



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inovelon 100 mg Filmtabletten
Inovelon 200 mg Filmtabletten
Inovelon 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tabletten zum Einnehmen

Jede Filmtablette enthält 100 mg Rufinamid.
Jede Filmtablette enthält 200 mg Rufinamid.
Jede Filmtablette enthält 400 mg Rufinamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 100 mg Filmtablette enthält 20 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede 200 mg Filmtablette enthält 40 mg Lactose (als Monohydrat).
Jede 400 mg Filmtablette enthält 80 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

100 mg: rosafarben, ‚ovalförmig‘, leicht konvex, etwa 10,2 mm lang, auf beiden Seiten eingekerbt, auf einer Seite ist ‚€261‘ eingepreßt, auf der anderen Seite ist keine Prägung. Die Tablette kann in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

200 mg: rosafarben, ‚ovalförmig‘, leicht konvex, etwa 15,2 mm lang, auf beiden Seiten eingekerbt, auf einer Seite ist ‚€262‘ eingepreßt, auf der anderen Seite ist keine Prägung. Die Tablette kann in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

400 mg: rosafarben, ‚ovalförmig‘, leicht konvex, etwa 18,2 mm lang, auf beiden Seiten eingekerbt, auf einer Seite ist ‚€263‘ eingepreßt, auf der anderen Seite ist keine Prägung.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inovelon ist angezeigt als Zusatztherapie zur Behandlung von Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) für Patienten ab einem Jahr.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rufinamid muss von einem spezialisierten Pädiater oder Neurologen eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Therapie von Epilepsien verfügt.

Inovelon Suspension zum Einnehmen und Inovelon Filmtabletten können bei gleicher Dosis gegeneinander ausgetauscht werden. In der Umstellungsphase sollten die Patienten überwacht werden.

Dosierung

Anwendung bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 4 Jahren

Patienten, die kein Valproat erhalten:

Die Therapie sollte mit einer Dosis von 10 mg/kg/Tag, die in zwei gleichen Dosen im Abstand von ungefähr 12 Stunden zu verabreichen sind, eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von bis zu 10 mg/kg/Tag alle drei Tage bis zu einer Zieldosis von 45 mg/kg/Tag, die in zwei gleichen Dosen im Abstand von ungefähr 12 Stunden zu verabreichen sind, erhöht werden. Für diese Patientenpopulation beträgt die empfohlene Höchstdosis 45 mg/kg/Tag.

Gewichtsbereich	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Empfohlene Höchstdosis	1.800 mg/Tag	2.400 mg/Tag	3.200 mg/Tag

lichkeit kann die Dosis in Schritten von bis zu 10 mg/kg/Tag alle drei Tage bis zu einer Zieldosis von 45 mg/kg/Tag, die in zwei gleichen Dosen im Abstand von ungefähr 12 Stunden zu verabreichen sind, erhöht werden. Für diese Patientenpopulation beträgt die empfohlene Höchstdosis 45 mg/kg/Tag.

Patienten, die Valproat erhalten:

Da Valproat die Clearance von Rufinamid signifikant verringert, wird bei Patienten, die gleichzeitig Valproat erhalten, eine niedrigere Höchstdosis von Inovelon empfohlen. Die Therapie sollte mit einer Dosis von 10 mg/kg/Tag, die in zwei gleichen Dosen im Abstand von ungefähr 12 Stunden zu verabreichen sind, eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von bis zu 10 mg/kg/Tag alle drei Tage bis zu einer Zieldosis von 30 mg/kg/Tag, die in zwei gleichen Dosen im Abstand von ungefähr 12 Stunden zu verabreichen sind, erhöht werden. Für diese Patientenpopulation beträgt die empfohlene Höchstdosis 30 mg/kg/Tag.

Wenn die berechnete empfohlene Dosis von Inovelon nicht erreicht werden kann, sollte die Dosis verabreicht werden, die am nächsten an einer ganzen 100-mg-Tablette ist.

Anwendung bei Kindern ab 4 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 30 kg

Patienten < 30 kg, die kein Valproat erhalten:

Die Therapie sollte mit einer täglichen Dosis von 200 mg eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 200 mg/Tag alle drei Tage bis zu einer maximal empfohlenen Dosis von 1.000 mg/Tag erhöht werden.

Dosen von bis zu 3.600 mg/Tag wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten geprüft.

