de kliniska exponeringsnivåerna och med eventuell relevans för människa, var myelofibros i benmärgen i karcinogenicitetsstudien på mus. Benigna neoplasmer (osteom) i benvävnad och hyperostos som sågs hos mus betraktades som ett resultat av aktiveringen av ett musspecifikt virus av fluorjoner som frisattes under den oxidativa metabolismen av rufinamid.

Avseende den immunotoxiska potentialen observerades i en 13 veckor lång studie på hund en minskad tymusstorlek och tymusinvolusion med signifikant svar vid den höga dosen hos hanar.

I 13-veckorsstudien rapporterades förändringar i benmärg och lymfoid vävnad hos tikar vid hög dosering med en svag incidens. Hos råttor observerades minskad cellularitet i benmärg och tymusatrofi endast i karcinogenicitetsstudien.

Miljöriskbedömning:

Miljöriskbedömningsstudier har visat att rufinamid är mycket beständigt i miljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Majsstärkelse
Kroskarmellosnatrium (E468)
Hypromellos (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurilsulfat
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Talk
Röd järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblistor, förpackningar om 10, 30, 50, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Detta läkemedel kan utgöra en potentiell miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 40 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg rufinamid.

1 flaska om 460 ml innehåller 18 400 mg rufinamid.

Hjälpämnen med känd effekt:

En ml oral suspension innehåller:

175 mg sorbitol (E420),

1,2 mg p-hydroxibensoesyrametylester (E218),

0,3 mg p-hydroxibensoesyrapropylester,

mindre än 0,01 mg bensoesyra (E210).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Vit, något viskös suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inovelon är indicerat som tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) hos patienter 1 år och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med rufinamid skall inledas av en läkare som är specialist i pediatrik eller neurologi och med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Inovelon oral suspension och Inovelon filmdragerade tabletter är utbytbara sinsemellan vid lika doser. Patienter skall övervakas under utbytesperioden.

Dosering

Användning till barn från 1 år upp till 4 år

Patienter som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos på 10 mg/kg (0,25 ml/kg) som administreras i två lika stora doser med 12 timmars mellanrum. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag) var tredje dag till en måldos på 45 mg/kg/dag (1,125 ml/kg/dag) som administreras i två lika stora doser med cirka 12 timmars mellanrum. För den här patientpopulationen är högsta rekommenderade dos 45 mg/kg/dag (1,125 ml/kg/dag).

Patienter som behandlas med valproat:

Eftersom valproat signifikant minskar clearance för rufinamid rekommenderas en lägre maximal dos Inovelon för patienter som samtidigt behandlas med valproat. Behandling bör inledas med en daglig dos på 10 mg/kg (0,25 ml/kg) som administreras i två lika stora doser med 12 timmars mellanrum. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 10 mg/kg/dag (0,25 ml/kg/dag) var tredje dag till en måldos på 30 mg/kg/dag (0,75 ml/kg/dag) som administreras i två lika stora doser med cirka 12 timmars mellanrum. För den här patientpopulationen är högsta rekommenderade dos 30 mg/kg/dag (0,75 ml/kg/dag).

Om den beräknade rekommenderade dosen av Inovelon inte är möjlig ska dosen ges som närmaste 0,5 ml rufinamid.

Användning till barn som är 4 år eller äldre och väger mindre än 30 kg

Patienter < 30 kg som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos på 200 mg (5 ml doseringssuspension givet som två doser om 2,5 ml, en på morgonen och en på kvällen). Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 200 mg/dag, så ofta som var tredje dag, upp till en högsta rekommenderad dos på 1 000 mg/dag (25 ml/dag).

Doser på upp till 3 600 mg/dag (90 ml/dag) har studerats hos ett begränsat antal patienter.

Patienter < 30 kg som även behandlas med valproat:

Eftersom valproat signifikant minskar clearance för rufinamid rekommenderas en lägre maximal dos Inovelon för patienter < 30 kg som samtidigt behandlas med valproat. Behandlingen skall inledas med en daglig dos på 200 mg. Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen efter minst 2 dagar ökas med 200 mg/dag upp till den maximala, rekommenderade dosen på 600 mg/dag (15 ml/dag).

Användning till vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder och uppåt som väger minst 30 kg

Patienter > 30 kg som inte behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos om 400 mg (10 ml doseringssuspension givet som två doser om 5 ml). Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 400 mg/dag, så ofta som varannan dag, upp till en högsta rekommenderad dos enligt tabellen nedan.

Vikt	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Högsta rekommenderade dos	1 800 mg/dag eller 45 ml/dag	2 400 mg/dag eller 60 ml/dag	3 200 mg/dag eller 80 ml/dag

Doser på upp till 4 000 mg/dag (100 ml/dag) i intervallet 30–50 kg eller 4 800 mg/dag (120 ml/dag) i kategorin över 50 kg har studerats hos ett begränsat antal patienter.

Patienter > 30 kg som även behandlas med valproat:

Behandling bör inledas med en daglig dos om 400 mg (10 ml doseringssuspension givet som två doser om 5 ml). Beroende på kliniskt svar och tolerans kan dosen ökas i steg på 400 mg/dag, så ofta som varannan dag, upp till en högsta rekommenderad dos enligt tabellen nedan.

Vikt	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Högsta rekommenderade dos	1 200 mg/dag eller 30 ml/dag	1 600 mg/dag eller 40 ml/dag	2 200 mg/dag eller 55 ml/dag

Äldre

Informationen om användning av rufinamid till äldre är begränsad. Eftersom farmakokinetiken för rufinamid inte är annorlunda hos äldre (se avsnitt 5.2) krävs ingen dosjustering för patienter över 65 år.

Nedsatt njurfunktion

En studie av patienter med svårt nedsatt njurfunktion indikerade att ingen dosjustering är nödvändig för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Försiktighet och noggrann dositering rekommenderas vid behandling av patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Användning till patienter med gravt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Utsättande av rufinamid

När behandling med rufinamid skall avslutas bör läkemedlet sättas ut gradvis. I kliniska prövningar sattes rufinamid ut genom att dosen minskades med cirka 25 % varannan dag (se avsnitt 4.4).

I fall av en eller flera missade doser krävs individanpassad klinisk bedömning.

Okontrollerade, öppna studier tyder på att effekten kan upprätthållas under en lång tid, men ingen kontrollerad studie har pågått längre tid än tre månader.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för rufinamid för nyfödda barn och barn under 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Rufinamid är avsett för oral användning.

Suspensionen tas två gånger dagligen morgon och kväll i två lika doser.

Inovelon skall tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

Den orala suspensionen skall omskakas kraftigt före varje administrering. Se avsnitt 6.6 för ytterligare information.

