

Inovelon

R F

Eisai

Oral suspension 40 mg/ml

(Vit något viskös suspension med apelsinsmak.)

Antiepileptika, karboxamidderivat

Aktiv substans:

Rufinamid

ATC-kod:

N03AF03

Läkemedel från Eisai omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2023.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

Behandling med Inovelon skall inledas av 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 ett år upp till fyra 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 fyra 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 fyra 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 rekommenderad dos	1 800 mg/dag 45 ml/dag	2 400 mg/dag 60 ml/dag	3 200 mg/dag 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 Farmakokinetik) 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 Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Försiktighet och noggrann dositrering 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 dos en minskades med cirka 25 % varannan dag (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

Den orala suspensionen skall omskakas kraftigt före varje administrering. Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering 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 spolas minst en gång med 1 ml vatten efter att den orala suspensionen har administrerats.

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, sömnighet, ataxi och gångrubbningar, något som skulle kunna öka förekomsten av fallolyckor i denna population (se avsnitt Biverkningar). 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 Interaktioner och Graviditet).

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.

Interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka Inovelon

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 reducering av dosen Inovelon övervägas hos patienter om behandling med valproat inleds (se avsnitt Dosering).

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

Inga signifikanta ändringar i koncentrationen av rufinamid har observerats efter samtidig administrering av lamotrigin, topiramat 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, topiramat, 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 AUC_{0-24} med i medeltal 22 % för etinylestradiol och en minskning av AUC_{0-24} 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 Varningar och försiktighet och Graviditet).

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 Farmakokinetik). 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.

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter). 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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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 data tillgängliga om effekterna på fertilitet efter behandling med rufinamid.

Trafik

Inovelon kan orsaka yrsel, sömnighet 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.

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 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-syndromet 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 Sömnlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet* Huvudvärk Yrsel*	Status epilepticus* Konvulsion Onormal koordination* Nystagmus Psykomotorisk hyperaktivitet Tremor		
Ögon		Diplopi Dimsyn		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Öron och balansorgan		Vertigo		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Näsblödning		
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar	Smärta i övre delen av buken Förstoppning Dyspepsi Diarré		
Lever och gallvägar			Förhöjda leverenzymerna	
Hud och subkutanvävnad		Hudutslag* Akne		
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Ryggsmärta		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligomenorré		
Allmänna symtom och/	Trötthet	Gånggrubbningar*		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
eller symtom vid administreringstället				
Undersökningar		Viktninsknig		
Skador och förgiftningar och behandlings-komplikationer		Skallskada Kontusion		

*Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Ytterligare information om särskilda populationer

Pediatrik 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 $\geq 10\%$ 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 understödjande och kan innefatta hemodialys (se avsnitt Farmakokinetik).

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

Farmakodynamik

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). På grund av svårigheten 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 anfallen 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.

Farmakokinetik

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 indicerar 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 glutathionkonjugater 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 indicerar 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 Dosering och Överdoserings).

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 Dosering).

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.

Prekliniska uppgifter

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 leverenzymmer, vilket ansågs vara relaterat till ökad gallutsöndring hos denna djurart. Inga belägg för någon likartad risk identifierades hos råtta 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, råtta 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 tymusinvolution 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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

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).

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Karmellosnatrium (E466)

Citronsyra, vattenfri (E330)

Simetikonemulsion, 30 % innehållande renat vatten, silikonolja,

polysorbat 65 (E436), metylcellulosa (E461), kiselgel,

polyetylenglykolstearat, 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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnandet: 90 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

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-adaptern varefter dosen dras upp från den upp- och nedvända flaskan. Locket skall sättas på efter varje användning. Locket passar när PIBA-adaptern 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 Prekliniska uppgifter).

Egenskaper hos läkemedelsformen

Oral suspension.

Vit, något viskös suspension.

Förpackningsinformation

Oral suspension 40 mg/ml Vit något viskös suspension med apelsinsmak.

460 milliliter flaska, 980:25, F