Patienten < 30 kg, die auch Valproat erhalten:

Da Valproat die Clearance von Rufinamid signifikant verringert, wird bei Patienten < 30 kg, die gleichzeitig Valproat erhalten, eine niedrigere Höchstdosis von Inovelon empfohlen. Die Behandlung sollte mit einer täglichen Dosis von 200 mg eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis nach frühestens zwei Tagen um 200 mg/Tag erhöht werden, bis die empfohlene Höchstdosis von 600 mg/Tag erreicht ist.

Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit einem Mindestgewicht von 30 kg

Patienten > 30 kg, die kein Valproat erhalten:

Die Behandlung sollte mit einer täglichen Dosis von 400 mg eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von

400 mg/Tag alle zwei Tage erhöht werden, bis zu einer empfohlenen Höchstdosis, wie in der folgenden Tabelle angegeben.

Siehe obenstehende Tabelle

Dosen von bis zu 4.000 mg/Tag (im Bereich 30–50 kg) oder 4.800 mg/Tag (in der Kategorie über 50 kg) wurden bei einer begrenzten Anzahl von Patienten geprüft.

Patienten > 30 kg, die auch Valproat erhalten:

Die Behandlung sollte mit einer täglichen Dosis von 400 mg eingeleitet werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis in Schritten von 400 mg/Tag alle zwei Tage erhöht werden, bis zu einer empfohlenen Höchstdosis, wie in der folgenden Tabelle angegeben.

Siehe untenstehende Tabelle

Ältere Patienten

Es stehen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Rufinamid bei älteren Patienten zur Verfügung. Da die Pharmakokinetik von Rufinamid bei älteren Patienten nicht verändert ist (siehe Abschnitt 5.2), ist eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahre nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Eine Studie an Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen deutet darauf hin, dass bei diesen Patienten keine Dosisanpassungen erforderlich sind (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht. Bei der Behandlung von Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten, eine sorgfältige Titration der Dosis wird empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen.

Absetzen von Rufinamid

Soll eine Behandlung mit Rufinamid abgesetzt werden, sollte dies schrittweise erfolgen. In klinischen Prüfungen wurde Rufinamid abgesetzt, indem die Dosis alle zwei Tage um etwa 25 % reduziert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Wurden eine oder mehrere Dosen ausgelassen, ist eine individuelle klinische Beurteilung erforderlich.

Unkontrollierte offene Studien weisen auf eine anhaltende langfristige Wirksamkeit hin, es wurde jedoch keine kontrollierte Studie durchgeführt, die länger als drei Monate dauerte.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rufinamid bei Neugeborenen oder Kleinkindern im Alter von unter 1 Jahr sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Gewicht	30,0–50,0 kg	50,1–70,0 kg	≥ 70,1 kg
Empfohlene Höchstdosis	1.200 mg/Tag	1.600 mg/Tag	2.200 mg/Tag

Art der Anwendung

Rufinamid ist zum Einnehmen bestimmt. Die Einnahme der Tablette soll zweimal täglich am Morgen und am Abend mit Wasser erfolgen und zwar aufgeteilt auf zwei gleiche Dosen. Inovelon sollte zu einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Hat der Patient Schwierigkeiten beim Schlucken, können die Tabletten zerdrückt und in einem halben Glas Wasser eingenommen werden. Alternativ kann die Bruchlinie genutzt werden, um die Tablette in zwei gleiche Hälften zu brechen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Triazolinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Status epilepticus

Fälle von Status epilepticus wurden während der Behandlung mit Rufinamid in Studien zur klinischen Entwicklung beobachtet, hingegen wurden keine derartigen Fälle mit Placebo beobachtet. Diese Ereignisse führten in 20 % der Fälle zum Absetzen von Rufinamid. Entwickeln Patienten neue Anfallsformen und/oder tritt ein Status epilepticus mit einer größeren Häufigkeit auf als es in der Ausgangserkrankung des Patienten der Fall war, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Therapie neu beurteilt werden.

Absetzen von Rufinamid

Rufinamid muss schrittweise abgesetzt werden, um das Auftreten eventueller Entzugsanfälle zu reduzieren. In klinischen Prüfungen wurde Rufinamid abgesetzt, indem die Dosis alle zwei Tage um etwa 25 % reduziert wurde. Es stehen nur unzureichende Daten zur Verfügung, was das Absetzen antiepileptischer Arzneimittel nach erfolgreicher Kontrolle der Anfälle durch Hinzufügen von Rufinamid anbelangt.

Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Die Behandlung mit Rufinamid stand im Zusammenhang mit Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Ataxie und Gangstörungen, die zu einem gehäuftem Auftreten versehentlicher Stürze in dieser Population führen könnten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten und Pflegekräfte müssen vorsichtig sein, bis sie mit den potenziellen Wirkungen dieses Arzneimittels vertraut sind.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Behandlung mit Rufinamid sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Antiepileptika, einschließlich DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) und Stevens-Johnson-Syndrom, aufgetreten. Die Symptomatik war verschiedenartig; typischerweise, jedoch nicht ausschließlich, stellten sich die Patienten mit Fieber und Ausschlag mit Beteiligung anderer Organe vor. Weitere mit einer Überempfindlichkeit gegen Antiepileptika in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen waren Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Hämaturie. Da sich diese Erkrankung verschiedenartig ausdrückt, können Anzeichen und Symp-

tome in anderen Organsystemen auftreten, die hier nicht angegeben sind. Die Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Antiepileptika traten in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Einleitung einer Rufinamid-Therapie und in der pädiatrischen Population auf. Wird diese Reaktion vermutet, muss Rufinamid abgesetzt und eine andere Therapie eingeleitet werden. Alle Patienten, die unter der Rufinamid-Behandlung einen Ausschlag entwickeln, müssen engmaschig überwacht werden.

Verkürzung des QT-Intervalls

In einer eingehenden Studie zur QT-Zeit bewirkte Rufinamid eine Abnahme des QTc-Intervalls proportional zur Konzentration. Auch wenn der grundlegende Mechanismus und die Sicherheitsrelevanz dieses Ergebnisses nicht bekannt sind, sollten Kliniker ihr klinisches Urteilsvermögen walten lassen bei der Einschätzung, ob Rufinamid Patienten verordnet werden kann, bei denen das Risiko einer weiteren Verkürzung ihrer QTc-Dauer (z. B. angeborenes QT-Syndrom oder Patienten mit diesem Syndrom in der Familienanamnese) besteht.

Gebärfähige Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Inovelon-Therapie Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden. Die Ärzte sollten sich darum bemühen, sicher zu stellen, dass eine geeignete Form der Empfängnisverhütung angewendet wird, und ihre klinische Erfahrung einsetzen, um zu beurteilen, ob orale Kontrazeptiva oder die Dosen der Komponenten oraler Kontrazeptiva angesichts der klinischen Situation der einzelnen Patientin angemessen sind (siehe Abschnitt 4.5 und 4.6).

Lactose

Inovelon enthält Lactose, daher sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro täglicher Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Suizidales Verhalten

Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen wurden bei Patienten beobachtet, die Antiepileptika für verschiedene Indikationen erhielten. Eine Metaanalyse von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien mit Antiepileptika hat ferner gezeigt, dass das Risiko für Suizidneigung und suizidale Verhaltensweisen leicht erhöht ist. Die Mechanismen für dieses Risiko sind nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen ein erhöhtes Risiko bei Inovelon nicht aus.

Die Patienten müssen daher auf Anzeichen für suizidale Gedanken und Verhaltensweisen überwacht werden und eine angemessene Behandlung ist in Erwägung zu ziehen. Patienten (und deren Betreuungspersonen) ist zu raten, bei Anzeichen für suizidale Gedanken oder Verhaltensweisen ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beeinflussung von Rufinamid durch andere Arzneimittel

Andere Antiepileptika

Die Rufinamid-Konzentrationen unterliegen bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika mit bekannter Enzyminduktion keinen klinisch relevanten Veränderungen.

Bei Patienten, die Inovelon erhalten und bei denen eine Valproat-Gabe eingeleitet wird, können signifikante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Rufinamid auftreten.

Daher muss bei Patienten, die Inovelon erhalten und bei denen eine Valproat-Therapie eingeleitet wird, eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Hinzufügen oder Absetzen dieser Arzneimittel oder bei einer Anpassung der Dosis dieser Arzneimittel während einer Rufinamid-Therapie kann eine Anpassung der Rufinamid-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Bei gleichzeitiger Gabe von Lamotrigin, Topiramate oder Benzodiazepinen sind keine signifikanten Veränderungen der Rufinamid-Konzentration zu beobachten.

Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Rufinamid

Andere Antiepileptika

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rufinamid und anderen Antiepileptika wurden bei Patienten mit Epilepsie unter Verwendung eines populationspharmakokinetischen Modells (Population Pharmacokinetic Modelling) untersucht. Rufinamid scheint keine klinisch relevante Auswirkung auf die Steady-state-Konzentrationen von Carbamazepin, Lamotrigin, Phenobarbital, Topiramate, Phenytoin oder Valproat zu haben.

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Gabe von Rufinamid 800 mg zweimal täglich mit einem oralen kontrazeptiven Kombinationspräparat (Ethinylestradiol 35 µg und Norethindron 1 mg) über 14 Tage führte zu einer durchschnittlichen Verringerung der AUC₀₋₂₄ von Ethinylestradiol um 22 % und der AUC₀₋₂₄ von Norethindron um 14 %. Es wurden keine Studien mit anderen oralen oder implantierbaren Kontrazeptiva durchgeführt. Frauen im gebärfähigen Alter, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, wird geraten, eine zusätzliche sichere und effektive Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Cytochrom-P450-Enzyme

Rufinamid wird durch Hydrolyse metabolisiert, es wird nicht in bemerkenswertem Ausmaß über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Zudem hemmt Rufinamid die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen nicht (siehe Abschnitt 5.2). Somit ist es unwahrscheinlich, dass klinisch signifikante Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung des Cytochrom-P450-Systems durch Rufinamid auftreten. Rufinamid induziert erwiesenermaßen das Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 und kann somit die Plasmakonzentrationen von Substanzen, die über dieses



Enzym metabolisiert werden, verringern. Die Auswirkung war gering bis mäßig. Die durchschnittliche CYP3A-Aktivität, beurteilt anhand der Clearance von Triazolam, war nach einer 11-tägigen Therapie mit Rufinamid 400 mg zweimal täglich um 55 % erhöht. Die Triazolam-Exposition war um 36 % reduziert. Höhere Rufinamid-Dosen können zu einer ausgeprägteren Induktion führen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Rufinamid möglicherweise auch die Exposition mit anderen Substanzen, die durch andere Enzyme metabolisiert oder von Transportproteinen wie P-Glykoprotein transportiert werden, senkt.

Es wird empfohlen, dass Patienten, die mit Substanzen behandelt werden, welche über das CYP3A-Enzymsystem metabolisiert werden, nach Beginn oder Beendigung einer Rufinamid-Therapie oder nach einer deutlichen Dosisveränderung zwei Wochen lang sorgfältig überwacht werden. Es kann erforderlich sein, eine Dosisanpassung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu erwägen. Diese Empfehlungen sollten auch beachtet werden, wenn Rufinamid gleichzeitig mit Substanzen mit geringer therapeutischer Breite wie Warfarin oder Digoxin angewendet wird.

Eine spezifische Studie zu Wechselwirkungen bei gesunden Probanden zeigte keinen Einfluss von Rufinamid in Dosen von 400 mg zweimal täglich auf die Pharmakokinetik von Olanzapin, einem CYP1A2-Substrat.

Es stehen keine Daten zur Wechselwirkung von Rufinamid mit Alkohol zur Verfügung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Allgemein mit Epilepsie und Antiepileptika in Zusammenhang stehende Risiken: Es wurde gezeigt, dass bei den Nachkommen von Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Fehlbildungen zwei- bis dreimal höher ist als die Rate von etwa 3 % in der Allgemeinbevölkerung. In der behandelten Population wurde ein Anstieg der Häufigkeit von Fehlbildungen bei einer Mehrfachtherapie beobachtet, in welchem Ausmaß hierfür die Therapie und/oder die Erkrankung verantwortlich sind, wurde jedoch nicht geklärt. Zudem sollte eine effektive antiepileptische Therapie nicht abrupt unterbrochen werden, da eine Verschlimmerung der Erkrankung sowohl für die Mutter als auch für den Fetus schädlich ist. Eine Behandlung mit Antiepileptika während der Schwangerschaft sollte vom behandelnden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

Mit Rufinamid in Zusammenhang stehende Risiken:

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung gezeigt, jedoch wurde eine Fetotoxizität bei Toxizität für die Mutter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Für Rufinamid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Werden diese Daten berücksichtigt, so darf Rufinamid während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die

keine Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während einer Rufinamid-Therapie Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden. Die Ärzte sollten sich darum bemühen, sicher zu stellen, dass eine geeignete Form der Empfängnisverhütung angewendet wird, und ihre klinische Erfahrung einsetzen, um zu beurteilen, ob orale Kontrazeptiva oder die Dosen der Komponenten oraler Kontrazeptiva angesichts der klinischen Situation der einzelnen Patientin angemessen sind (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Planen Frauen, die mit Rufinamid behandelt werden, eine Schwangerschaft, muss die weitere Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig abgewogen werden. Während der Schwangerschaft kann eine Unterbrechung einer effektiven antiepileptischen Therapie sowohl für die Mutter als auch für den Fetus schädlich sein, wenn sie zu einer Verschlimmerung der Erkrankung führt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rufinamid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der potenziell schädlichen Wirkungen für den Säugling darf eine Mutter nicht stillen, wenn sie mit Rufinamid behandelt wird.