Den ordinerade dosen av Inovelon oral suspension kan administreras via en enteral sond. Följ tillverkarens anvisningar för sonden för att administrera läkemedlet. För att säkerställa korrekt dosering måste den enterala sonden spolats minst en gång med 1 ml vatten efter att den orala suspensionen har administrerats.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, triazolderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Status epilepticus

Fall av status epilepticus har observerats vid behandling med rufinamid i kliniska utvecklingsstudier medan inga sådana fall sågs med placebo. Dessa händelser ledde till att rufinamid sattes ut i 20 % av fallen. Om patienter får nya typer av anfall och/eller ökad frekvens av status epilepticus som avviker från patientens ursprungliga tillstånd skall behandlingens risk-nyttaförhållande utvärderas på nytt.

Utsättande av rufinamid

Rufinamid skall sättas ut gradvis för att minska risken för anfall när behandlingen avslutas. I kliniska prövningar skedde utsättningen genom att dosen minskades med cirka 25 % varannan dag. Det finns

inte tillräckliga data om utsättning av samtidigt administrerade antiepileptiska läkemedel när anfallskontroll väl har uppnåtts med tillägget av rufinamid.

Reaktioner i centrala nervsystemet

Behandling med rufinamid har associerats med yrsel, sömnhet, ataxi och gångrubbningar, något som skulle kunna öka förekomsten av fallolyckor i denna population (se avsnitt 4.8). Patienter och vårdare bör iaktta försiktighet tills de har lärt känna läkemedlets potentiella effekter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktion av allvarligare grad orsakat av antiepileptika, inklusive DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Steven Johnsons syndrom har uppkommit i samband med behandling med rufinamid. Tecken och symtom på denna reaktion varierade, men patienterna uppvisade vanligtvis, dock inte alltid, feber och hudutslag förenade med symtom från andra organsystem. Andra relaterade manifestationer innefattade lymfadenopati, onormala leverfunktionsprov och hematuri. Eftersom reaktionen tar sig olika uttryck kan även symtom från andra organsystem som inte nämns här förekomma. Denna överkänslighetsreaktion orsakad av antiepileptika uppkom tidsmässigt nära inledningen av rufinamidbehandlingen och hos barn. Om denna reaktion misstänks skall rufinamid utsättas och alternativ behandling inledas. Alla patienter som får hudutslag medan de tar rufinamid måste följas noga.

Förkortat QT-intervall

I en grundlig QT-studie förkortade rufinamid QTc-intervallet proportionellt mot koncentrationen. Även om den underliggande mekanismen och betydelsen ur ett säkerhetsperspektiv avseende detta fynd är okända skall läkare använda kliniskt omdöme vid bedömning av om det är lämpligt att förskriva rufinamid till patienter som löper risken att deras QTc förkortas ytterligare (t.ex. patienter med medfött kort QT-syndrom eller patienter med ett sådant syndrom i familjen).

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med Inovelon. Läkaren skall försöka säkerställa att lämplig preventivmetod används samt kliniskt bedöma om p-piller eller doserna av p-pillrens aktiva komponenter är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Parahydroxybensoater

Inovelon oral suspension innehåller parabener vilka kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

Sorbitol (E420)

En ml Inovelon oral suspension innehåller 175 mg sorbitol (E420). Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte ta detta läkemedel. Försiktighet ska iakttas när Inovelon oral suspension kombineras med andra antiepileptika som innehåller sorbitol eftersom ett kombinerat intag av över 1 g sorbitol kan påverka absorptionen av vissa läkemedel.

Bensoesyra (E210)

En ml Inovelon oral suspension innehåller mindre än 0,01 mg bensoesyra (E210). Bensoesyra kan tränga bort bilirubin från albumin (displacement) och leda till en ökning av bilirubinemi. Detta kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till kärnikterus (okonjugerat bilirubin lagras i hjärnvävnaden).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av Inovelon.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka rufinamid

Andra antiepileptika

Inga kliniskt relevanta förändringar i koncentrationen av rufinamid sker vid samtidig administrering av konstaterat enzyminducerande antiepileptika.

Om administrering av valproat sätts in till patienter som redan behandlas med Inovelon, kan signifikanta höjningar av koncentrationern av rufinamid i plasma uppkomma. Därför skall reduktion av dosen Inovelon övervägas hos patienter om behandling med valproat inleds (se avsnitt 4.2).

Tillägg, utsättning eller ändring av dosen av dessa läkemedel under behandlingen med rufinamid kan kräva en justering av dosen av rufinamid (se avsnitt 4.2).

Inga signifikanta ändringar i koncentrationen av rufinamid har observerats efter samtidig administrering av lamotrigin, topiramid eller bensodiazepiner.

Rufinamids potential att påverka andra läkemedel

Andra antiepileptika

De farmakokinetiska interaktionerna mellan rufinamid och andra antiepileptika har utvärderats för patienter med epilepsi, med hjälp av populationsmodellering av farmakokinetiska data. Rufinamid förefaller inte ha någon kliniskt relevant effekt på koncentrationerna av karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, topiramid, fenytoin eller valproat vid steady state.

P-piller

Samtidig administrering av rufinamid 800 mg två gånger dagligen och ett kombinerat p-piller (etinylestradiol 35 µg och noretindron 1 mg) i 14 dagar ledde till en minskning av AUC₀₋₂₄ med i medeltal 22 % för etinylestradiol och en minskning av AUC₀₋₂₄ med i medeltal 14 % för noretindron. Studier med andra orala eller implanterade preventivmedel har inte utförts. Kvinnor i fertil ålder som använder hormonella preventivmedel skall rådas att använda ytterligare en säker och effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Cytokrom P450-enzym

Rufinamid metaboliseras genom hydrolys och metaboliseras inte i nämnvärd grad av cytokrom P450-enzym. Rufinamid hämmar inte heller aktiviteten hos cytokrom P450-enzym (se avsnitt 5.2). Det är därför osannolikt att kliniskt signifikanta interaktioner förmedlade genom hämning av cytokrom P450-systemet inträffar på grund av rufinamid. Rufinamid har visats inducera cytokrom P450-enzymet CYP3A4 och kan därför minska plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av detta

enzym. Effekten var lätt till måttlig. Medelvärde för CYP3A4-aktiviteten, bedömt som clearance av triazolam, ökade med 55 % efter 11 dagars behandling med rufinamid 400 mg två gånger dagligen. Exponeringen för triazolam minskade med 36 %. Högre rufinamiddoser kan ge upphov till en mer uttalad induktion. Det kan inte uteslutas att rufinamid även kan minska exponeringen för substanser som metaboliseras av andra enzymer eller transporteras av transportproteiner såsom P-glykoprotein.

Det rekommenderas att patienter som behandlas med substanser som metaboliseras av CYP3A4-enzymsystemet övervakas noga i två veckor i början av eller efter avslutad behandling med rufinamid eller efter en betydande dosändring. Justering av dosen av det samtidigt administrerade läkemedlet kan behöva övervägas. Dessa rekommendationer bör också beaktas när rufinamid används samtidigt med substanser med ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. warfarin och digoxin.