Fertilität

Über die Auswirkungen einer Rufinamid-Behandlung auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inovelon kann zu Schwindelgefühl, Schläfrigkeit und verschwommenem Sehen führen. Abhängig von der individuellen Empfindlichkeit kann Rufinamid die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen gering bis stark beeinflussen. Den Patienten muss geraten werden, bei Aktivitäten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, z.B. Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, vorsichtig zu sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste mehr als 1.900 Patienten mit unterschiedlichen Epilepsieformen, die Rufinamid erhielten. Die insgesamt am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit und Schläfrigkeit. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom unter Behandlung mit Inovelon häufiger auftraten als unter Placebo, waren Schläfrigkeit und Erbrechen. Der Schweregrad der unerwünschten Wirkungen war im Allgemeinen geringfügig bis mäßig. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die Rufinamid erhielten, 8,2 % und 0 % bei Patienten, die Placebo erhielten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die in der Rufinamid-Therapiegruppe zu einem Therapie-

abbruch führten, waren Ausschlag und Erbrechen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind unerwünschte Wirkungen aufgelistet, deren Inzidenz höher lag als die der mit Placebo aufgetretenen Nebenwirkungen. Sie wurden in Doppelblindstudien an Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom oder in der insgesamt mit Rufinamid exponierten Population beobachtet. Die unerwünschten Wirkungen sind mit den MedDRA-Standardbegriffen, Systemorganklassen und Häufigkeiten angegeben.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($> 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Zusatzinformationen zu besonderen Patientengruppen

Kinder (im Alter von 1 bis unter 4 Jahren)

In einer multizentrischen offenen Studie wurde die zusätzliche Anwendung von Rufinamid mit einem anderen Antiepileptikum nach Wahl des Prüfers zu einem bestehenden Behandlungsregime mit 1 bis 3 Antiepileptika bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 4 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) verglichen. Insgesamt 25 Patienten, darunter 10 im Alter von 1–2 Jahren, waren über 24 Wochen gegenüber Rufinamid ausgesetzt, das als Zusatztherapie in einer Dosierung von bis zu 45 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen, gegeben wurde. Die am häufigsten berichteten unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAE – Treatment Emergent Adverse Events) in der Rufinamid-Behandlungsgruppe (die bei bis ≥ 10 % der Patienten auftraten) waren Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen (jeweils 28 %), Pneumonie und Somnolenz (jeweils 20,0 %), Sinusitis, Otitis media, Diarrhoe, Husten und Pyrexie (jeweils 16 %) sowie Bronchitis, Obstipation, verstopfte Nase, Hautausschlag, Reizbarkeit und Appetitlosigkeit (jeweils 12 %). Die Häufigkeit, Art und Schwere dieser Nebenwirkungen war ähnlich wie bei Kindern ab 4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen. Eine Charakterisierung nach Alter bei Patienten unter 4 Jahren war aufgrund des begrenzten Sicherheitsdatenbestandes nicht möglich, weil nur eine geringe Zahl solcher Patienten an der Studie teilgenommen hat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen mit einer Magenspülung oder Induktion von Erbrechen entleert werden. Es

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie Influenza Nasopharyngitis Infektion des Ohrs Sinusitis Rhinitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie Essstörung Appetitminderung		
Psychiatrische Erkrankungen		Angst Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit* Kopfschmerzen Schwindelgefühl*	Status epilepticus* Anfall Anomale Koordination* Nystagmus Psychomotorische Hyperaktivität Tremor		
Augenerkrankungen		Diplopie verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Schmerzen im Oberbauch Obstipation Dyspepsie Diarrhoe		
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhung der Leberenzyme	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag* Akne		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Oligomenorrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Gangstörungen*		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Kopfverletzung Contusio		

*Siehe Abschnitt 4.4.

gibt kein spezifisches Gegengift für Rufinamid. Es sollte eine unterstützende Behandlung erfolgen; diese kann eine Hämodialyse umfassen (siehe Abschnitt 5.2).

Die mehrfache Gabe von 7.200 mg/Tag führte nicht zu ausgeprägten Anzeichen oder Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Carboxamid-Derivate; ATC-Code: N03AF03.

Wirkmechanismus

Rufinamid moduliert die Aktivität von Natriumkanälen und verlängert deren inaktivierten Zustand. Rufinamid ist in einer Reihe von Tiermodellen der Epilepsie wirksam.

Klinische Erfahrung

Inovelon (Rufinamid-Tabletten) wurde in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie in Dosen von bis zu 45 mg/kg/Tag über 84 Tage bei 139 Patienten mit unzureichend kon-

trollierten Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom (mit sowohl atypischen Absencen als auch Sturzanfällen) angewendet. Männliche und weibliche Patienten (zwischen 4 und 30 Jahren) kamen für die Teilnahme in Frage, wenn sie eine Vorgeschichte mit multiplen Anfallsarten aufwiesen, die atypische Absencen und Sturzanfälle einschließen mussten (d. h. tonisch-klonische oder astatische Anfälle); gleichzeitig mit 1 bis 3 Antiepileptika mit festgelegter Dosierung behandelt wurden; im Monat vor der 28-tägigen Baseline-Phase der Studie mindestens 90 Anfälle gehabt hatten; innerhalb von 6 Monaten vor dem Eintritt in die Studie ein EEG mit einem Muster von langsamen Spitzen- und Wellen-Komplexen (2,5 Hz) hatten; ein Körpergewicht von mindestens 18 kg hatten und für die eine CT- oder MRT-Aufnahme vorlag, die das Fehlen einer progressiven Läsion bestätigte. Alle Krampfanfälle wurden nach der revidierten Anfallsklassifikation der International League Against Epilepsy klassifiziert. Da eine genaue Unterscheidung von tonischen und atonischen Krampfanfällen für Betreuer

schwierig ist, einigte sich das internationale Expertengremium von pädiatrischen Neurologen darauf, diese Anfallsarten zu einer Gruppe zusammenzufassen und sie als tonische-atonische Anfälle oder „Sturzanfälle“ zu bezeichnen. Sturzanfälle wurden als einer der primären Endpunkte gewählt. Eine signifikante Verbesserung fand sich für alle drei primären Parameter: in der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit insgesamt nach 28 Tagen in der Erhaltungsphase im Vergleich zum Ausgangswert (-35,8% unter Inovelon vs. 1,6% unter Placebo, $p = 0,0006$), in der Anzahl tonisch-atonischer Anfälle (-42,9% unter Inovelon vs. 2,2% unter Placebo, $p = 0,0002$) und in der Einstufung des Schweregrads der Anfälle nach der allgemeinen Beurteilung, die vom Elternteil/Erziehungsberechtigten bei Ende der Doppelblindphase vorgenommen wurde (stark oder sehr stark verbessert bei 32,2% unter Inovelon vs. 14,5% in der Placebogruppe, $p = 0,0041$).

Außerdem wurde Inovelon (Rufinamid Suspension zum Einnehmen) in einer multizentrischen offenen Studie zum Vergleich der



zusätzlichen Anwendung von Rufinamid mit der zusätzlichen Anwendung eines anderen Antiepileptikums nach Wahl des Prüfers zu einem bestehenden Behandlungsregime mit 1 bis 3 Antiepileptika bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 4 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) angewendet. In dieser Studie waren 25 Patienten über 24 Wochen gegenüber Rufinamid ausgesetzt, das als Zusatztherapie in einer Dosierung von bis zu 45 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Dosen, gegeben wurde. Insgesamt 12 Patienten erhielten im Kontrollarm ein anderes Antiepileptikum nach Wahl des Prüfers. Die Studie war hauptsächlich für die Sicherheit ausgelegt und besaß keine ausreichende Trennschärfe, um einen Unterschied in Bezug auf die Parameter für die Wirksamkeit bei Krampfanfällen aufzuzeigen. Das Nebenwirkungsprofil war ähnlich wie das von Kindern ab 4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen. Darüber hinaus stellte die untersuchte Studie fest, dass die kognitive Entwicklung, das Verhalten und die sprachliche Entwicklung der mit Rufinamid behandelten Patienten vergleichbar war mit der von Patienten in der Gruppe mit einem anderen Antiepileptikum. Die Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des Total Problems Score der Child Behaviour Checklist (CBCL) nach 2 Jahren Behandlung betrug 53,75 für die Gruppe mit dem anderen Antiepileptikum und 56,35 für die Rufinamid-Gruppe (Unterschied des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI] +2,60 (-10,5, 15,7]; $p = 0,6928$) und der Unterschied zwischen den Behandlungen betrug -2,776 (95 %KI: -13,3, 7,8, $p = 0,5939$).