I en specifik interaktionsstudie på friska försökspersoner hade rufinamid vid en dos på 400 mg två gånger dagligen ingen påverkan på farmakokinetiken för olanzapin, ett CYP1A2-substrat.

Det finns inga tillgängliga data om interaktion mellan rufinamid och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk förenad med epilepsi och antiepileptika i allmänhet:

Det har visats att hos barn till kvinnor med epilepsi är förekomsten av missbildningar två till tre gånger högre än den cirka 3-procentiga förekomsten i den allmänna populationen. I den behandlade populationen har en ökning av antalet missbildningar noterats vid polyterapi. Det har emellertid inte klarlagts i vilken utsträckning detta beror på behandlingen och/eller sjukdomen.

Dessutom bör effektiv, antiepileptisk behandling inte avbrytas abrupt, eftersom det är skadligt för både modern och fostret om sjukdomen förvärras. Behandling med antiepileptika under graviditet bör diskuteras noga med behandlande läkare.

Risk förenad med rufinamid:

Studier på djur har inte visat någon teratogen effekt men däremot observerades fostertoxicitet vid samtidig maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

För rufinamid saknas kliniska data från behandling av gravida kvinnor.

Med hänsyn till dessa data skall rufinamid användas under graviditet, eller ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmetoder, endast då det är absolut nödvändigt.

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med rufinamid. Läkaren skall försöka säkerställa att lämplig preventivmetod används samt kliniskt bedöma om p-piller eller doserna av p-pillrens aktiva komponenter är tillräckliga baserat på den enskilda patientens kliniska situation (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Om en kvinna som behandlas med rufinamid planerar att bli gravid, ska den fortsatta användningen av läkemedlet noggrant övervägas. Under graviditet kan avbrytande av effektiv, antiepileptisk behandling vara skadlig för både modern och fostret om det resulterar i försämring av sjukdomen.

Amning

Det är inte känt om rufinamid passerar över i human modersmjölk. På grund av potentiella skadliga effekter på det ammande barnet skall amning undvikas medan modern behandlas med rufinamid.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekterna på fertilitet efter behandling med rufinamid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inovelon kan orsaka yrsel, sömnhighet och dimsyn. Beroende på individuell känslighet kan rufinamid ha en mindre till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter skall rådas att vara försiktiga vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex. bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I det kliniska utvecklingsprogrammet ingick över 1 900 patienter med olika typer av epilepsi, som behandlats med rufinamid. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var huvudvärk, yrsel, trötthet och sömnhighet. De vanligaste biverkningarna som observerades med en högre incidens än för placebo hos patienter med Lennox-Gastauts syndrom var sömnhighet och kräkningar. Biverkningarna var vanligtvis lindriga till måttliga. Frekvensen för avbrytande av behandling vid Lennox-Gastauts syndrom på grund av biverkningar var 8,2 % för patienter som fick rufinamid och 0 % för patienter som fick placebo. De vanligaste biverkningarna som ledde till avbrytande av behandlingen i gruppen som fick rufinamid var hudutslag och kräkningar.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterades med en större incidens än för placebo, under dubbelblinda studier av Lennox-Gastauts syndrom eller i hela populationen som exponerades för rufinamid, redovisas i tabellen nedan enligt MedDRA-konventionen för terminologi, klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Lunginflammation Influensa Nasofaryngit Öroninfektion Sinuit Rinit		
Immunsystemet			Överkänslighet*	
Metabolism och nutrition		Anorexi Ätstörning Nedsatt aptit		
Psykiska störningar		Ångest Sömlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnhighet* Huvudvärk Yrsel*	Status epilepticus* Konvulsion Onormal koordination* Nystagmus Psykomotorisk hyperaktivitet Tremor		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon		Diplopi Dimsyn		
Öron och balansorgan		Vertigo		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsblödning		
Magtarm-kanalen	Illamående Kräkning	Smärta i övre delen av buken Förstoppning Dyspepsi Diarré		
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymmer	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag* Akne		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligomenorré		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Gångrubbing*		
Undersökningar		Viktminskning		
Skador och förgiftningar		Skallskada Kontusion		

*Se även avsnitt 4.4.

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrisk population (1 år upp till 4 år)

I en öppen multicenterstudie jämfördes tillägget av rufinamid med någon annan, av undersökaren vald, antiepileptika till nuvarande behandling med 1 till 3 antiepileptika hos pediatrika patienter, 1 år upp till 4 års ålder med otillräckligt kontrollerat Lennox-Gastauts syndrom, 25 patienter, varav 10 försökspersoner var mellan 1 och 2 år, behandlades med rufinamid som tilläggsbehandling under 24 veckor med en dos på upp till 45 mg/kg/dag, i 2 delade doser. De vanligaste behandlingsutlösta biverkningarna som rapporterades i behandlingsgruppen med rufinamid (inträffade hos ≥ 10 % av försökspersonerna) var övre luftvägsinfektion och kräkningar (28,0 % vardera), lunginflammation och somnolens (20,0 % vardera), sinuit, mediaotit, diarré, hosta och feber (16,0 % vardera) samt bronkit, förstoppning, nästäppa, utslag, irritabilitet och nedsatt aptit (12,0 % vardera). Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad liknade de hos barn över 4 år, ungdomar och vuxna. Åldersegenskaperna hos patienterna under 4 års ålder identifierades inte i den begränsade säkerhetsdatabasen på grund av det låga antalet patienter i studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Efter en akut överdos kan magen tömmas med hjälp av magsköljning eller genom framkallande av kräkning. Det finns ingen specifik antidot mot rufinamid. Behandling skall vara understödande och kan innefatta hemodialys (se avsnitt 5.2).

Vid upprepad dosering på 7 200 mg/dag sågs inga allvarliga tecken eller symtom.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, karboxamidderivat; ATC-kod: N03AF03.

Verkningsmekanism

Rufinamid modulerar natriumkanalernas aktivitet och förlänger deras inaktiva tillstånd. Rufinamid är aktivt i ett antal djurmodeller av epilepsi.

Klinisk erfarenhet

Inovelon (rufinamidtabletter) administrerades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie i doser på upp till 45 mg/kg/dag i 84 dagar till 139 patienter med otillräckligt kontrollerade anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom (inklusive både atypiska absensanfall och atoniska anfall). Manliga och kvinnliga patienter (mellan 4 och 30 års ålder) var kvalificerade om de hade en historik med flera anfallstyper, som måste inbegripa atypiska absensanfall och atoniska anfall (dvs. tonisk-atoniska eller astatiska anfall); som samtidigt behandlades med 1 till 3 antiepileptika med fasta doser; minst 90 anfall under månaden före baslinjeperioden på 28 dagar; ett EEG inom 6 månader efter inträdet i studien som uppvisade ett mönster med långsamma topp-och-våg-komplex (2,5 Hz); en vikt på minst 18 kg och en datortomografi eller MR-undersökning som bekräftade frånvaro av en progredierande lesion. Alla anfall klassificerades enligt reviderad klassificering av anfall (ILAE/ILAE, International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures). Eftersom det är svårt för vårdgivare att exakt skilja på toniska och atoniska anfall, var den internationella expertpanelen med barnneurologer överens om att dela in dessa anfallstyper i grupper och kalla dem tonisk-atoniska anfall. Som sådana användes anfällen som en av de primära effektpunkterna. En signifikant förbättring sågs för alla de tre primära variablerna: den procentuella förändringen av den totala anfallsfrekvensen per 28 dagar under underhållsfasen jämfört med baslinjen (-35,8 % på Inovelon mot -1,6 % på placebo, $p=0,0006$), antalet toniska-atoniska anfall (-42,9 % på Inovelon mot 2,2 % på placebo, $p=0,0002$) och anfallens svårighetsgrad enligt global skattning av förälder/målsman vid slutet av den dubbelblinda fasen (stor eller mycket stor förbättring för 32,2 % på Inovelon mot 14,5 % för placeboarmen, $p=0,0041$).

Dessutom administrerades Inovelon (rufinamid oral suspension) i en öppen multicenterstudie som jämförde tillägget av rufinamid med tillägget av någon annan av undersökaren vald antiepileptika till nuvarande behandling med 1 till 3 antiepileptika hos pediatrika patienter, 1 år upp till 4 år med inadekvat kontrollerad Lennox-Gastauts syndrom. I denna studie behandlades 25 patienter med rufinamid som tilläggsbehandling under 24 veckor med en dos på upp till 45 mg/kg/dag, i 2 delade doser. Totalt 12 patienter fick något annat antiepileptika efter undersökarens omdöme i kontrollarmen. Studien var huvudsakligen utformad för säkerhet och inte tillräckligt styrd för att visa en skillnad med hänsyn till anfallseffektvariablerna. Biverkningsprofilen liknade den hos barn över 4 år, ungdomar och

vuxna. Dessutom undersökte studien kognitiv utveckling, beteende och språkutveckling hos patienter som behandlades med rufinamid jämfört med patienter som fick något annat antiepileptika. Poäng enligt genomsnittlig ändring för minsta kvadrat enligt checklistan CBCL (Least Square mean change of the Child Behaviour Checklist) efter 2 års behandling var 53,75 för någon annan antiepileptikagrupp och 56,35 för rufinamidgruppen (LS-medelskillnad [95 % KI] + 2,60 [-10,5, 15,7]; $p=0,6928$), och skillnaden mellan behandlingarna var -2,776 (95 % KI: -13,3, 7,8, $p=0,5939$).

Populationsmodellering av farmakokinetik/farmakodynamik visade att minskningen av frekvensen av det totala antalet anfall samt av toniska-atoniska anfall, förbättringen av den globala skattningen av anfallens svårighetsgrad och ökningen av sannolikheten för en minskning av anfallsfrekvensen var beroende av koncentrationen av rufinamid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmanivåer uppnås cirka 6 timmar efter administrering. Maximal koncentration (C_{max}) och plasma-AUC för rufinamid ökar mindre än proportionellt med doser hos både fastande och icke-fastande friska försökspersoner och hos patienter, troligen på grund av dosbegränsad absorption. Efter engångsdoser ökar föda biotillgängligheten (AUC) för rufinamid med cirka 34 % och den maximala koncentrationen i plasma med 56 %.

Inovelon oral suspension och Inovelon filmdragerade tabletter har visats vara bioekvivalenta.

Distribution

Vid studier *in vitro* visades att endast en liten del av rufinamid (34 %) binds till humana serumproteiner och att albumin svarade för cirka 80 % av denna bindning. Detta indikerar en minimal risk för interaktioner mellan läkemedel genom bortträngning från bindningsställen vid samtidig administrering av andra substanser. Rufinamid fördelades jämnt mellan erytrocyter och plasma.

Metabolism

Rufinamid elimineras nästan uteslutande genom metabolism. Den huvudsakliga metabolismvägen är hydrolys av karboxylamidgruppen till det farmakologiskt inaktiva syraderivatet CGP 47292. Det sker en mycket liten metabolism via cytochrom P450. Bildandet av små mängder glutationkonjugater kan inte uteslutas helt.

Rufinamid har uppvisat liten eller ingen signifikant förmåga *in vitro* att fungera som en kompetitiv eller mekanismbaserad hämmare av följande humana P450-enzym: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 eller CYP4A9/11-2.

Eliminering

Halveringstiden för plasmaeliminering är cirka 6–10 timmar hos friska försökspersoner och patienter med epilepsi. När rufinamid ges två gånger dagligen med 12-timmarsintervall ackumuleras läkemedlet i den utsträckning som förutsägs av dess terminala halveringstid, vilket indikerar att farmakokinetiken för rufinamid är tidsberoende (dvs. det sker ingen autoinduktion av metabolism).

I en studie med radioaktivt märkt substans på tre friska försökspersoner var modersubstansen (rufinamid) den huvudsakliga radioaktiva komponenten i plasma och representerade cirka 80 % av den totala radioaktiviteten, medan metaboliten CGP 47292 endast utgjorde runt 15 %. Renal utsöndring var den främsta elimineringsvägen för material som var relaterat till aktiv substans och svarade för 84,7 % av dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Biotillgängligheten för rufinamid är dosberoende. Efterhand som dosen ökas minskar biotillgängligheten.

Farmakokinetiska förhållanden

Kön

Populationsanalys av farmakokinetiska modeller har använts för att bedöma könsskillnader i farmakokinetiken för rufinamid. Sådana utvärderingar indicerar att kön inte påverkar farmakokinetiken för rufinamid i kliniskt relevant omfattning.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för en engångsdos om 400 mg rufinamid förändrades inte hos patienter med kronisk och svår njursvikt jämfört med hos friska försökspersoner. Plasmakoncentrationen minskade dock med cirka 30 % när hemodialys användes efter administrering av rufinamid, vilket tyder på att detta kan vara en användbar åtgärd vid överdosering (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion och därför skall Inovelon inte administreras till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

En farmakokinetisk studie på äldre, friska försökspersoner visade ingen signifikant skillnad i farmakokinetiska parametrar jämfört med yngre, vuxna personer.

Barn (1–12 år)

Barn har i allmänhet lägre clearance av rufinamid än vuxna och denna skillnad beror på kroppsstorlek, eftersom clearance för rufinamid ökar med kroppsvikten.

En nyligen genomförd farmakokinetisk populationsanalys av rufinamid på poolade data från 139 försökspersoner (115 patienter med LGS och 24 friska försökspersoner), inklusive 83 pediatrika patienter med LGS (10 patienter i åldern 1 till < 2 år, 14 patienter i åldern 2 till < 4 år, 14 patienter i åldern 4 till < 8 år, 21 patienter i åldern 8 till < 12 år och 24 patienter i åldern 12 till < 18 år) visade att när rufinamid doseras i mg/kg/dag hos försökspersoner med LGS i åldern 1 till < 4 år, uppnås en exponering som kan jämföras med den hos patienter med LGS i åldern ≥ 4 år, hos vilka effekt har påvisats.

Inga studier har utförts på nyfödda barn eller barn under 1 års ålder.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker vid kliniskt relevanta doser.

Toxiciteter som observerats hos hundar vid nivåer motsvarade den högsta rekommenderade dosen för människa, var leverförändringar, inklusive galltromber, kolestas och förhöjda leverenzym, vilket ansågs vara relaterat till ökad gallutsöndring hos denna djurart. Inga belägg för någon likartad risk identifierades hos råttor och apa vid toxikologiska studier med upprepade doser.

I toxikologiska studier av reproduktion och fosterutveckling sågs minskad fostertillväxt och -överlevnad samt några dödfödselar sekundärt till maternell toxicitet. Det sågs dock inga effekter på morfologi och funktion, inklusive inlärning och minne, hos avkomman. Rufinamid var inte teratogent hos mus, råttor eller kanin.

Toxicitetsprofilen för rufinamid hos juvenila djur liknade den för vuxna djur. Minskad viktökning observerades hos både juvenila och vuxna råttor och hundar. Lindrig toxicitet i levern observerades

hos både juvenila och vuxna djur som utsattes för lägre nivåer än eller liknande de som uppnåddes hos patienter. Reversibilitet av alla fynd uppvisades när behandlingen upphörde.

Rufinamid var inte genotoxiskt och hade ingen karcinogen potential. En biverkning som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer som var likartade med de kliniska exponeringsnivåerna och med eventuell relevans för människa, var myelofibros i benmärgen i karcinogenicitetsstudien på mus. Benigna neoplasmer (osteom) i benvävnad och hyperostos som sågs hos mus betraktades som ett resultat av aktiveringen av ett musspecifikt virus av fluorjoner som frisattes under den oxidativa metabolismen av rufinamid.

Avseende den immunotoxiska potentialen observerades i en 13 veckor lång studie på hund en minskad tymusstorlek och tymusinvolusion med signifikant svar vid den höga dosen hos hanar.

I 13-veckorsstudien rapporterades förändringar i benmärg och lymfoid vävnad hos tikar vid hög dosering med en svag incidens. Hos råttor observerades minskad cellularitet i benmärgen och tymusatrofi endast i karcinogenicitetsstudien.

Miljöriskbedömning:

Miljöriskbedömningsstudier har visat att rufinamid är mycket beständigt i miljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Karmellosnatrium (E466)

Citronsyra, vattenfri (E330)

Simetikonemulsion, 30 % innehållande renat vatten, silikonolja, polysorbat 65 (E436), metylcellulosa (E461), kiselgel, polyetylglykolstearat, sorbinsyra (E200), bensoesyra (E210) och svavelsyra (E513).

Poloxamer 188

Apelsinsmakämne

Hydroxietylcellulosa

p-Hydroxibensoesyrametylester (E218)

Kaliumsorbat (E202)

p-Hydroxibensoesyrapropylester

Propylenglykol (E1520).

Sorbitol (E420), flytande (icke-kristalliserande)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet: 90 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. För information om förvaring av öppnad flaska, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av orienterad polyetylentereftalat (o-PET) med en barnsäker förslutning av polypropylen (PP). Varje flaska innehåller 460 ml suspension i en ytterkartong.

Varje kartong innehåller en flaska, två identiskt kalibrerade sprutor för oral dosering och en adapter som trycks in i flaskan (PIBA). Sprutorna för oral dosering är graderade i grader om 0,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förberedelser: Adaptern (PIBA) som trycks fast i flaskan och medföljer i kartongen skall föras in bestämt i flaskans hals före användning och sitta kvar på plats under hela flaskans användningstid. Doseringssprutan skall föras in i PIBA-adaptorn varefter dosen dras upp från den upp- och nedvända flaskan. Locket skall sättas på efter varje användning. Locket passar när PIBA-adaptorn är på plats.

Nasogastrisk sond (NG): Sond av polyvinylklorid (PVC) som är högst 40 cm lång och högst 5 Fr (French Units) i diameter. För att säkerställa korrekt dosering måste den enterala sonden spolas minst en gång med 1 ml vatten efter att den orala suspensionen har administrerats. Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Detta läkemedel kan utgöra en potentiell miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar (se avsnitt 5.3).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/378/017

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 9 januari 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Inovelon 100 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 100 mg rufinamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10
10 filmdragerade tabletter
30
30 filmdragerade tabletter
50
50 filmdragerade tabletter
60
60 filmdragerade tabletter
100
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: (MM/ÅÅÅÅ)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/378/001-005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Inovelon 100 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 100 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Inovelon 200 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 200 mg rufinamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10

10 filmdragerade tabletter

30

30 filmdragerade tabletter

50

50 filmdragerade tabletter

60

60 filmdragerade tabletter

100

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: (MM/ÅÅÅÅ)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/378/006-010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Inovelon 200 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 200 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Inovelon 400 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 400 mg rufinamid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10

10 filmdragerade tabletter

30

30 filmdragerade tabletter

50

50 filmdragerade tabletter

60

60 filmdragerade tabletter

100

100 filmdragerade tabletter

200

200 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP: (MM/ÅÅÅÅ)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/378/011-016

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Inovelon 400 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 400 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inovelon 40 mg/ml oral suspension
Rufinamid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml Inovelon oral suspension innehåller 40 mg rufinamid.
1 flaska innehåller 18 400 mg rufinamid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även p-hydroxibensoesyrametylester (E218)
p-hydroxibensoesyrapropylester
sorbitol (E420) och bensoesyra (E210)

Se bickpacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension 460 ml.
En kartong innehåller 1 flaska, 2 sprutor och 1 adapter som trycks in i flaskan (PIBA).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Omskakas väl före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP.
Efter första öppnandet: använd inom 90 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/378/017

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Inovelon 40 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedeln: Information till användaren

Inovelon 100 mg filmdragerade tabletter
Inovelon 200 mg filmdragerade tabletter
Inovelon 400 mg filmdragerade tabletter
Rufinamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Inovelon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Inovelon
3. Hur du tar Inovelon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Inovelon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Inovelon är och vad det används för

Inovelon innehåller läkemedlet rufinamid. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för antiepileptika och som används för att behandla epilepsi (en sjukdom som yttrar sig i anfall och kramper).

Inovelon används med andra läkemedel för behandling av epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom hos vuxna, ungdomar och barn från 1 års ålder. Lennox-Gastauts syndrom är namnet på en allvarlig epilepsiform som kan orsaka upprepade anfall av olika typer. Din läkare har skrivit ut Inovelon till dig för att reducera antalet anfall.

2. Vad du behöver veta innan du tar Inovelon

Ta inte Inovelon

- om du är allergisk mot rufinamid eller triazolderivat eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal:

- om du har medfött kort QT-syndrom eller om ett sådant syndrom finns i familjen (störning av den elektriska överledningen i hjärtat) eftersom rufinamid kan förvärra det.
- om du har leverproblem. Det finns begränsad information om användning av rufinamid i denna grupp så din dos av läkemedlet kan behöva ökas långsammare. Om din leversjukdom är allvarlig kan läkaren bestämma att Inovelon inte är lämpligt för dig.
- om du får hudutslag eller feber. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta läkare omedelbart eftersom detta i enstaka fall kan bli allvarligt.
- om dina anfall ökar i antal, svårighetsgrad eller varar längre ska du genast kontakta läkare.

- om du får svårt att gå, gör onormala rörelser eller drabbas av yrsel eller sömnhet ska du informera läkare.
- om du tar detta läkemedel och någon gång drabbas av tankar på att skada dig själv eller självmord, **kontakta genast läkare eller uppsök sjukhus** (se avsnitt 4).

Rådfråga läkaren också om någon av dessa händelser som beskrivs ovan har förekommit tidigare.

Barn

Inovelon ska inte ges till barn under 1 års ålder, då det saknas tillräcklig information om användningen i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Inovelon

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Om du tar följande läkemedel: fenobarbital, fosfenytoin, fenytoin eller primidon kan du behöva övervakas noggrant i två veckor i början av eller efter avslutad behandling med rufinamid, eller efter en markant dosändring. Dosen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom de kan få en något minskad effekt när de tas tillsammans med rufinamid.

Läkemedel mot epilepsi och Inovelon

Om läkaren ordinerar eller rekommenderar ytterligare ett läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. valproat) måste du tala om för honom/henne att du redan tar Inovelon, eftersom dosen då kan behöva justeras.

Intag av valproat samtidigt med intag av rufinamid resulterar i höga nivåer av rufinamid i blodet hos vuxna och barn. Tala om för läkare om du tar valproat, eftersom Inovelon-dosen kan behöva minskas av läkaren.

Tala om för läkaren om du tar p-piller eller andra hormonella preventivmedel. Inovelon kan göra p-piller ineffektiva. Därför rekommenderas det att du använder ytterligare en preventivmetod (såsom en barriärmetod, t.ex. kondom) som är säker och effektiv när du tar Inovelon.

Tala om för läkaren om du tar det blodförtunnande läkemedlet warfarin. Läkaren kan behöva justera dosen.

Tala om för läkaren om du tar digoxin (ett läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar). Läkaren kan behöva justera dosen.

Inovelon med mat och dryck

Se avsnitt 3 "Hur du tar Inovelon" för råd om hur du tar Inovelon med mat och dryck.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du får endast ta Inovelon under graviditeten om läkaren säger att du ska göra det.

Du bör inte amma medan du tar Inovelon eftersom det är okänt om rufinamid går över i bröstmjölken.

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en effektiv preventivmetod under tiden du tar Inovelon.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel samtidigt som Inovelon.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig dåsig, yr i huvudet och få suddig syn när du tar Inovelon, i synnerhet i början av behandlingen eller när dosen har ökats. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Inovelon innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkaren innan du tar denna medicin.

Inovelon innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Inovelon

Ta alltid Inovelon enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det kan ta ett tag att hitta den dos av Inovelon som är bäst för dig. Dosen beräknas för dig av din läkare med hänsyn till din ålder, din vikt och om du tar Inovelon med ett annat läkemedel som heter valproat.

Barn mellan 1 och 4 år

Den rekommenderade startdosen är 10 mg per kg kroppsvikt och dag. Den tas i två lika stora doser – en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas för dig av din läkare och kan ökas i steg på 10 mg per kg kroppsvikt var tredje dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du även tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är 45 mg per kg kroppsvikt och dag. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är 30 mg per kg kroppsvikt och dag.

Barn över 4 år som väger mindre än 30 kg

Den rekommenderade startdosen är 200 mg per dag. Den tas i två lika stora doser, en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas för dig av läkaren och kan ökas med 200 mg var tredje dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du även tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är 1 000 mg per dag. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är 600 mg per dag.

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 30 kg

Den rekommenderade startdosen är 400 mg dagligen. Den tas i två lika stora doser, en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas för dig av läkaren och kan ökas med 400 mg varannan dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du även tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är högst 3 200 mg beroende på kroppsvikt. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är högst 2 200 mg beroende på kroppsvikt.

Vissa patienter kan svara på en lägre dos och din läkare kan justera dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Om du får biverkningar kan din läkare öka dosen i en långsammare takt.

Inovelon-tabletterna måste tas två gånger dagligen tillsammans med vatten, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Inovelon bör tas tillsammans med mat. Om du har svårt för att svälja kan du krossa tabletten, blanda pulvret i ett halvt glas vatten (cirka 100 ml) och dricka det genast. Du kan också bryta tabletterna i två lika stora delar och svälja dem med vatten.

Du ska inte minska dosen eller sluta ta läkemedlet om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Inovelon

Om du har råkat ta mer Inovelon än vad du borde, tala omedelbart om detta för läkare eller apotekspersonal eller kontakta närmaste akutmottagning och ta med dig läkemedlet.

Om du har glömt att ta Inovelon

Om du glömt att ta en dos, fortsätt bara att ta läkemedlet på vanligt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du missar att ta mer än en dos, rådfråga läkaren.

Om du slutar att ta Inovelon

Om läkaren råder dig att avsluta behandlingen ska du följa hans/hennes anvisningar om gradvis minskning av dosen av Inovelon. På så sätt minskas risken för att anfallen ökar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Inovelon orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga:

Hudutslag och/eller feber. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta läkare eller uppsök sjukhus omedelbart.

Förändringar i typen av anfall du upplever/mer frekventa anfall som varar länge (kallas status epilepticus). Kontakta läkare omedelbart.

Ett litet antal patienter som behandlas med anti-epileptika såsom Inovelon har drabbats av tankar på självskada eller självmord. Kontakta läkare omedelbart om du får sådana tankar (se avsnitt 2).

Du kan få följande biverkningar av detta läkemedel. Tala om för läkaren om du får någon eller några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Yrsel, huvudvärk, illamående, kräkningar, sömnhet och trötthet.

Vanliga (fler än 1 av 100 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Problem förknippade med nervsystemet, däribland: Gångsvårigheter, onormala rörelser, konvulsioner/anfall, ovanliga ögonrörelser, suddig syn, darrningar.

Problem förknippade med mag- och tarmkanalen, däribland: Magsmärta, förstoppning, matsmältningsbesvär, lös avföring (diarré), nedsatt eller ändrad aptit, viktnedgång.

Infektioner: öroninfektion, influensa, nästäppa, luftvägsinfektion.

Dessutom har patienter drabbats av: ångest, sömnlöshet, näsblödningar, akne, hudutslag, ryggsmärta, glesa menstruationer, blåmärken, skallskada (som följd av olycksskada under ett anfall).

Mindre vanliga (mellan 1 av 100 och 1 av 1 000 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Allergiska reaktioner och ökning av leverfunktionsmarkörer (förhöjda leverenzzymer).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Inovelon ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte detta läkemedel om du märker att utseendet på medicinen har förändrats. Lämna tillbaka läkemedlet till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rufinamid.

En 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg rufinamid.

En 200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg rufinamid.

En 400 mg filmdragerad tablett innehåller 400 mg rufinamid.

- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460), majsstärkelse, kroskarmellosnatrium (E468), hypromellos (E464), magnesiumstearat, natriumlaurilsulfat och vattenfri, kolloidal kiseldioxid. Filmdrageringen består av hypromellos (E464), makrogol (8000), titandioxid (E171), talk och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Inovelon 100 mg tabletter är rosa, ovala, något konvexa, filmdragerade tabletter, skårade på båda sidor, präglade "C261" på ena sidan och blanka på den andra sidan.

De finns i förpackningar om 10, 30, 50, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

- Inovelon 200 mg tabletter är rosa, ovala, något konvexa, filmdragerade tabletter, skårade på båda sidor, präglade "C262" på ena sidan och blanka på den andra sidan.

De finns i förpackningar om 10, 30, 50, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

- Inovelon 400 mg tabletter är rosa, ovala, något konvexa, filmdragerade tabletter, skårade på båda sidor, präglade "C263" på ena sidan och blanka på den andra sidan.
De finns i förpackningar om 10, 30, 50, 60 100 och 200 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Magyarország

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

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

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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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)

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedeln: Information till användaren

Inovelon 40 mg/ml oral suspension Rufinamid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Inovelon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Inovelon
3. Hur du tar Inovelon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Inovelon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Inovelon är och vad det används för

Inovelon innehåller läkemedlet rufinamid. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas för antiepileptika och som används för att behandla epilepsi (en sjukdom som yttrar sig i anfall och kramper).

Inovelon används med andra läkemedel för behandling av epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom hos vuxna, ungdomar och barn från 1 års ålder. Lennox-Gastauts syndrom är namnet på en allvarlig epilepsiform som kan orsaka upprepade anfall av olika typer.

Din läkare har skrivit ut Inovelon till dig för att reducera antalet anfall.

2. Vad du behöver veta innan du tar Inovelon

Ta inte Inovelon

- om du är allergisk mot rufinamid eller triazolderivat eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal:

- om du har medfött kort QT-syndrom eller om ett sådant syndrom finns i familjen (störning av den elektriska överledningen i hjärtat) eftersom rufinamid kan förvärra det.
- om du har leverproblem. Det finns begränsad information om användning av rufinamid i denna grupp så din dos av läkemedlet kan behöva ökas långsammare. Om din leversjukdom är allvarlig kan läkaren bestämma att Inovelon inte är lämpligt för dig.
- om du får hudutslag eller feber. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta läkare omedelbart eftersom detta i enstaka fall kan bli allvarligt.
- om dina anfall ökar i antal, svårighetsgrad eller varar längre ska du genast kontakta läkare.

- om du får svårt att gå, gör onormala rörelser eller drabbas av yrsel eller sömnhet ska du informera läkare.
- om du tar detta läkemedel och någon gång drabbas av tankar på att skada dig själv eller självmord, **kontakta genast läkare eller uppsök sjukhus** (se avsnitt 4).

Rådfråga läkaren också om någon av dessa händelser som beskrivs ovan har förekommit tidigare.

Barn

Inovelon ska inte ges till barn under 1 års ålder, då det saknas tillräcklig information om användningen i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Inovelon

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Om du tar följande läkemedel: fenobarbital, fosfenytoin, fenytoin eller primidon kan du behöva övervakas noggrant i två veckor i början av eller efter avslutad behandling med rufinamid, eller efter en markant dosändring. Dosen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom de kan få en något minskad effekt när de tas tillsammans med rufinamid.

Läkemedel mot epilepsi och Inovelon

Om läkaren ordinerar eller rekommenderar ytterligare ett läkemedel för behandling av epilepsi (t.ex. valproat) måste du tala om för honom/henne att du redan tar Inovelon eftersom dosen då kan behöva justeras.

Intag av valproat samtidigt med intag av rufinamid resulterar i höga nivåer av rufinamid i blodet hos vuxna och barn. Tala om för läkare om du tar valproat eftersom Inovelondosen kan behöva justeras av läkaren.

Tala om för läkaren om du tar p-piller eller andra hormonella preventivmedel. Inovelon kan göra p-piller ineffektiva. Därför rekommenderas det att du använder ytterligare en preventivmetod (såsom en barriärmetod, t.ex. kondom) som är säker och effektiv när du tar Inovelon.

Tala om för läkaren om du tar det blodförtunnande läkemedlet warfarin. Läkaren kan behöva justera dosen.

Tala om för läkaren om du tar digoxin (ett läkemedel som används för att behandla hjärtsjukdomar). Läkaren kan behöva justera dosen.

Inovelon med mat och dryck

Se avsnitt 3 "Hur du tar Inovelon" för råd om hur du tar Inovelon med mat och dryck.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Du får endast ta Inovelon under graviditeten om läkaren säger att du ska göra det.

Du bör inte amma medan du tar Inovelon eftersom det är okänt om rufinamid går över i bröstmjölk.

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda en effektiv preventivmetod under tiden du tar Inovelon.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel samtidigt som Inovelon.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig dåsig, yr i huvudet och få suddig syn när du tar Inovelon, i synnerhet i början av behandlingen eller när dosen har ökats. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda maskiner.

Inovelon innehåller sorbitol (E420)

Inovelon innehåller 175 mg sorbitol (E420) i varje ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Att ta Inovelon tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi som innehåller sorbitol kan påverka hur mycket läkemedlen verkar. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något annat läkemedel mot epilepsi som innehåller sorbitol.

Inovelon innehåller bensoesyra (E210)

Inovelon innehåller mindre än 0,01 mg bensoesyra (E210) i varje ml. Bensoesyra kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda upp till 4 veckors ålder.

Inovelon innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per daglig dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Inovelon innehåller även p-hydroxibensoesyrametylester (E218) och p-hydroxibensoesyrapropylester

Dessa innehållsämnen kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

3. Hur du tar Inovelon

Ta alltid Inovelon enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det kan ta ett tag att hitta den dos av Inovelon som är bäst för dig. Dosen beräknas för dig av din läkare med hänsyn till din ålder, din vikt och om du tar Inovelon med ett annat läkemedel som heter valproat.

Barn mellan 1 och 4 år

Den rekommenderade startdosen är 10 mg (0,25 ml) per kg kroppsvikt och dag. Den tas i två lika stora doser – en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas för dig av din läkare och kan ökas i steg på 10 mg (0,25 ml) per kg kroppsvikt var tredje dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du även tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är 45 mg (1,125 ml) per kg kroppsvikt och dag. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är 30 mg (0,75 ml) per kg kroppsvikt och dag.

Barn över 4 år som väger mindre än 30 kg

Den rekommenderade startdosen är 200 mg (5 ml) per dag. Den tas i två lika stora doser, en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas av läkaren och kan ökas med 200 mg (5 ml) var tredje dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är 1 000 mg (25 ml) per dag. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är 600 mg (15 ml) per dag.

Vuxna, ungdomar och barn som väger minst 30 kg

Den rekommenderade startdosen är 400 mg (10 ml) per dag. Den tas i två lika stora doser, en på morgonen och en på kvällen. Dosen beräknas för dig av läkaren och kan ökas med 400 mg (10 ml) varannan dag.

Den högsta dagliga dosen beror på om du även tar valproat eller inte. Den högsta dagliga dosen om du inte tar valproat är högst 3 200 mg (80 ml), beroende på kroppsvikt. Den högsta dagliga dosen om du tar valproat är högst 2 200 mg (55 ml), beroende på kroppsvikt.

Vissa patienter kan svara på en lägre dos och din läkare kan justera dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.

Om du får biverkningar kan din läkare öka dosen i en långsammare takt.

Inovelon oral suspension måste tas två gånger varje dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Inovelon bör tas tillsammans med mat.

Administreringssätt

För dosering använder du sprutan och adaptern som medföljer.

Nedan finns anvisningar om hur du använder sprutan och adaptern:



1. Omskakas väl före användning.
2. Öppna flaskan genom att trycka ned (1) och vrida locket (2).
3. För in adaptern i flaskhalsen tills du får en tät försegling.
4. Tryck ned sprutkolven helt.
5. Stick in sprutan i öppningen på adaptern så långt det går.
6. Vänd flaskan upp och ned och dra upp den föreskrivna mängden Inovelon ur flaskan.
7. Vänd flaskan rätt och ta ut sprutan.
8. Låt adaptern sitta kvar och sätt tillbaka locket på flaskan.
9. Efter dosadministrering, ta isär cylindern och kolven och lägg båda delarna i VARMT tvålatten så att de täcks helt.
10. Lägg cylindern och kolven i vatten för att avlägsna allt återstående rengöringsmedel, skaka av överflödigt vatten och låt komponenterna lufttorka. Torka inte av sprutan.
11. Sprutan får inte rengöras och återanvändas efter 40 användningar, eller om markeringarna på sprutan har försvunnit.

Du ska inte minska dosen eller sluta ta läkemedlet om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Inovelon

Om du har råkat ta mer Inovelon än vad du borde, tala omedelbart om detta för läkare eller apotekspersonal eller kontakta närmaste akutmottagning och ta med dig läkemedlet.

Om du har glömt att ta Inovelon

Om du glömt att ta en dos, fortsätt bara att ta läkemedlet på vanligt sätt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du missar att ta mer än en dos, rådfråga läkaren.

Om du slutar att ta Inovelon

Om läkaren råder dig att avsluta behandlingen ska du följa hans/hennes anvisningar om gradvis minskning av dosen av Inovelon. På så sätt minskas risken för att anfallen ökar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Inovelon orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan vara mycket allvarliga:

Hudutslag och/eller feber. Detta kan vara tecken på en allergisk reaktion. Kontakta läkare eller uppsök sjukhus omedelbart.

Förändringar i typen av anfall du upplever/mer frekventa anfall som varar länge (kallas status epilepticus). Kontakta läkare omedelbart.

Ett litet antal patienter som behandlas med antiepileptika såsom Inovelon har drabbats av tankar på självskada eller självmord. Kontakta läkare omedelbart om du får sådana tankar (se avsnitt 2).

Du kan få följande biverkningar av detta läkemedel. Tala om för läkaren om du får någon eller några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Yrsel, huvudvärk, illamående, kräkningar, sömnhet och trötthet.

Vanliga (fler än 1 av 100 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Problem förknippade med nervsystemet, däribland: Gångsvårigheter, onormala rörelser, konvulsioner/anfall, ovanliga ögonrörelser, suddig syn, darrningar.

Problem förknippade med mag- och tarmkanalen, däribland: Magsmärta, förstoppning, matsmältningsbesvär, lös avföring (diarré), nedsatt eller ändrad aptit och viktnedgång.

Infektioner: öroninfektion, influensa, nästäppa, luftvägsinfektion.

Dessutom har patienter drabbats av: Ångest, sömnlöshet, näsblödningar, akne, hudutslag, ryggsmärta, glesa menstruationer, blåmärken, skallskada (som följd av olyckskada under ett anfall).

Mindre vanliga (mellan 1 av 100 och 1 av 1 000 patienter) biverkningar av Inovelon är:

Allergiska reaktioner och ökning av leverfunktionsmarkörer (förhöjda leverenzzymer).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Inovelon ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flasketiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Om det finns suspension kvar i flaskan mer än 90 dagar efter det att flaskan först öppnades, använd den inte.

Använd inte suspensionen om du märker att läkemedlets utseende eller lukt har förändrats. Lämna tillbaka läkemedlet till apoteket.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rufinamid. En milliliter innehåller 40 mg rufinamid. 5 ml innehåller 200 mg rufinamid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium, vattenfri citronsyra, simetikonemulsion 30 % (innehåller renat vatten, silikonolja, polysorbat 65, metylcellulosa, kiselgel, polyetylglykolstearat, sorbinsyra, bensoesyra (E210) och svavelsyra), poloxamer 188, apelsinsmakämne, hydroxietylcellulosa, p-hydroxibensoesyrametylester (E218), kaliumsorbat (E202), p-hydroxibensoesyrapropylester, propylenglykol (E1520), sorbitol (E420), vätska (icke-kristalliserande) och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Inovelon är en vit, något viskös suspension. Den tillhandahålls i en flaska om 460 ml med två identiska sprutor och en adapter som trycks in i flaskan (PIBA). Sprutorna är graderade i grader om 0,5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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
(Németország)

Danmark

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

Malta

Cherubino LTD
Tel.: +356 21343270

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

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

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>