Ein populationspharmakokinetisches/-pharmakodynamisches Modell (Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling) zeigte, dass die Reduktion der Häufigkeit der Anfälle insgesamt und der Häufigkeit tonisch-atonischer Anfälle, die Verbesserung der allgemeinen Beurteilung des Schweregrads der Anfälle sowie der Anstieg der Wahrscheinlichkeit für eine Reduktion der Anfallshäufigkeit abhängig von den Rufinamid-Konzentrationen waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die maximale Konzentration (C_{max}) und die Plasma-AUC von Rufinamid steigen mit den Dosen unterproportional an, sowohl bei gesunden Probanden und Patienten im Nüchternzustand als auch nach Nahrungsaufnahme, möglicherweise aufgrund eines dosisbegrenzten Resorptionsverhaltens. Nach Einzeldosen erhöht Nahrung die Bioverfügbarkeit (AUC) von Rufinamid um etwa 34 % und die maximale Plasmakonzentration um 56 %.

Inovelon Suspension zum Einnehmen und Inovelon Filmtabletten haben sich als bioäquivalent erwiesen.

Verteilung

In *in-vitro*-Studien war nur ein kleiner Teil des Rufinamids (34 %) an menschliche Serumproteine gebunden, Albumin machte

etwa 80 % dieser Bindungen aus. Das weist auf ein minimales Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen über eine Verdrängung von Bindungsstellen bei gleichzeitiger Gabe anderer Substanzen hin. Rufinamid war zwischen Erythrozyten und Plasma gleich verteilt.

Biotransformation

Rufinamid wird nahezu ausschließlich über Metabolisierung eliminiert. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über eine Hydrolyse der Carboxylamid-Gruppe in das pharmakologisch inaktive Säurederivat CGP 47292. Die über Cytochrom-P450 erfolgende Metabolisierung ist sehr gering. Die Bildung geringer Mengen von Glutathion-Konjugaten kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Rufinamid vermag *in-vitro* nachweislich nur in geringem oder nicht signifikantem Ausmaß als kompetitiver oder Mechanismus-basierter Inhibitor folgender menschlicher P450-Enzyme zu wirken: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 oder CYP4A9/11 - 2.

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie etwa 6–10 Stunden. Wird es zweimal täglich in 12-stündigen Abständen angewendet, akkumuliert Rufinamid in dem Ausmaß, wie es durch seine terminale Halbwertszeit vorgegeben ist, was darauf hinweist, dass die Pharmakokinetik von Rufinamid zeitunabhängig ist (d. h. keine Autoinduktion des Metabolismus).

In einer Studie mit radioaktiven Markern bei drei gesunden Freiwilligen war die Muttersubstanz (Rufinamid) die hauptsächlich im Plasma vorkommende Komponente, sie stellte etwa 80 % der Radioaktivität insgesamt, der Metabolit CGP 47292 stellte nur etwa 15 %. Stoffwechselprodukte des Wirkstoffs wurden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, und zwar 84,7 % der Dosis.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Bioverfügbarkeit von Rufinamid ist dosisabhängig. Mit ansteigender Dosis sinkt die Bioverfügbarkeit.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Rufinamid wurde mit Hilfe eines populationspharmakokinetischen Modells (Population Pharmacokinetic Modelling) untersucht. Derartige Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Geschlecht die Pharmakokinetik von Rufinamid nicht in klinisch signifikantem Ausmaß beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 400 mg Rufinamid war bei Probanden mit chronischer und schwerwiegender Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Freiwilligen nicht verändert. Die Plasmaspiegel waren jedoch um etwa 30 % reduziert, wenn nach Anwendung von Rufinamid eine Hämodialyse eingesetzt wurde; dies legt nahe, dass es sich hierbei um eine sinnvolle Maßnahme in Fällen einer Überdosierung handelt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Inovelon sollte daher bei Patienten mit schwerwiegender Leberinsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie bei älteren gesunden Freiwilligen zeigte keine signifikante Differenz der pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen.

Kinder (1 – 12 Jahre)

Kinder haben allgemein eine geringere Rufinamid-Clearance als Erwachsene, diese Differenz steht in Bezug zur Körpergröße, wobei die Rufinamid-Clearance mit zunehmendem Körpergewicht steigt.

Eine aktuelle pharmakokinetische Populationsanalyse von Rufinamid aus gepoolten Daten von 139 Probanden (115 LGS-Patienten und 24 gesunde Probanden), einschließlich 83 pädiatrischer LGS-Patienten (10 Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 14 Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren, 14 Patienten im Alter von 4 bis < 8 Jahren, 21 Patienten im Alter von 8 bis < 12 Jahren und 24 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren) wies darauf hin, dass bei einer Dosierung von Rufinamid auf Grundlage von mg/kg/Tag bei Probanden mit LGS im Alter von 1 bis < 4 Jahren eine vergleichbare Exposition wie jene bei Patienten mit LGS im Alter von ≥ 4 Jahren, bei der die Wirksamkeit nachgewiesen wurde, erreicht wird.

Studien bei Neugeborenen oder Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle pharmakologische Studien zur Sicherheit ließen keine speziellen Risiken in klinisch relevanten Dosen erkennen.

Die an Hunden beobachteten toxischen Wirkungen bei Konzentrationen, die denen der menschlichen Exposition mit den maximal empfohlenen Dosen glichen, umfassten Leberveränderungen mit Gallenthrombi, Cholestase und Leberenzym erhöhungen, die vermutlich im Zusammenhang mit einer verstärkten Gallensekretion bei dieser Tierart standen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten und Affen fand sich kein Hinweis auf ein assoziiertes Risiko.

In Studien zur Toxizität in der Reproduktion und Entwicklung gab es Reduktionen des Wachstums der Föten und der Überlebensrate und einige Fehlgeburten infolge toxischer Wirkungen bei der Mutter. Bei den Nachkommen waren jedoch keine Auswirkungen auf die Morphologie und Funktion wie Lernen oder Gedächtnis zu beobachten. Rufinamid war bei Mäusen, Ratten oder Kaninchen nicht teratogen.

Das Toxizitätsprofil von Rufinamid bei juvenilen Tieren war ähnlich wie das bei erwachsenen Tieren. Bei juvenilen und ausgewachsenen Ratten und Hunden wurde eine verminderte Körpergewichtszunahme beobachtet. Sowohl bei juvenilen als auch bei ausgewachsenen Tieren wurde eine leichte Lebertoxizität beobachtet, die nach Expo-

sitionen auftrat, die niedriger oder ähnlich waren, wie die bei Patienten erreichten. Nach Beendigung der Behandlung wurde die Reversibilität aller Befunde nachgewiesen.

Rufinamid war nicht genotoxisch und hatte kein kanzerogenes Potential. Eine unerwünschte Wirkung, die in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, jedoch bei Tieren bei Expositionsspiegeln zu beobachten war, die ähnlich den Spiegeln bei klinischer Exposition waren und die für die Anwendung beim Menschen möglicherweise von Relevanz sind, war eine Myelofibrose des Knochenmarks in der Studie zur Karzinogenität bei Mäusen. Gutartige Knochenneoplasmen (Osteome) und Hyperostose, die sich bei Mäusen fanden, wurden als Folge der Aktivierung eines mäuse-spezifischen Virus durch Fluoridionen angesehen, die während des oxidativen Metabolismus von Rufinamid freigesetzt wurden.

Was das immunotoxische Potenzial betrifft, so wurden ein kleiner Thymus sowie eine Thymusinvolutions bei Hunden in einer 13-wöchigen Studie beobachtet, mit signifikantem Ansprechen auf die Höchstdosis bei Rüden. In der 13-wöchigen Studie werden Lymph- und Knochenmarksveränderungen bei Hündinnen mit schwacher Inzidenz angegeben. Bei Ratten waren eine verringerte Zellzahl im Knochenmark sowie eine Thymusatrophie nur in der Studie zur Karzinogenität zu beobachten.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA]): Studien zur Beurteilung der Umweltauswirkungen haben gezeigt, dass Rufinamid in der Umwelt sehr schwer abbaubar ist (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Maisstärke
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E470b)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Macrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterverpackungen, Packungen mit 10, 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Dieses Arzneimittel könnte ein potentielles Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: medinfo_de@eisai.net

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt