

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 100 mg compresse rivestite con film  
Inovelon 200 mg compresse rivestite con film  
Inovelon 400 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Compressa per uso orale

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di rufinamide.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di rufinamide.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di rufinamide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 20 mg di lattosio (come monoidrato).  
Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 40 mg di lattosio (come monoidrato).  
Ogni compressa rivestita con film da 400 mg contiene 80 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

100 mg: rosa, 'ovaloides', leggermente convessa, della lunghezza di circa 10,2 mm, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C261' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

200 mg: rosa, 'ovaloides', leggermente convessa, della lunghezza di circa 15,2 mm, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C262' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

400 mg: rosa, 'ovaloides', leggermente convessa, della lunghezza di circa 18,2 mm, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C263' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Inovelon è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), in pazienti di età pari o superiore a 1 anno.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con la rufinamide deve essere iniziato da un medico specialista in pediatria o neurologia, con esperienza nel trattamento dell'epilessia.

Inovelon sospensione orale e Inovelon compresse rivestite con film possono essere intercambiate, a parità di dose. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione durante il periodo di passaggio alla diversa forma farmaceutica.

Posologia

***Uso nei bambini di età compresa tra 1 anno a meno di 4 anni***

*Pazienti che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 10 mg/kg/die somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata al massimo di 10 mg/kg/die ogni tre giorni fino a una dose target di 45 mg/kg/die somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Per questa popolazione di pazienti, la dose massima raccomandata è di 45 mg/kg/die.

*Pazienti che assumono valproato:*

Poiché il valproato riduce in misura significativa la clearance della rufinamide, si raccomanda una dose massima di Inovelon più bassa per i pazienti a cui viene somministrato valproato in concomitanza. Il trattamento deve essere iniziato a una dose di 10 mg/kg/die somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata al massimo di 10 mg/kg/die ogni tre giorni fino a una dose target di 30 mg/kg/die somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Per questa popolazione di pazienti, la dose massima raccomandata è di 30 mg/kg/die.

Se non è possibile ottenere la dose raccomandata calcolata di Inovelon, somministrare la dose corrispondente alla compressa da 100 mg intera più vicina.

***Uso nei bambini di età pari o superiore a 4 anni e di peso inferiore a 30 kg***

*Pazienti < 30 kg che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose giornaliera di 200 mg. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 200 mg/die, ogni tre giorni, fino a una dose massima raccomandata di 1.000 mg/die.

Dosi fino a 3.600 mg/die sono state studiate in un numero limitato di pazienti.

*Pazienti < 30 kg che assumono anche valproato:*

Poiché il valproato riduce in misura significativa la clearance della rufinamide, si raccomanda una dose massima di Inovelon più bassa per i pazienti < 30 kg a cui viene somministrato valproato in concomitanza. Il trattamento deve essere iniziato a una dose giornaliera di 200 mg. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, dopo un minimo di 2 giorni, la dose può essere aumentata di 200 mg/die, fino alla dose massima raccomandata di 600 mg/die.

***Uso negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni di peso pari o superiore a 30 kg***

*Pazienti > 30 kg che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose giornaliera di 400 mg. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 400 mg/die, a giorni alterni, fino a una dose massima raccomandata indicata nella tabella seguente.

Range ponderale	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose massima raccomandata	1.800 mg/die	2.400 mg/die	3.200 mg/die

Dosi fino a 4.000 mg/die (nel range 30 – 50 kg) o 4.800 mg/die (nel range oltre 50 kg) sono state studiate in un numero limitato di pazienti.

*Pazienti > 30 kg che assumono anche valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose giornaliera di 400 mg. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 400 mg/die, a giorni alterni, fino a una dose massima raccomandata indicata nella tabella seguente.

Range ponderale	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose massima raccomandata	1.200 mg/die	1.600 mg/die	2.200 mg/die

#### *Anziani*

Vi sono informazioni limitate sull'uso di rufinamide negli anziani. Dato che la farmacocinetica della rufinamide non è alterata negli anziani (vedere paragrafo 5.2), non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore a 65 anni.

#### *Insufficienza renale*

Uno studio effettuato su pazienti con grave insufficienza renale ha indicato che non è necessario un aggiustamento del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Insufficienza epatica*

L'uso nei pazienti con insufficienza epatica non è stato studiato. Si raccomanda cautela e un'attenta titolazione della dose nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. L'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è raccomandato.

#### *Sospensione della rufinamide*

Quando il trattamento con rufinamide deve essere sospeso, la sospensione deve essere effettuata gradualmente. Negli studi clinici la sospensione del trattamento con rufinamide è stata effettuata riducendo la dose di circa il 25% ogni due giorni (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di una o più dosi saltate, è necessaria una valutazione clinica personalizzata.

Studi clinici in aperto non controllati indicano una prolungata efficacia a lungo termine, sebbene non siano stati condotti studi controllati per un periodo superiore a tre mesi.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia della rufinamide nei neonati o nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

La rufinamide è per uso orale.

La compressa deve essere assunta due volte al giorno con acqua, la mattina e la sera, suddivisa in due dosi uguali.

Inovelon deve essere somministrato con il cibo (vedere paragrafo 5.2). Se il paziente ha difficoltà a deglutire, le compresse possono essere frantumate e somministrate in mezzo bicchiere d'acqua. In alternativa, utilizzare la linea di demarcazione per spezzare la compressa in due parti uguali.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati triazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Status epilepticus

Casi di status epilepticus sono stati osservati durante il trattamento con rufinamide negli studi di sviluppo clinico, mentre tali casi non sono stati osservati con il placebo. Tali eventi hanno comportato la sospensione della rufinamide nel 20% dei casi. Se i pazienti sviluppano nuovi tipi di crisi epilettiche e/o manifestano un aumento della frequenza dello status epilepticus, diversa dalla condizione basale del paziente, il rapporto rischio-beneficio della terapia deve essere rivalutato.

### Sospensione della rufinamide

La rufinamide deve essere sospesa gradualmente, per ridurre la possibilità di crisi epilettiche al momento della sospensione. Negli studi clinici, la sospensione è stata effettuata riducendo la dose di circa il 25% ogni due giorni. Vi sono dati insufficienti sulla sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con l'aggiunta di rufinamide.

### Reazioni a carico del sistema nervoso centrale

Il trattamento con la rufinamide è stato associato a capogiri, sonnolenza, atassia e disturbi dell'andatura, che potrebbero aumentare la possibilità che si verifichino cadute accidentali in questa popolazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e le persone che li assistono devono prestare cautela fino a quando non abbiano acquisito familiarità con i potenziali effetti di questo medicinale.

### Reazioni di ipersensibilità

Una grave sindrome da ipersensibilità indotta da medicinali antiepilettici che include la sindrome di DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e la sindrome di Steven Johnson si è verificata in associazione alla terapia con rufinamide. I segni e i sintomi di questo disturbo sono stati diversi; tuttavia, i pazienti presentavano tipicamente, sebbene non esclusivamente, febbre ed eruzione cutanea con coinvolgimento di altri organi. Altre manifestazioni associate sono state linfadenopatia, anomalie nei test di funzionalità epatica ed ematuria. Dato che il disturbo si manifesta in modo variabile, possono comparire segni e sintomi a carico di altri organi, non annotati in questa sede. La sindrome da ipersensibilità indotta da medicinali antiepilettici si è verificata in stretta associazione temporale con l'inizio della terapia con rufinamide e nella popolazione pediatrica. Se si sospetta questa reazione, la rufinamide deve essere sospesa e deve essere iniziato un trattamento alternativo. Tutti i pazienti che sviluppano eruzione cutanea durante l'assunzione di rufinamide devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

### Riduzione dell'intervallo QT

In uno studio approfondito sul QT, la rufinamide ha prodotto una riduzione dell'intervallo QTc proporzionale alla concentrazione. Sebbene non siano noti il meccanismo di base e l'importanza ai fini della sicurezza di questo risultato, i medici devono usare il proprio giudizio clinico nel valutare se prescrivere la rufinamide a pazienti per i quali l'ulteriore riduzione della durata del QTc rappresenta un rischio (ad es. Sindrome congenita del QT corto o pazienti con anamnesi familiare positiva per tale sindrome).

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di misure contraccettive durante il trattamento con Inovelon. I medici devono cercare di assicurare che sia utilizzato un mezzo contraccettivo appropriato e valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, sono adeguati rispetto alla situazione clinica delle singole pazienti (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

## Lattosio

Inovelon contiene lattosio, pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

## Idea suicida

Idea e comportamento suicida sono stati segnalati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su farmaci antiepilettici, ha dimostrato un piccolo aumento del rischio di idea e comportamento suicida. Non è noto il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio a causa di Inovelon.

Pertanto, si devono tenere sotto osservazione i pazienti per rilevare segni di idea e comportamento suicida e si deve considerare un trattamento opportuno. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di idea o comportamento suicida.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Potenziale influenza di altri medicinali sulla rufinamide

#### *Altri medicinali antiepilettici*

Le concentrazioni di rufinamide non subiscono variazioni clinicamente significative in caso di somministrazione concomitante con medicinali antiepilettici noti induttori enzimatici.

Per i pazienti sottoposti a trattamento con Inovelon che iniziano l'assunzione di valproato, può verificarsi un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di rufinamide.

Pertanto, si deve prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose di Inovelon nei pazienti che iniziano una terapia con valproato (vedere paragrafo 4.2).

L'aggiunta o la sospensione, o l'aggiustamento della dose, di questi medicinali durante la terapia con rufinamide possono richiedere un aggiustamento del dosaggio di rufinamide (vedere paragrafo 4.2).

Non si osservano modificazioni significative nella concentrazione di rufinamide a seguito della co-somministrazione di lamotrigina, topiramato o benzodiazepine.

### Potenziale influenza della rufinamide su altri medicinali

#### *Altri medicinali antiepilettici*

Le interazioni farmacocinetiche tra rufinamide e altri medicinali antiepilettici sono state valutate in pazienti affetti da epilessia, usando modelli farmacocinetici di popolazione. La rufinamide non sembra avere un effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni allo steady-state di carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoina o valproato.

#### *Contraccettivi orali*

La co-somministrazione di rufinamide 800 mg due volte al giorno e un contraccettivo orale combinato (etinilestradiolo 35 µg e noretindrone 1 mg) per 14 giorni ha comportato una riduzione media dell'AUC<sub>0-24</sub> dell'etinilestradiolo del 22% e dell'AUC<sub>0-24</sub> del noretindrone del 14%. Non sono stati condotti studi con altri contraccettivi orali o impianti contraccettivi. Alle donne in età fertile che usano contraccettivi ormonali si consiglia di utilizzare un metodo contraccettivo supplementare sicuro ed efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### *Enzimi del citocromo P450*

La rufinamide è metabolizzata per idrolisi e non viene metabolizzata, in misura degna di nota, dagli enzimi del citocromo P450. Inoltre, la rufinamide non inibisce l'attività degli enzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative mediate dall'inibizione del sistema del citocromo P450 da parte della rufinamide. È stato dimostrato che la rufinamide induce l'enzima CYP3A4 del citocromo P450 e può quindi ridurre le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questo enzima. L'effetto è stato da modesto a moderato. L'attività media del CYP3A4, valutata come clearance del triazolam, è risultata aumentata del 55% dopo 11 giorni di trattamento con rufinamide 400 mg due volte al giorno. L'esposizione del triazolam era ridotta del 36%. Dosi più elevate di rufinamide possono provocare un'induzione più pronunciata. Non si può escludere la possibilità che la rufinamide riduca anche l'esposizione delle sostanze metabolizzate da altri enzimi, o trasportati da proteine di trasporto quali la P-glicoproteina.

Si raccomanda che i pazienti trattati con sostanze metabolizzate dal sistema dell'enzima CYP3A siano tenuti sotto attenta osservazione per due settimane all'inizio o alla fine del trattamento con rufinamide, o dopo qualsiasi modifica sostanziale della dose. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione un aggiustamento della dose del medicinale somministrato in concomitanza. Di queste raccomandazioni si deve inoltre tenere conto quando la rufinamide è usata in concomitanza con sostanze che hanno una finestra terapeutica ristretta, quali warfarin e digossina.

Uno studio di interazione specifico, condotto su soggetti sani, non ha rivelato alcuna influenza della rufinamide, a una dose di 400 mg due volte al giorno, sulla farmacocinetica dell'olanzapina, un substrato del CYP1A2.

Non sono disponibili dati sull'interazione tra rufinamide e alcool.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Rischio legato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale:*

È stato dimostrato che, nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al valore di circa il 3%, nella popolazione generale. Nella popolazione trattata, è stato notato un aumento delle malformazioni con la politerapia; tuttavia, non è stato chiarito in quale misura siano responsabili il trattamento e/o la malattia.

Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta bruscamente, dal momento che l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre che per il feto. Il trattamento con medicinali antiepilettici durante la gravidanza deve essere attentamente discusso con il medico curante.

#### *Rischio legato alla rufinamide:*

Gli studi effettuati sugli animali non hanno rivelato alcun effetto teratogeno, ma fetotossicità è stata osservata in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Per la rufinamide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte al farmaco.

Tenendo in considerazione questi dati, la rufinamide non deve essere usata durante la gravidanza o nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive, se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono fare uso di misure contraccettive durante il trattamento con rufinamide. I medici devono cercare di assicurare che sia utilizzato un mezzo contraccettivo appropriato e valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, sono adeguati rispetto alla situazione clinica delle singole pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Se una donna trattata con rufinamide ha intenzione di iniziare una gravidanza, l'uso continuato di questo medicinale deve essere attentamente valutato. Durante la gravidanza, l'interruzione di un antiepilettico efficace può essere dannoso sia per la madre che per il feto se produce un aggravamento della malattia.

#### Allattamento

Non è noto se la rufinamide sia escreta nel latte umano. A causa dei potenziali effetti pericolosi per il lattante, l'allattamento deve essere evitato durante il trattamento della madre con rufinamide.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti sulla fertilità in seguito al trattamento con rufinamide.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Inovelon può causare capogiri, sonnolenza e offuscamento della visione. A seconda della sensibilità individuale, la rufinamide può alterare in modo da lieve a sostanziale la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati della necessità di usare cautela durante attività che richiedono un livello elevato di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il programma di sviluppo clinico ha coinvolto oltre 1.900 pazienti, con diversi tipi di epilessia, esposti alla rufinamide. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state in generale cefalea, capogiri, affaticamento e sonnolenza. Le reazioni avverse più comuni, osservate con un'incidenza superiore rispetto al placebo nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut, sono state sonnolenza e vomito. Le reazioni avverse sono state di solito di gravità lieve-moderata. Il tasso di interruzione dello studio, nella sindrome di Lennox-Gastaut, a causa di reazioni avverse, è stato dell'8,2% per i pazienti che assumevano rufinamide e dello 0% per i pazienti che ricevevano il placebo. Le reazioni avverse più comuni, che hanno comportato la sospensione dal gruppo di trattamento con rufinamide, sono state eruzione cutanea e vomito.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con un'incidenza superiore rispetto al placebo, durante gli studi in doppio cieco sulla sindrome di Lennox-Gastaut o nella popolazione totale esposta alla rufinamide, sono elencate nella tabella seguente secondo il termine preferito MedDRA, la classificazione per sistemi e organi e la frequenza.

La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Infezioni ed infestazioni		Polmonite Influenza Rinofaringite Infezione auricolare Sinusite Rinite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Disturbi del		Anoressia		



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
metabolismo e della nutrizione		Disturbi dell'alimentazione Diminuzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici		Ansia Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza* Cefalea Capogiri*	Status epiletticus* Convulsioni Anomalie della coordinazione* Nistagmo		
		Iperattività psicomotoria Tremore		
Patologie dell'occhio		Diplopia Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Dolore all'addome superiore Costipazione Dispepsia Diarrea		
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea* Acne		
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Mal di schiena		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Oligomenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Disturbi dell'andatura*		
Esami diagnostici		Dimagrimento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Lesioni alla testa Contusioni		

\* Vedere paragrafo 4.4.

Informazioni supplementari su popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica (da 1 anno a meno di 4 anni)

Uno studio multicentrico in aperto ha confrontato l'aggiunta di rufinamide a qualsiasi altro medicinale antiepilettico scelto dallo sperimentatore al regime esistente di 1-3 antiepilettici in pazienti pediatrici, da 1 a meno di 4 anni di età, con sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) non adeguatamente controllata. 25 pazienti, 10 dei quali avevano un'età compresa tra 1 e 2 anni, sono stati esposti a rufinamide come terapia aggiuntiva per 24 settimane, a una dose massima di 45 mg/kg/die, in 2 dosi divise. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più frequentemente segnalati nel gruppo rufinamide (verificatisi in  $\geq 10\%$  dei soggetti) sono stati infezione delle vie respiratorie superiori e vomito (28,0% ciascuno), polmonite e sonnolenza (20,0% ciascuno), sinusite, otite media, diarrea, tosse e piresia (16,0% ciascuno) e bronchite, costipazione, congestione nasale, eruzione cutanea, irritabilità e diminuzione dell'appetito (12,0% ciascuno). La frequenza, il tipo e la severità di queste reazioni avverse sono stati simili a quelli riscontrati nei bambini di età pari o superiore a 4 anni, negli adolescenti e negli adulti. La caratterizzazione dell'età nei pazienti al di sotto dei 4 anni non è stata identificata nel limitato database sulla sicurezza, a causa dell'esiguo numero di pazienti nello studio.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Dopo un sovradosaggio acuto, lo svuotamento dello stomaco può essere effettuato con lavanda gastrica o per induzione di emesi. Non esiste un antidoto specifico per la rufinamide. Il trattamento deve essere di supporto e può prevedere l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Una somministrazione multipla di 7.200 mg/die non è stata associata a segni o a sintomi importanti.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide; Codice ATC: N03AF03.

#### Meccanismo d'azione

La rufinamide modula l'attività dei canali del sodio, prolungandone lo stato di inattività. La rufinamide è attiva in una gamma di modelli animali di epilessia.

#### Esperienza clinica

Inovelon (rufinamide compresse) è stato somministrato in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, a dosi fino a 45 mg/kg/die per 84 giorni, a 139 pazienti con crisi epilettiche non adeguatamente controllate associate a sindrome di Lennox-Gastaut (comprendenti sia crisi di assenza atipiche che crisi con caduta ("drop attack")). I pazienti maschi e femmine (di età compresa tra 4 e 30 anni) erano eleggibili se presentavano anamnesi positiva per diversi tipi di crisi epilettiche, che dovevano includere crisi d'assenza atipiche e "drop attack" (ossia crisi toniche-atoniche o astatiche); trattamento con un numero da 1 a 3 medicinali antiepilettici a dose fissa concomitanti; almeno 90 crisi epilettiche nel mese precedente il periodo basale di 28 giorni; EEG nei 6 mesi precedenti l'entrata nello studio evidenziante un modello di complessi punta-onda lenta (2,5 Hz); peso di almeno 18 kg; e una TC o studio di RM che confermava l'assenza di una lesione progressiva. Tutte le crisi sono state classificate secondo la classificazione rivista delle crisi della Lega internazionale

contro l'epilessia. Data la difficoltà per le persone che si prendono cura dei pazienti di distinguere con precisione le crisi toniche da quelle atoniche, il gruppo di esperti internazionali composto da neurologi infantili ha concordato di raggruppare questi tipi di crisi e di denominarle crisi toniche-atoniche o "drop attack". Pertanto, i "drop attack" sono stati utilizzati come uno degli endpoint primari. È stato osservato un miglioramento significativo per tutte le tre variabili primarie: la variazione percentuale della frequenza totale delle crisi per 28 giorni, durante la fase di mantenimento rispetto al basale (-35,8% con Inovelon vs. -1,6% con placebo,  $p=0,0006$ ), il numero di crisi toniche-atoniche (-42,9% con Inovelon vs. 2,2% con placebo,  $p=0,0002$ ) e la classificazione della gravità delle crisi, sulla base della Valutazione Globale effettuata dal genitore/tutore al termine della fase in doppio cieco (grande o grandissimo miglioramento nel 32,2% del braccio Inovelon vs. 14,5% nel braccio placebo,  $p=0,0041$ ).

Inoltre, Inovelon (rufinamide sospensione orale) è stato somministrato in uno studio multicentrico in aperto, che ha confrontato l'aggiunta di rufinamide all'aggiunta di qualsiasi altro medicinale antiepilettico scelto dallo sperimentatore al regime esistente di 1-3 antiepilettici in pazienti pediatrici, da 1 a meno di 4 anni di età, con LGS non adeguatamente controllata. In questo studio, 25 pazienti sono stati esposti a rufinamide come terapia aggiuntiva per 24 settimane, a una dose massima di 45 mg/kg/die, in 2 dosi divise. In totale, 12 pazienti hanno ricevuto qualsiasi altro antiepilettico, a discrezione dello sperimentatore, nel braccio di controllo. Lo studio era stato concepito principalmente per la sicurezza e non aveva una potenza adeguata a dimostrare una differenza riguardo alle variabili di efficacia sulle crisi. Il profilo di eventi avversi è risultato simile a quello riscontrato in bambini di età pari o superiore a 4 anni, adolescenti e adulti. Inoltre, lo studio ha esaminato lo sviluppo cognitivo, il comportamento e lo sviluppo del linguaggio dei soggetti trattati con rufinamide, rispetto ai soggetti che ricevevano qualsiasi altro antiepilettico. La variazione media secondo il metodo dei minimi quadrati del punteggio per i Problemi Totali alla scala CBCL (Child Behaviour Checklist) dopo 2 anni di trattamento è stata 53,75, per il gruppo trattato con qualsiasi altro antiepilettico, e 56,35 per il gruppo trattato con rufinamide (differenza della media dei minimi quadrati [IC al 95%] +2,60 [-10,5, 15,7];  $p=0,6928$ ), mentre la differenza fra i trattamenti è stata -2,776 (IC al 95%: -13,3, 7,8,  $p=0,5939$ ).

I modelli farmacocinetici/farmacodinamici di popolazione hanno dimostrato che la riduzione della frequenza delle crisi totali e toniche-atoniche, il miglioramento della valutazione globale della gravità delle crisi e l'aumento della probabilità di riduzione della frequenza delle crisi erano dipendenti dalle concentrazioni di rufinamide.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

I livelli plasmatici massimi si raggiungono circa 6 ore dopo la somministrazione. I picchi di concentrazione ( $C_{max}$ ) e l'AUC plasmatica della rufinamide aumentano meno che proporzionalmente rispetto alle dosi, in soggetti sani e nei pazienti sia a digiuno che a stomaco pieno, probabilmente a causa dell'assorbimento dose-limitato. Dopo dosi singole, il cibo aumenta la biodisponibilità (AUC) della rufinamide di circa il 34% e il picco di concentrazione plasmatica del 56%.

Inovelon sospensione orale e Inovelon compresse rivestite con film si sono dimostrate bioequivalenti.

### Distribuzione

Negli studi *in vitro*, solo una piccola frazione di rufinamide (34%) si è legata alle proteine sieriche umane, con l'albumina responsabile dell'80% circa di questo legame. Ciò indica un rischio minimo di interazioni farmaco-farmaco per spiazzamento dai siti di legame durante la somministrazione concomitante di altre sostanze. La rufinamide si è distribuita uniformemente tra gli eritrociti e il plasma.

## Biotrasformazione

La rufinamide è eliminata quasi esclusivamente tramite il metabolismo. La via metabolica principale è l'idrolisi del gruppo carbossilammidico al derivato acido farmacologicamente inattivo CGP 47292. Il metabolismo mediato dal citocromo P450 è trascurabile. Non si può escludere completamente la formazione di piccole quantità di coniugati del glutatione.

La rufinamide ha dimostrato, *in vitro*, scarsa o nessuna capacità significativa di agire come inibitore competitivo o basato sul meccanismo d'azione dei seguenti enzimi del P450 umani: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11-2.

## Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 6-10 ore nei soggetti sani e nei pazienti epilettici. Se somministrata due volte al giorno, a intervalli di 12 ore, la rufinamide si accumula nella misura prevista dalla sua emivita terminale, indicando che la farmacocinetica della rufinamide è indipendente dal tempo (ossia non vi è autoinduzione del metabolismo).

In uno studio con radiotracciante su tre volontari sani, il composto progenitore (rufinamide) è stato il principale componente radioattivo nel plasma, rappresentando circa l'80% della radioattività totale, mentre il metabolita CGP 47292 costituiva solo circa il 15%. L'escrezione renale è stata la via di eliminazione predominante per le sostanze correlate al principio attivo, pari all'84,7% della dose.

## Linearità/non linearità:

La biodisponibilità della rufinamide è dipendente dalla dose. Quando aumenta la dose, diminuisce la biodisponibilità.

## Farmacocinetica in gruppi di pazienti speciali

### *Sesso*

I modelli farmacocinetici di popolazione sono stati utilizzati per valutare l'influenza del sesso sulla farmacocinetica della rufinamide. Tali valutazioni indicano che il sesso non influisce sulla farmacocinetica della rufinamide in misura clinicamente rilevante.

### *Insufficienza renale*

La farmacocinetica di una dose singola di 400 mg di rufinamide non è risultata alterata in soggetti con insufficienza renale cronica e grave, rispetto ai volontari sani. Tuttavia, i livelli plasmatici erano ridotti di circa il 30% quando la somministrazione della rufinamide era seguita da emodialisi; ciò suggerisce che l'emodialisi potrebbe essere una procedura utile in caso di sovradosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

### *Insufficienza epatica*

Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica e quindi Inovelon non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

Uno studio di farmacocinetica su volontari sani anziani non ha evidenziato una differenza significativa nei parametri di farmacocinetica rispetto agli adulti più giovani.

### *Bambini (1-12 anni)*

Nei bambini, in genere, la clearance della rufinamide è più bassa che negli adulti e questa differenza è legata alle dimensioni corporee, con un aumento della clearance della rufinamide all'aumentare del peso corporeo.

Una recente analisi di farmacocinetica di popolazione di rufinamide su dati aggregati da 139 soggetti (115 pazienti con LGS e 24 soggetti sani), inclusi 83 pazienti pediatrici con LGS (10 pazienti di età

compresa tra 1 e < 2 anni, 14 pazienti di età compresa tra 2 e < 4 anni, 14 pazienti di età compresa tra 4 e < 8 anni, 21 pazienti di età compresa tra 8 e < 12 anni e 24 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni) ha indicato che somministrando rufinamide in mg/kg/die in soggetti con LGS di età compresa tra 1 e < 4 anni, si ottiene un'esposizione simile a quella dei pazienti con LGS di età  $\geq 4$  anni, nei quali è stata dimostrata l'efficacia.

Non sono stati condotti studi in neonati o bambini di età inferiore a 1 anno.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi convenzionali di *safety pharmacology* non hanno rivelato rischi particolari a dosi clinicamente rilevanti.

Gli effetti di tossicità osservati nei cani, a livelli simili all'esposizione umana alla dose massima raccomandata, sono stati alterazioni epatiche, inclusi trombi biliari, colestasi e innalzamento degli enzimi epatici, ritenuti correlati all'aumento delle secrezioni biliari in questa specie. Non è stata individuata evidenza di un rischio associato, negli studi di tossicità a dosi ripetute sul ratto e sulla scimmia.

Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, vi sono state riduzioni della crescita e della sopravvivenza fetale e alcuni parti di feti morti, secondari a tossicità materna. Tuttavia, non sono stati osservati nella prole effetti sulla morfologia e sulla funzione, incluso l'apprendimento e la memoria. La rufinamide non è risultata teratogena nel topo, nel ratto e nel coniglio.

Il profilo di tossicità della rufinamide in animali giovani è stato simile a quello riscontrato negli animali adulti. Un ridotto aumento del peso corporeo è stato osservato nei ratti e nei cani sia giovani sia adulti. Lieve tossicità epatica è stata osservata negli animali giovani così come in quelli adulti, a livelli di esposizione inferiori o simili a quelli raggiunti nei pazienti. La reversibilità di tutti i riscontri è stata dimostrata dopo l'interruzione del trattamento.

La rufinamide non è risultata genotossica e non ha mostrato potenziale cancerogeno. Un effetto avverso non osservato negli studi clinici, ma osservato negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso umano, è stato mielofibrosi del midollo osseo nello studio di carcinogenicità nel topo. Le neoplasie ossee benigne (osteomi) e l'iperostosi osservate nel topo sono state ritenute un risultato dell'attivazione di un virus specifico nel topo da parte degli ioni fluoruro rilasciati durante il metabolismo ossidativo della rufinamide.

Riguardo al potenziale immunotossico, ipoplasia timica e involuzione timica sono state osservate nel cane in uno studio di 13 settimane, con risposta significativa alla dose elevata nel maschio. Nello studio di 13 settimane, alla dose elevata sono segnalate nelle femmine alterazioni midollari e linfoidi con una debole incidenza. Nel ratto sono state osservate riduzione della cellularità midollare e atrofia timica solo nello studio di carcinogenicità.

#### Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*):

Studi per la valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che la rufinamide permane a lungo nell'ambiente (vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Amido di mais  
Croscarmellosa sodica  
Ipromellosa  
Magnesio stearato  
Sodio laurilsolfato  
Silice colloidale anidra

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Macrogol (8000)  
Titanio biossido (E171)  
Talco  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio, confezioni da 10, 30, 50, 60 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Questo medicinale potrebbe costituire un rischio potenziale per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 5.3).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2007  
Data dell'ultimo rinnovo: 09 gennaio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inovelon 40 mg/ml sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 40 mg di rufinamide.

1 flacone da 460 ml contiene 18400 mg di rufinamide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml di sospensione orale contiene:

1,2 mg di metilparaidrossibenzoato (E218),

0,3 mg di propilparaidrossibenzoato (E216),

250 mg di sorbitolo (E420)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione bianca, leggermente viscosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Inovelon è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), in pazienti di età pari o superiore a 1 anno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con rufinamide deve essere iniziato da un medico specialista in pediatria o neurologia, con esperienza nel trattamento dell'epilessia.

Inovelon sospensione orale e Inovelon compresse rivestite con film possono essere intercambiate, a parità di dose. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione durante il periodo di passaggio alla diversa forma farmaceutica.

Posologia

#### ***Uso nei bambini di età compresa tra 1 anno a meno di 4 anni***

*Pazienti che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 10 mg/kg/die (0,25 mL/kg/die) somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata al massimo di 10 mg/kg/die (0,25 mL/kg/die) ogni tre giorni fino a una dose target di 45 mg/kg/die (1,125 mL/kg/die) somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Per questa popolazione di pazienti, la dose massima raccomandata è di 45 mg/kg/die (1,125 mL/kg/die).



*Pazienti che assumono valproato:*

Poiché il valproato riduce in misura significativa la clearance della rufinamide, si raccomanda una dose massima di Inovelon più bassa per i pazienti a cui viene somministrato valproato in concomitanza. Il trattamento deve essere iniziato alla dose di 10 mg/kg/die (0,25 mL/kg/die) somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata al massimo di 10 mg/kg/die (0,25 mL/kg/die) ogni tre giorni fino a una dose target di 30 mg/kg/die (0,75 mL/kg/die) somministrata in due dosi egualmente suddivise a distanza di circa 12 ore. Per questa popolazione di pazienti, la dose massima raccomandata è di 30 mg/kg/die (0,75 mL/kg/die).

Se non è possibile ottenere la dose raccomandata calcolata di Inovelon, somministrare la dose arrotondandola ai 0,5 mL di rufinamide più vicini.

**Uso nei bambini di età pari o superiore a 4 anni e di peso inferiore a 30 kg**

*Pazienti < 30 kg che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose giornaliera di 200 mg (5 ml di sospensione devono essere somministrati in due dosi da 2,5 ml, una la mattina e una la sera). Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 200 mg/die, ogni tre giorni, fino a una dose massima raccomandata di 1.000 mg/die (25 ml/die).

Dosi fino a 3.600 mg/die (90 ml/die) sono state studiate in un numero limitato di pazienti.

*Pazienti < 30 kg che assumono anche valproato:*

Poiché il valproato riduce in misura significativa la clearance di rufinamide, si raccomanda una dose massima di Inovelon più bassa per i pazienti < 30 kg a cui viene somministrato valproato in concomitanza. Il trattamento deve essere iniziato a una dose giornaliera di 200 mg. Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, dopo un minimo di 2 giorni la dose può essere aumentata di 200 mg/die, fino alla dose massima raccomandata di 600 mg/die (15 ml/die).

**Uso negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età pari o superiore a 4 anni di peso pari o superiore a 30 kg**

*Pazienti > 30 kg che non assumono valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato a una dose giornaliera di 400 mg (10 ml di sospensione devono essere somministrati in due dosi da 5 ml). Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 400 mg/die, a giorni alterni, fino a una dose massima raccomandata indicata nella tabella seguente.

Range ponderale	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥70,1 kg
Dose massima raccomandata	1.800 mg/die o 45 ml/die	2.400 mg/die o 60 ml/die	3.200 mg/die o 80 ml/die

Dosi fino a 4.000 mg/die (100 ml/die) nel range 30-50 kg o di 4.800 mg/die (120 ml/die) nella categoria oltre i 50 kg sono state studiate in un numero limitato di pazienti.

*Pazienti > 30 kg che assumono anche valproato:*

Il trattamento deve essere iniziato a una dose giornaliera di 400 mg (10 mL di sospensione devono essere somministrati in due dosi da 5 mL). Secondo la risposta clinica e la tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi di 400 mg/die, a giorni alterni, fino a una dose massima raccomandata indicata nella tabella seguente.

Range ponderale	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose massima raccomandata	1.200 mg/die o 30 mL/die	1.600 mg/die o 40 mL/die	2.200 mg/die o 55 mL/die

### *Anziani*

Vi sono informazioni limitate sull'uso di rufinamide negli anziani. Dato che la farmacocinetica della rufinamide non è alterata negli anziani (vedere paragrafo 5.2), non è richiesto un aggiustamento del dosaggio nei pazienti di età superiore a 65 anni.

### *Insufficienza renale*

Uno studio effettuato su pazienti con grave insufficienza renale ha indicato che non è necessario un aggiustamento del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

### *Insufficienza epatica*

L'uso nei pazienti con insufficienza epatica non è stato studiato. Si raccomanda cautela e un'attenta titolazione della dose nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. L'uso nei pazienti con grave insufficienza epatica non è raccomandato.

### *Sospensione del trattamento*

Quando il trattamento con rufinamide deve essere sospeso, la sospensione deve essere effettuata gradualmente. Negli studi clinici, la sospensione del trattamento con rufinamide è stata effettuata riducendo la dose di circa il 25% ogni due giorni (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di una o più dosi saltate, è necessaria una valutazione clinica personalizzata.

Studi clinici in aperto non controllati indicano una prolungata efficacia a lungo termine, sebbene non siano stati condotti studi controllati per un periodo superiore a tre mesi.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia della rufinamide nei neonati e nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

La rufinamide è per uso orale.

La sospensione deve essere assunta due volte al giorno, la mattina e la sera, suddivisa in due dosi uguali.

Inovelon deve essere somministrato con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

La sospensione orale deve essere agitata energicamente prima di ogni somministrazione. Per ulteriori dettagli, vedere il paragrafo 6.6.

La dose prescritta di Inovelon sospensione orale può essere somministrata mediante un tubo di alimentazione enterale. Seguire le istruzioni del produttore del tubo di alimentazione per somministrare il medicinale. Per assicurare un dosaggio adeguato dopo la somministrazione della sospensione orale, il tubo di alimentazione enterale deve essere lavato almeno una volta con 1 mL di acqua.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati triazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Status epilepticus

Casi di status epilepticus sono stati osservati durante il trattamento con rufinamide negli studi di sviluppo clinico, mentre tali casi non sono stati osservati con il placebo. Questi eventi hanno

comportato la sospensione della rufinamide nel 20% dei casi. Se i pazienti sviluppano nuovi tipi di crisi epilettiche e/o manifestano un aumento della frequenza dello stato epilettico, diversa dalla condizione basale del paziente, il rapporto rischio-beneficio della terapia deve essere rivalutato.

### Sospensione della rufinamide

La rufinamide deve essere sospesa gradualmente per ridurre la possibilità di crisi epilettiche al momento della sospensione. Negli studi clinici, la sospensione è stata effettuata riducendo la dose di circa il 25% ogni due giorni. Vi sono dati insufficienti sulla sospensione di medicinali antiepilettici concomitanti, una volta ottenuto il controllo delle crisi con l'aggiunta di rufinamide.

### Reazioni a carico del sistema nervoso centrale

Il trattamento con la rufinamide è stato associato a capogiri, sonnolenza, atassia e disturbi dell'andatura, che potrebbero aumentare la possibilità che si verifichino cadute accidentali in questa popolazione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e le persone che li assistono devono prestare cautela fino a quando non abbiano acquisito familiarità con i potenziali effetti di questo medicinale.

### Reazioni di ipersensibilità

Una grave sindrome da ipersensibilità indotta da medicinali antiepilettici che include la sindrome di DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e la sindrome di Steven Johnson si è verificata in associazione alla terapia con rufinamide. I segni e i sintomi di questo disturbo sono stati diversi; tuttavia, i pazienti presentavano tipicamente, sebbene non esclusivamente, febbre ed eruzione cutanea con coinvolgimento di altri organi. Altre manifestazioni associate sono state linfadenopatia, anomalie nei test della funzione epatica ed ematuria. Dato che il disturbo si manifesta in modo variabile, possono comparire segni e sintomi a carico di altri organi, non annotati in questa sede. Questa sindrome da ipersensibilità si è verificata in stretta associazione temporale con l'inizio della terapia con rufinamide e nella popolazione pediatrica. Se si sospetta questa reazione, la rufinamide deve essere sospesa e deve essere iniziato un trattamento alternativo. Tutti i pazienti che sviluppano eruzione cutanea durante l'assunzione di rufinamide devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

### Riduzione dell'intervallo QT

In uno studio approfondito sul QT, la rufinamide ha prodotto una riduzione dell'intervallo QTc proporzionale alla concentrazione. Sebbene non siano noti il meccanismo di base e l'importanza ai fini della sicurezza di questo risultato, i medici devono usare il proprio giudizio clinico nel valutare se prescrivere la rufinamide a pazienti per i quali l'ulteriore riduzione della durata del QTc rappresenta un rischio (ad es. sindrome congenita del QT corto o pazienti con anamnesi familiare positiva per tale sindrome).

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive durante il trattamento con Inovelon. I medici devono cercare di assicurare che sia utilizzato un mezzo contraccettivo appropriato e valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla situazione clinica delle singole pazienti (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

### Paraidrossibenzoati

Inovelon sospensione orale contiene paraidrossibenzoati, che possono causare reazioni allergiche (anche tardive).

## Sorbitolo

Inovelon sospensione orale contiene inoltre sorbitolo e quindi non deve essere somministrato ai pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio.

## Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in diverse indicazioni. Anche una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su farmaci antiepilettici, ha dimostrato un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Non è noto il meccanismo di questo rischio e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per Inovelon.

Pertanto, si devono tenere sotto osservazione i pazienti per rilevare segni di ideazione e comportamento suicidari e si deve considerare un trattamento opportuno. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Potenziale influenza di altri medicinali sulla rufinamide

#### *Altri medicinali antiepilettici*

Le concentrazioni di rufinamide non subiscono variazioni clinicamente significative in caso di somministrazione concomitante con medicinali antiepilettici noti induttori enzimatici.

Per i pazienti sottoposti a trattamento con Inovelon che iniziano l'assunzione di valproato, può verificarsi un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di rufinamide. Pertanto, si deve prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose di Inovelon nei pazienti che iniziano una terapia con valproato (vedere paragrafo 4.2).

L'aggiunta o la sospensione, o l'aggiustamento della dose, di questi farmaci durante la terapia con rufinamide può richiedere un aggiustamento del dosaggio di rufinamide (vedere paragrafo 4.2).

Non si osservano modificazioni significative nella concentrazione di rufinamide a seguito della co-somministrazione di lamotrigina, topiramato o benzodiazepine.

### Potenziale influenza della rufinamide su altri medicinali

#### *Altri medicinali antiepilettici*

Le interazioni farmacocinetiche tra rufinamide e altri farmaci antiepilettici sono state valutate in pazienti affetti da epilessia, usando modelli farmacocinetici di popolazione. La rufinamide non sembra avere effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni allo steady-state di carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoina o valproato.

#### *Contraccettivi orali*

La co-somministrazione di rufinamide 800 mg due volte al giorno e un contraccettivo orale combinato (etinilestradiolo 35 µg e noretindrone 1 mg) per 14 giorni ha comportato una riduzione media dell'AUC<sub>0-24</sub> dell'etinilestradiolo del 22% e dell'AUC<sub>0-24</sub> del noretindrone del 14%. Non sono stati condotti studi con altri contraccettivi orali o impianti contraccettivi. Alle donne in età fertile che usano contraccettivi ormonali si consiglia di utilizzare un metodo contraccettivo supplementare sicuro ed efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### *Enzimi del citocromo P450*

La rufinamide è metabolizzata per idrolisi e non viene metabolizzata, in misura degna di nota, dagli enzimi del citocromo P450. Inoltre, la rufinamide non inibisce l'attività degli enzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente

significative mediate dall'inibizione del sistema del citocromo P450 da parte della rufinamide. È stato dimostrato che la rufinamide induce l'enzima CYP3A4 del citocromo P450 e può quindi ridurre le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questo enzima. L'effetto è stato da modesto a moderato. L'attività media del CYP3A4, valutata come clearance del triazolam, è risultata aumentata del 55% dopo 11 giorni di trattamento con rufinamide 400 mg due volte al giorno. L'esposizione del triazolam era ridotta del 36%. Dosi più elevate di rufinamide possono provocare un'induzione più pronunciata. Non si può escludere la possibilità che la rufinamide riduca l'esposizione anche delle sostanze metabolizzate da altri enzimi, o trasportate da proteine di trasporto quali la P-glicoproteina.

Si raccomanda che i pazienti trattati con sostanze metabolizzate dal sistema dell'enzima CYP3A siano tenuti sotto attenta osservazione per due settimane all'inizio o alla fine del trattamento con rufinamide, o dopo qualsiasi modifica sostanziale della dose. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione un aggiustamento della dose del farmaco somministrato in concomitanza. Di queste raccomandazioni si deve inoltre tenere conto quando la rufinamide è usata in concomitanza con sostanze che hanno una finestra terapeutica ristretta, quali warfarin e digossina.

Uno studio di interazione specifico, eseguito su soggetti sani, non ha rivelato alcuna influenza della rufinamide, a una dose di 400 mg due volte al giorno, sulla farmacocinetica dell'olanzapina, un substrato del CYP1A2.

Non sono disponibili dati sull'interazione tra rufinamide e alcool.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

*Rischio legato all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale:*

È stato dimostrato che nella prole di donne affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore al valore di circa il 3% nella popolazione generale. Nella popolazione trattata, è stato notato un aumento delle malformazioni con la politerapia; tuttavia, non è stato chiarito in quale misura siano responsabili il trattamento e/o la malattia.

Inoltre, una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta bruscamente, dal momento che l'aggravamento della malattia è dannoso sia per la madre che per il feto. Il trattamento con medicinali antiepilettici durante la gravidanza deve essere attentamente discusso con il medico curante.

*Rischio legato alla rufinamide:*

Gli studi effettuati sugli animali non hanno rivelato alcun effetto teratogeno, ma fetotossicità è stata osservata in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Per la rufinamide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Tenendo in considerazione questi dati, la rufinamide non deve essere usata durante la gravidanza, o nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive, se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive durante il trattamento con rufinamide. I medici devono cercare di assicurare che sia utilizzato un mezzo contraccettivo appropriato e valutare, sulla base del giudizio clinico, se i contraccettivi orali, o i dosaggi dei componenti dei contraccettivi orali, siano adeguati rispetto alla situazione clinica delle singole pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Se una donna trattata con rufinamide ha intenzione di iniziare una gravidanza, l'uso continuato di questo medicinale deve essere attentamente valutato. Durante la gravidanza, l'interruzione di un antiepilettico efficace può essere dannoso sia per la madre che per il feto se produce un aggravamento della malattia.

## Allattamento

Non è noto se la rufinamide sia escreta nel latte umano. A causa dei potenziali effetti pericolosi per il lattante, l'allattamento deve essere evitato durante il trattamento della madre con rufinamide.

## Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti sulla fertilità in seguito al trattamento con rufinamide.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Inovelon può causare capogiri, sonnolenza e offuscamento della visione. A seconda della sensibilità individuale, la rufinamide può alterare in modo da lieve a sostanziale la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati della necessità di usare cautela durante attività che richiedono un livello elevato di vigilanza, ad es. la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il programma di sviluppo clinico ha coinvolto oltre 1.900 pazienti, con diversi tipi di epilessia, esposti alla rufinamide. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state in generale cefalea, capogiri, affaticamento e sonnolenza. Le reazioni avverse più comuni, osservate con un'incidenza superiore rispetto al placebo nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut, sono state sonnolenza e vomito. Le reazioni avverse sono state di solito di lieve-moderata gravità. Il tasso di interruzione dello studio, nella sindrome di Lennox-Gastaut, a causa di reazioni avverse, è stato dell'8,2% per i pazienti che assumevano rufinamide e dello 0% per i pazienti che ricevevano il placebo. Le reazioni avverse più comuni, che hanno comportato la sospensione dal gruppo di trattamento con rufinamide, sono state eruzione cutanea e vomito.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con un'incidenza superiore rispetto al placebo, durante gli studi in doppio cieco sulla sindrome di Lennox-Gastaut o nella popolazione totale esposta alla rufinamide, sono elencate nella tabella seguente secondo il termine preferito MedDRA, la classificazione per sistemi e organi e la frequenza.

La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Infezioni ed infestazioni		Polmonite Influenza Rinofaringite Infezione auricolare Sinusite Rinite		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia Disturbi dell'alimentazione Diminuzione dell'appetito		
Disturbi		Ansia		

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
psichiatrici		Insomnia		
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza* Cefalea Capogiri*	Stato epilettico* Convulsioni Anomalie della coordinazione* Nistagmo Iperattività psicomotoria Tremore		
Patologie dell'occhio		Diplopia Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Dolore all'addome superiore Costipazione Dispepsia Diarrea		
Patologie epatobiliari			Aumento degli enzimi epatici	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea*		
		Acne		
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Mal di schiena		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Oligomenorrea		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Disturbi dell'andatura*		
Esami diagnostici		Dimagrimento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Lesioni alla testa Contusioni		

\* Vedere paragrafo 4.4.

Informazioni supplementari su popolazioni speciali

#### Popolazione pediatrica (da 1 anno a meno di 4 anni)

Uno studio multicentrico in aperto ha confrontato l'aggiunta di rufinamide a qualsiasi altro medicinale antiepilettico scelto dallo sperimentatore al regime esistente di 1-3 antiepilettici in pazienti pediatrici, da 1 a meno di 4 anni di età, con sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) non adeguatamente controllata. 25 pazienti, 10 dei quali avevano un'età compresa tra 1 e 2 anni, sono stati esposti a rufinamide come terapia aggiuntiva per 24 settimane, a una dose massima di 45 mg/kg/die, in 2 dosi divise. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più frequentemente segnalati nel gruppo rufinamide (verificatisi in  $\geq 10\%$  dei soggetti) sono stati infezione delle vie respiratorie superiori e vomito (28,0% ciascuno), polmonite e sonnolenza (20,0% ciascuno), sinusite, otite media, diarrea, tosse e piresia (16,0% ciascuno) e bronchite, costipazione, congestione nasale, eruzione cutanea, irritabilità e diminuzione dell'appetito (12,0% ciascuno). La frequenza, il tipo e la severità di queste reazioni avverse sono stati simili a quelli riscontrati nei bambini di età pari o superiore a 4 anni, negli adolescenti e negli adulti. La caratterizzazione dell'età nei pazienti al di sotto dei 4 anni non è stata identificata nel limitato database sulla sicurezza, a causa dell'esiguo numero di pazienti nello studio.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Dopo un sovradosaggio acuto, lo svuotamento dello stomaco può essere effettuato con lavanda gastrica o per induzione di emesi. Non esiste un antidoto specifico per la rufinamide. Il trattamento deve essere di supporto e può prevedere l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Una somministrazione multipla di 7.200 mg/die non è stata associata a segni o a sintomi importanti.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide; codice ATC: N03AF03.

#### Meccanismo d'azione

La rufinamide modula l'attività dei canali del sodio, prolungandone lo stato di inattività. La rufinamide è attiva in una gamma di modelli animali di epilessia.

#### Esperienza clinica

Inovelon (compresse di rufinamide) è stato somministrato in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, a dosi fino a 45 mg/kg/die per 84 giorni, a 139 pazienti con crisi epilettiche non adeguatamente controllate associate a sindrome di Lennox-Gastaut (comprendenti sia crisi di assenza atipiche che crisi con caduta ("drop attack")). I pazienti maschi e femmine (di età compresa tra 4 e 30 anni) erano eleggibili se presentavano anamnesi positiva per diversi tipi di crisi epilettiche, che dovevano includere crisi d'assenza atipiche e "drop attack" (ossia crisi toniche-atoniche o astatiche); trattamento con un numero da 1 a 3 medicinali antiepilettici a dose fissa concomitanti; almeno 90 crisi epilettiche nel mese precedente il periodo basale di 28 giorni; EEG nei 6 mesi precedenti l'entrata nello studio evidenziante un modello di complessi punta-onda lenta (2,5 Hz); peso di almeno 18 kg; e una TC o studio di RM che confermava l'assenza di una lesione progressiva. Tutte le crisi sono state classificate secondo la classificazione rivista delle crisi della Lega internazionale



contro l'epilessia. Data la difficoltà per le persone che si prendono cura dei pazienti di distinguere con precisione le crisi toniche da quelle atoniche, il gruppo di esperti internazionali composto da neurologi infantili ha concordato di raggruppare questi tipi di crisi e di denominarle crisi toniche-atoniche o "drop attack". Pertanto, i "drop attack" sono stati utilizzati come uno degli endpoint primari. È stato osservato un miglioramento significativo per tutte le tre variabili primarie: la variazione percentuale della frequenza totale delle crisi per 28 giorni, durante la fase di mantenimento rispetto al basale (-35,8% con Inovelon vs. -1,6% con placebo,  $p=0,0006$ ), il numero di crisi toniche-atoniche (-42,9% con Inovelon vs. 2,2% con placebo,  $p=0,0002$ ) e la classificazione della gravità delle crisi, sulla base della Valutazione Globale effettuata dal genitore/tutore al termine della fase in doppio cieco (grande o grandissimo miglioramento nel 32,2% del braccio Inovelon vs. 14,5% nel braccio placebo,  $p=0,0041$ ).

Inoltre, Inovelon (rufinamide sospensione orale) è stato somministrato in uno studio multicentrico in aperto, che ha confrontato l'aggiunta di rufinamide all'aggiunta di qualsiasi altro medicinale antiepilettico scelto dallo sperimentatore al regime esistente di 1-3 antiepilettici in pazienti pediatrici, da 1 a meno di 4 anni di età, con LGS non adeguatamente controllata. In questo studio, 25 pazienti sono stati esposti a rufinamide come terapia aggiuntiva per 24 settimane, a una dose massima di 45 mg/kg/die, in 2 dosi divise. In totale, 12 pazienti hanno ricevuto qualsiasi altro antiepilettico, a discrezione dello sperimentatore, nel braccio di controllo. Lo studio era stato concepito principalmente per la sicurezza e non aveva una potenza adeguata a dimostrare una differenza riguardo alle variabili di efficacia sulle crisi. Il profilo di eventi avversi è risultato simile a quello riscontrato in bambini di età pari o superiore a 4 anni, adolescenti e adulti. Inoltre, lo studio ha esaminato lo sviluppo cognitivo, il comportamento e lo sviluppo del linguaggio dei soggetti trattati con rufinamide, rispetto ai soggetti che ricevevano qualsiasi altro antiepilettico. La variazione media secondo il metodo dei minimi quadrati del punteggio per i Problemi Totali alla scala CBCL (Child Behaviour Checklist) dopo 2 anni di trattamento è stata 53,75, per il gruppo trattato con qualsiasi altro antiepilettico, e 56,35 per il gruppo trattato con rufinamide (differenza della media dei minimi quadrati [IC al 95%] +2,60 [-10,5, 15,7];  $p=0,6928$ ), mentre la differenza fra i trattamenti è stata -2,776 (IC al 95%: -13,3, 7,8,  $p=0,5939$ ).

I modelli farmacocinetici/farmacodinamici di popolazione hanno dimostrato che la riduzione della frequenza delle crisi totali e toniche-atoniche, il miglioramento della valutazione globale della gravità delle crisi e l'aumento della probabilità di riduzione della frequenza delle crisi erano dipendenti dalle concentrazioni di rufinamide.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

I livelli plasmatici massimi si raggiungono circa 6 ore dopo la somministrazione. I picchi di concentrazione ( $C_{max}$ ) e l'AUC plasmatica della rufinamide aumentano meno che proporzionalmente rispetto alle dosi, in soggetti sani e nei pazienti sia a digiuno che a stomaco pieno, probabilmente a causa dell'assorbimento dose-limitato. Dopo dosi singole, il cibo aumenta la biodisponibilità (AUC) della rufinamide di circa il 34% e il picco di concentrazione plasmatica del 56%.

Inovelon sospensione orale e Inovelon compresse rivestite con film si sono dimostrate bioequivalenti.

### Distribuzione

Negli studi *in vitro*, solo una piccola frazione di rufinamide (34%) si è legata alle proteine sieriche umane, con l'albumina responsabile dell'80% circa di questo legame. Ciò indica un rischio minimo di interazioni farmaco-farmaco per spiazzamento dai siti di legame durante la somministrazione concomitante di altre sostanze. La rufinamide si è distribuita uniformemente tra gli eritrociti e il plasma.

## Biotrasformazione

La rufinamide è eliminata quasi esclusivamente tramite il metabolismo. La via metabolica principale è l'idrolisi del gruppo carbossilammidico al derivato acido farmacologicamente inattivo CGP 47292. Il metabolismo mediato dal citocromo P450 è trascurabile. Non si può escludere completamente la formazione di piccole quantità di coniugati del glutatione.

La rufinamide ha dimostrato, *in vitro*, scarsa o nessuna capacità significativa di agire come inibitore competitivo o basato sul meccanismo d'azione dei seguenti enzimi del P450 umani: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11-2.

## Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 6-10 ore nei soggetti sani e nei pazienti epilettici. Se somministrata due volte al giorno, a intervalli di 12 ore, la rufinamide si accumula nella misura prevista dalla sua emivita terminale, indicando che la farmacocinetica della rufinamide è indipendente dal tempo (ossia non vi è autoinduzione del metabolismo).

In uno studio con radiotracciante su tre volontari sani, il composto progenitore (rufinamide) è stato il principale componente radioattivo nel plasma, rappresentando circa l'80% della radioattività totale, mentre il metabolita CGP 47292 costituiva solo circa il 15%. L'escrezione renale è stata la via di eliminazione predominante per le sostanze correlate al principio attivo, pari all'84,7% della dose.

## Linearità/non linearità

La biodisponibilità della rufinamide è dipendente dalla dose. Quando aumenta la dose, diminuisce la biodisponibilità.

## Farmacocinetica in gruppi di pazienti speciali

### *Sesso*

I modelli farmacocinetici di popolazione sono stati utilizzati per valutare l'influenza del sesso sulla farmacocinetica della rufinamide. Tali valutazioni indicano che il sesso non influisce sulla farmacocinetica della rufinamide in misura clinicamente rilevante.

### *Insufficienza renale*

La farmacocinetica di una dose singola di 400 mg di rufinamide non è risultata alterata in soggetti con insufficienza renale cronica e grave, rispetto ai volontari sani. Tuttavia, i livelli plasmatici erano ridotti di circa il 30% quando la somministrazione della rufinamide era seguita da emodialisi; ciò suggerisce che l'emodialisi potrebbe essere una procedura utile in caso di sovradosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

### *Insufficienza epatica*

Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica e quindi Inovelon non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.2).

### *Anziani*

Uno studio di farmacocinetica su volontari sani anziani non ha evidenziato una differenza significativa nei parametri di farmacocinetica rispetto agli adulti più giovani.

### *Bambini (1-12 anni)*

Nei bambini, in genere, la clearance della rufinamide è più bassa che negli adulti e questa differenza è legata alle dimensioni corporee, con un aumento della clearance della rufinamide all'aumentare del peso corporeo.

Una recente analisi di farmacocinetica di popolazione di rufinamide su dati aggregati da 139 soggetti (115 pazienti con LGS e 24 soggetti sani), inclusi 83 pazienti pediatrici con LGS (10 pazienti di età

compresa tra 1 e < 2 anni, 14 pazienti di età compresa tra 2 e < 4 anni, 14 pazienti di età compresa tra 4 e < 8 anni, 21 pazienti di età compresa tra 8 e < 12 anni e 24 pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni) ha indicato che somministrando rufinamide in mg/kg/die in soggetti con LGS di età compresa tra 1 e < 4 anni, si ottiene un'esposizione simile a quella dei pazienti con LGS di età  $\geq 4$  anni, nei quali è stata dimostrata l'efficacia.

Non sono stati condotti studi in neonati o bambini di età inferiore a 1 anno.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi convenzionali di *safety pharmacology* non hanno rivelato rischi speciali a dosi clinicamente rilevanti.

Gli effetti di tossicità osservati nei cani, a livelli simili all'esposizione umana alla dose massima raccomandata, sono stati alterazioni epatiche, inclusi trombi biliari, colestasi e innalzamento degli enzimi epatici, ritenuti correlati all'aumento delle secrezioni biliari in questa specie. Non è stata individuata evidenza di un rischio associato negli studi di tossicità a dosi ripetute sul ratto e sulla scimmia.

Negli studi di tossicità della riproduzione e dello sviluppo, vi sono state riduzioni della crescita e della sopravvivenza fetale e alcuni parti di feti morti secondari a tossicità materna. Tuttavia, non sono stati osservati nella prole effetti sulla morfologia e sulla funzione, incluso l'apprendimento e la memoria. La rufinamide non è risultata teratogena nel topo, nel ratto o nel coniglio.

Il profilo di tossicità della rufinamide in animali giovani è stato simile a quello riscontrato negli animali adulti. Un ridotto aumento del peso corporeo è stato osservato nei ratti e nei cani sia giovani sia adulti. Lieve tossicità epatica è stata osservata negli animali giovani così come in quelli adulti, a livelli di esposizione inferiori o simili a quelli raggiunti nei pazienti. La reversibilità di tutti i riscontri è stata dimostrata dopo l'interruzione del trattamento.

La rufinamide non è risultata genotossica e non ha mostrato potenziale cancerogeno. Un effetto avverso non osservato negli studi clinici, ma osservato negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso umano, è stato mielofibrosi del midollo osseo nello studio di carcinogenicità nel topo. Le neoplasie ossee benigne (osteomi) e l'iperostosi osservate nel topo sono state ritenute un risultato dell'attivazione di un virus specifico nel topo da parte degli ioni fluoruro rilasciati durante il metabolismo ossidativo della rufinamide.

Riguardo al potenziale immunotossico, ipoplasia timica e involuzione timica sono state osservate nel cane in uno studio di 13 settimane, con risposta significativa alla dose elevata nel maschio. Nello studio di 13 settimane, alla dose elevata sono segnalate nelle femmine alterazioni midollari e linfoidi con una debole incidenza. Nel ratto sono state osservate riduzione della cellularità midollare e atrofia timica solo nello studio di carcinogenicità.

#### Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*):

Studi per la valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che la rufinamide permane a lungo nell'ambiente (vedere paragrafo 6.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Carmellosa sodica (E466)  
Idrossietilcellulosa  
Acido citrico anidro (E330)

Simeticone emulsione 30% contenente acido benzoico, ciclotetrasilossano, dimeticone, glicole stearato e gliceril distearato, metilcellulosa, PEG-40 stearato (polietilenglicole stearato), polisorbato 65, gel di silice, acido sorbico, acido solforico e acqua.

Polossamero 188

Metilparaidrossibenzoato (E218)

Propilparaidrossibenzoato (E216)

Propilenglicole (E1520)

Potassio sorbato (E202)

Sorbitolo (E420), liquido (non cristallizzante)

Aroma di arancia

Acqua

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 90 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilentereftalato orientato (o-PET) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino; ciascun flacone contiene 460 ml di sospensione in una confezione esterna di cartone.

Ogni confezione contiene un flacone, due siringhe per somministrazione orale calibrate identiche e un adattatore per flaconi a pressione (PIBA). Le siringhe per somministrazione orale sono graduate in incrementi da 0,5 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Preparazione: l'adattatore per flaconi a pressione (PIBA), fornito nella confezione del medicinale, deve essere inserito saldamente nel collo del flacone prima dell'uso e mantenuto in posizione per tutta la durata di utilizzo del flacone. La siringa per la somministrazione deve essere inserita nell'adattatore e la dose prelevata dal flacone capovolto. Dopo ogni utilizzo il tappo deve essere riposizionato. Il tappo si adatta correttamente quando l'adattatore è in posizione.

Tubo nasogastrico (NG): tubo in polivinilcloruro (PVC) di lunghezza non superiore a 40 cm e di diametro 5 Fr. Per assicurare un dosaggio adeguato dopo la somministrazione della sospensione orale, il tubo di alimentazione enterale deve essere lavato almeno una volta con 1 mL di acqua.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Questo medicinale potrebbe costituire un rischio potenziale per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 5.3).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main  
Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/378/017

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 09 gennaio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

## **E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 100 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di rufinamide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**10**

10 compresse rivestite con film

**30**

30 compresse rivestite con film

**50**

50 compresse rivestite con film

**60**

60 compresse rivestite con film

**100**

100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/378/001-005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inovelon 100 mg compresse.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 100 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto / Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 200 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di rufinamide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**10**

10 compresse rivestite con film

**30**

30 compresse rivestite con film

**50**

50 compresse rivestite con film

**60**

60 compresse rivestite con film

**100**

100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/378/006-010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inovelon 200 mg compresse.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 200 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto / Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 400 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 400 mg di rufinamide.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**10**

10 compresse rivestite con film

**30**

30 compresse rivestite con film

**50**

50 compresse rivestite con film

**60**

60 compresse rivestite con film

**100**

100 compresse rivestite con film

**200**

200 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**



**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/378/011-016

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inovelon 400 mg compresse.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 400 mg compresse rivestite con film  
Rufinamide

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eisai

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto / Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Inovelon 40 mg/ml sospensione orale  
Rufinamide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

1 ml di Inovelon sospensione orale contiene 40 mg di rufinamide.  
1 flacone contiene 18400 mg di rufinamide.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre metilparaidrossibenzoato (E218)  
propilparaidrossibenzoato (E216)  
sorbitolo (E420)

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale 460 ml.  
Ogni confezione contiene 1 flacone, 2 siringhe e 1 adattatore per flaconi a pressione (PIBA).

**5. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare bene prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Dopo la prima apertura: usare entro 90 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/378/017

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Inovelon 100 mg compresse rivestite con film**  
**Inovelon 200 mg compresse rivestite con film**  
**Inovelon 400 mg compresse rivestite con film**  
Rufinamide

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Inovelon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Inovelon
3. Come usare Inovelon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inovelon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Inovelon e a cosa serve**

Inovelon contiene un medicinale chiamato rufinamide. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici, che vengono usati per trattare l'epilessia (un disturbo caratterizzato da crisi epilettiche o attacchi).

Inovelon è usato con altri medicinali per trattare le crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut negli adulti, negli adolescenti e nei bambini da 1 anno. Sindrome di Lennox-Gastaut è il nome dato a un gruppo di epilessie gravi, in cui possono comparire crisi epilettiche ripetute di vario tipo.

Inovelon le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero delle crisi epilettiche o attacchi.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Inovelon**

#### **Non prenda Inovelon**

- se è allergico alla rufinamide, ai derivati triazolici o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

#### **Avvertenze e precauzioni**

Consulti il medico o il farmacista:

- se ha la sindrome congenita del QT corto o precedenti familiari di tale sindrome (disturbo della conduzione dell'impulso elettrico del cuore), perché l'assunzione della rufinamide potrebbe aggravarla.
- se soffre di problemi al fegato. Vi sono informazioni limitate sull'uso della rufinamide in questo gruppo di pazienti, pertanto potrebbe essere necessario aumentare più lentamente il dosaggio del medicinale. Se la malattia al fegato è grave, il medico potrebbe decidere che Inovelon non è raccomandato per lei.



- se compare un'eruzione cutanea o febbre. Potrebbero essere segni di una reazione allergica. Consulti immediatamente il medico, in quanto molto occasionalmente tale disturbo può diventare grave.
- se si verifica un aumento del numero o della gravità o durata delle crisi epilettiche, deve consultare immediatamente il medico se ciò accade.
- se compaiono difficoltà a camminare, movimenti anomali, capogiri o sonnolenza, informi il medico se si verifica uno di questi casi.
- se prende questo medicinale e in qualsiasi momento ha il pensiero di farsi male o di uccidersi, **contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente** (vedere paragrafo 4).

Consulti il medico anche se questi eventi si sono verificati in passato.

### **Bambini**

Inovelon non deve essere somministrato ai bambini al di sotto di 1 anno perché non ci sono sufficienti informazioni sull'uso del medicinale in questa fascia d'età.

### **Altri medicinali e Inovelon**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica. Se sta assumendo i seguenti medicinali: fenobarbital, fosfenitoina, fenitoina o primidone, potrebbe essere necessario tenerla sotto attenta osservazione per due settimane all'inizio o dopo la fine del trattamento con rufinamide, o dopo qualsiasi modifica sostanziale della dose. Potrebbe essere necessaria una modifica della dose degli altri medicinali, perché essi potrebbero diventare leggermente meno efficaci se somministrati con rufinamide.

### Medicinali antiepilettici e Inovelon

Se il medico prescrive o raccomanda un trattamento supplementare per l'epilessia (ad es. valproato), deve informarlo che sta assumendo Inovelon in quanto potrebbe essere necessario aggiustare la dose.

Negli adulti e nei bambini l'assunzione di valproato insieme a rufinamide comporta alti livelli di rufinamide nel sangue. Informi il medico se sta assumendo valproato, perché il medico può dover ridurre la dose di Inovelon.

Informi il medico se sta assumendo contraccettivi ormonali/orali, ad es. "la pillola". Inovelon potrebbe rendere la pillola inefficace nella prevenzione della gravidanza. Pertanto, si raccomanda di utilizzare un metodo contraccettivo supplementare sicuro ed efficace (come un metodo di barriera, ad es. i profilattici) durante il trattamento con Inovelon.

Informi il medico se sta assumendo warfarin, un anticoagulante. Potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose.

Informi il medico se sta assumendo digossina (un medicinale usato per il trattamento dei disturbi cardiaci). Potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose.

### **Inovelon con cibi e bevande**

Vedere il paragrafo 3 "Come usare Inovelon" per i consigli sull'assunzione di Inovelon con cibi e bevande.

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è o pensa di poter essere in stato di gravidanza, o se prevede di iniziare una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere Inovelon. Prenda Inovelon durante la gravidanza solo dietro istruzione del medico.

Si consiglia di non allattare durante la terapia con Inovelon, perché non è noto se la rufinamide passi nel latte materno.

Se è una donna in età fertile, deve usare delle misure contraccettive durante la terapia con Inovelon.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale insieme a Inovelon.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Inovelon può provocare capogiri, sonnolenza o alterare la visione, in particolare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Se compaiono questi sintomi, non guidi e non usi macchinari.

## **Inovelon contiene lattosio**

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come usare Inovelon**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Trovare la dose di Inovelon migliore per lei può richiedere tempo. Il medico calcolerà la sua dose che dipenderà dall'età, dal peso e dal fatto che lei assuma Inovelon con un altro medicinale chiamato valproato.

### Bambini di età compresa tra 1 e 4 anni

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 10 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo, ogni tre giorni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è di 45 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno. La dose giornaliera massima se assume valproato è di 30 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno.

### Bambini di 4 anni di età e oltre di peso inferiore a 30 kg

La dose iniziale raccomandata è 200 mg al giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 200 mg, ogni tre giorni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è di 1.000 mg ogni giorno. La dose giornaliera massima se assume valproato è di 600 mg ogni giorno.

### Adulti, adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 30 kg

La dose iniziale raccomandata è 400 mg al giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 400 mg a giorni alterni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è non superiore a 3.200 mg, a seconda del peso corporeo. La dose giornaliera massima se assume valproato è non superiore a 2.200 mg a seconda del peso corporeo.

Alcuni pazienti possono rispondere a dosaggi più bassi e il medico potrà aggiustare la dose in base alla risposta al trattamento.

Se compaiono effetti indesiderati, il medico può aumentare la dose più lentamente.

Le compresse di Inovelon devono essere assunte con acqua due volte al giorno, la mattina e la sera. Inovelon dovrebbe essere assunto con cibo. Se ha difficoltà a deglutire, può frantumare la compressa, quindi miscelare la polvere in circa mezzo bicchiere (100 ml) d'acqua e la beva immediatamente. Può anche spezzare la compressa in due parti uguali e ingerirle con dell'acqua.

Non riduca la dose né interrompa l'assunzione del medicinale, se non dietro istruzioni del medico.

#### **Se prende più Inovelon di quanto deve**

Se c'è la possibilità che abbia preso più Inovelon di quanto avrebbe dovuto, informi immediatamente il medico o il farmacista, o contatti il reparto di pronto soccorso del più vicino ospedale, portando con sé il medicinale.

#### **Se dimentica di prendere Inovelon**

Se dimentica di prendere una dose, continui ad assumere il medicinale come di norma. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica di assumere più di una dose, consulti il medico.

#### **Se interrompe il trattamento con Inovelon**

Se il medico le consiglia di interrompere il trattamento, segua le sue istruzioni riguardo alla diminuzione graduale di Inovelon, al fine di ridurre il rischio di un aumento delle crisi epilettiche.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere molto gravi:

Eruzione cutanea e/o febbre. Potrebbero essere segni di una reazione allergica. Se compaiono, informi il medico o si rechi immediatamente in ospedale.

Variazione del tipo di crisi epilettiche che si presentano / crisi epilettiche più frequenti che durano più a lungo (chiamate status epilepticus). Informi immediatamente il medico.

Un piccolo numero di persone trattate con antiepilettici, come Inovelon, ha avuto il pensiero di farsi male o di uccidersi. Se in qualsiasi momento lei ha avuto questi pensieri, contatti immediatamente il medico (vedere paragrafo 2).

Con l'uso di questo medicinale potrebbero comparire i seguenti effetti indesiderati. Informi il medico se ha uno dei seguenti effetti:

Gli effetti indesiderati di Inovelon molto comuni (più di 1 paziente su 10) sono:

Capogiri, cefalea (mal di testa), nausea, vomito, sonnolenza, affaticamento.

Gli effetti indesiderati di Inovelon comuni (più di 1 paziente su 100) sono:

Problemi a carico del sistema nervoso, quali: difficoltà a camminare, movimenti anomali, convulsioni/crisi epilettiche, movimenti insoliti degli occhi, offuscamento della visione, tremore.

Problemi a carico dello stomaco, quali: mal di stomaco, costipazione, indigestione, feci molli (diarrea), perdita o variazioni dell'appetito, perdita di peso.

Infezioni: infezione dell'orecchio, influenza, congestione nasale, infezione toracica.

Inoltre, i pazienti hanno segnalato: ansia, insonnia, sanguinamento nasale, acne, eruzione cutanea, mal di schiena, mestruazioni poco frequenti, lividi, lesioni alla testa (in conseguenza di una lesione accidentale durante una crisi epilettica).

Gli effetti indesiderati non comuni di Inovelon (tra 1 paziente su 100 e 1 paziente su 1000) sono:

Reazioni allergiche e aumento degli indicatori della funzione del fegato (aumento degli enzimi epatici).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Inovelon**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Non usi questo medicinale se nota che l'aspetto del medicinale è alterato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Inovelon**

- Il principio attivo è rufinamide.

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 100 mg di rufinamide.  
Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 200 mg di rufinamide.  
Ogni compressa rivestita con film da 400 mg contiene 400 mg di rufinamide.

- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais, croscarmellosa sodica, ipromellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato e silice colloidale anidra. Il film di rivestimento è costituito da ipromellosa, macrogol (8000), titanio biossido (E171), talco e ossido di ferro rosso (E172).

#### **Descrizione dell'aspetto di Inovelon e contenuto della confezione**

- Inovelon 100 mg compresse sono compresse rosa, ovali, leggermente convesse, rivestite con film, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C261' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro.  
Sono disponibili in confezioni da 10, 30, 50, 60 e 100 compresse rivestite con film.
- Inovelon 200 mg compresse sono compresse rosa, ovali, leggermente convesse, rivestite con film, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C262' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro.  
Sono disponibili in confezioni da 10, 30, 50, 60 e 100 compresse rivestite con film.
- Inovelon 400 mg compresse sono compresse rosa, ovali, leggermente convesse, rivestite con film, con linea di incisione su ambo i lati, con 'C263' impresso su un lato e senza indicazioni sull'altro.  
Sono disponibili in confezioni da 10, 30, 50, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Inovelon 40 mg/ml sospensione orale Rufinamide

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Inovelon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Inovelon
3. Come usare Inovelon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inovelon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Inovelon e a che cosa serve**

Inovelon contiene un medicinale chiamato rufinamide. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici, che vengono usati per trattare l'epilessia (un disturbo caratterizzato da crisi epilettiche o attacchi).

Inovelon è usato con altri medicinali per trattare le crisi epilettiche associate alla sindrome di Lennox-Gastaut, negli adulti, negli adolescenti e nei bambini da 1 anno di età. Sindrome di Lennox-Gastaut è il nome dato a un gruppo di epilessie gravi, in cui possono comparire crisi epilettiche ripetute di vario tipo.

Inovelon le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero delle crisi epilettiche o attacchi

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Inovelon**

##### **Non prenda Inovelon**

- se è allergico alla rufinamide, ai derivati triazolici o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Consulti il medico o il farmacista:

- Se ha la sindrome congenita del QT corto o precedenti familiari di tale sindrome (disturbo della conduzione dell'impulso elettrico del cuore), perché l'assunzione della rufinamide potrebbe aggravarla.
- Se soffre di problemi al fegato, perché vi sono informazioni limitate sull'uso della rufinamide in questo gruppo di pazienti e potrebbe essere necessario aumentare più lentamente il dosaggio del medicinale. Se la malattia al fegato è grave, il medico potrebbe decidere che Inovelon non è raccomandato per lei.



- Se compare eruzione cutanea o febbre. Potrebbero essere segni di una reazione allergica. Consulti immediatamente il medico, in quanto molto occasionalmente tale disturbo può diventare grave.
- Se si verifica un aumento del numero o della gravità o durata delle crisi epilettiche, deve consultare immediatamente il medico se ciò accade.
- Se compaiono difficoltà a camminare, movimenti anomali, capogiri o sonnolenza, informi il medico se si verifica uno di questi casi.
- se prende questo medicinale e in qualsiasi momento ha il pensiero di farsi male o di uccidersi, **contatti il medico o si rechi in ospedale immediatamente** (vedere paragrafo 4).

Consulti il medico anche se questi eventi si sono verificati in passato.

## **Bambini**

Inovelon non deve essere somministrato ai bambini di 1 anno perché non ci sono sufficienti informazioni sull'uso del medicinale in questa fascia d'età.

## **Altri medicinali e Inovelon**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali ottenuti senza prescrizione medica. Se sta assumendo i seguenti medicinali: fenobarbital, fosfenitoina, fenitoina o primidone, potrebbe essere necessario tenerla sotto attenta osservazione per due settimane all'inizio o dopo la fine del trattamento con rufinamide, o dopo qualsiasi modifica sostanziale della dose. Potrebbe essere necessaria una modifica della dose degli altri medicinali, perché essi potrebbero diventare leggermente meno efficaci se somministrati con rufinamide.

### Medicinali antiepilettici e Inovelon

Se il medico prescrive o raccomanda un trattamento supplementare per l'epilessia (ad es. valproato), deve informarlo che sta assumendo Inovelon in quanto potrebbe essere necessario aggiustare la dose.

Negli adulti e nei bambini l'assunzione di valproato insieme a rufinamide comporta alti livelli di rufinamide nel sangue. Informi il medico se sta assumendo valproato perché può essere necessario che il medico riduca la dose di Inovelon.

Informi il medico se sta assumendo contraccettivi ormonali/orali (es. "la pillola"). Inovelon potrebbe rendere la pillola inefficace nella prevenzione della gravidanza. Pertanto, si raccomanda di utilizzare un metodo contraccettivo supplementare sicuro ed efficace (come un metodo di barriera, ad es. i profilattici) durante il trattamento con Inovelon.

Informi il medico se sta assumendo warfarin, un anticoagulante. Potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose.

Informi il medico se sta assumendo digossina (un medicinale usato per il trattamento dei disturbi cardiaci). Potrebbe essere necessario che il medico regoli la dose.

## **Inovelon con cibi e bevande**

Vedere il paragrafo 3 "Come usare Inovelon" per i consigli sull'assunzione di Inovelon con cibi e bevande.

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è o pensa di poter essere in stato di gravidanza, o se prevede di iniziare una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere Inovelon. Prenda Inovelon durante la gravidanza solo dietro istruzione del medico.

Si consiglia di non allattare durante la terapia con Inovelon, perché non è noto se la rufinamide passi nel latte materno.

Se è una donna in età fertile, deve usare delle misure contraccettive durante la terapia con Inovelon.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale insieme a Inovelon.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Inovelon può provocare capogiri, sonnolenza o alterare la visione, in particolare all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose. Se compaiono questi sintomi, non guidi e non usi macchinari.

### **Inovelon contiene sorbitolo**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

### **Inovelon contiene metilparaidrossibenzoato (E218) e propilparaidrossibenzoato (E216)**

Questi eccipienti possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

## **3. Come usare Inovelon**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Trovare la dose di Inovelon migliore per lei può richiedere tempo. La dose sarà calcolata dal medico e dipenderà dall'età, dal peso e dal fatto che lei assuma Inovelon con un altro medicinale chiamato valproato.

### **Bambini di età compresa tra 1 e 4 anni**

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg (0,25 mL) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 10 mg (0,25 mL) per ogni chilogrammo di peso corporeo, ogni tre giorni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è di 45 mg (1,125 mL) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno. La dose giornaliera massima se assume valproato è di 30 mg (0,75 mL) per ogni chilogrammo di peso corporeo ogni giorno.

### **Bambini di 4 anni di età e oltre di peso inferiore a 30 kg**

La dose iniziale raccomandata è 200 mg (5 mL) al giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 200 mg (5 mL) ogni tre giorni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è di 1.000 mg (25 mL) ogni giorno. La dose giornaliera massima se assume valproato è di 600 mg (15 mL) ogni giorno.

### Adulti, adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 30 kg

La dose iniziale raccomandata è 400 mg (10 mL) al giorno. Da prendere in due dosi uguali, metà al mattino e metà alla sera. La dose sarà calcolata dal medico e potrà essere aumentata di 400 mg (10 mL), a giorni alterni.

La dose giornaliera massima dipenderà dal fatto che lei assuma o meno valproato. La dose giornaliera massima se non assume valproato è non superiore a 3.200 mg (80 mL), a seconda del peso corporeo. La dose giornaliera massima se assume valproato è non superiore a 2.200 mg (55 mL), a seconda del peso corporeo.

Alcuni pazienti possono rispondere a dosaggi più bassi e il medico potrà aggiustare la dose in base alla risposta al trattamento.

Se compaiono effetti indesiderati, il medico può aumentare la dose più lentamente.

Inovelon sospensione orale deve essere preso due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera. Inovelon deve essere assunto con il cibo.

### Modo di somministrazione

Per la somministrazione, usi la siringa e l'adattatore forniti.

Le istruzioni per l'uso della siringa e dell'adattatore sono riportate di seguito:



1. Agitare bene prima dell'uso.
2. Premere (1) e ruotare (2) il tappo per aprire il flacone.
3. Inserire l'adattatore nel collo del flacone fino a realizzare una perfetta tenuta.
4. Premere fino in fondo lo stantuffo della siringa.
5. Inserire il più possibile la siringa nell'apertura dell'adattatore.
6. Capovolgere e prelevare la quantità prescritta di Inovelon dal flacone.
7. Riportare in posizione verticale ed estrarre la siringa.
8. Lasciare l'adattatore in posizione e rimettere il tappo sul flacone.
9. Dopo la somministrazione della dose, separare il corpo della siringa dallo stantuffo e immergere completamente entrambi i componenti in acqua saponata CALDA.
10. Immergere il corpo della siringa e lo stantuffo in acqua per rimuovere il detergente residuo, eliminare l'acqua in eccesso e far asciugare all'aria i componenti. Non asciugare i dispositivi di somministrazione strofinandoli con un panno.
11. Non pulire e riutilizzare la siringa dopo 40 utilizzi, o se i contrassegni sulla siringa vengono rimossi durante il lavaggio.

Non riduca la dose né interrompa l'assunzione del medicinale, se non dietro istruzioni del medico.

### **Se prende più Inovelon di quanto deve**

Se c'è la possibilità che abbia preso più Inovelon di quanto avrebbe dovuto, informi immediatamente il medico o il farmacista, o contatti il reparto di pronto soccorso del più vicino ospedale, portando con sé il medicinale.

### **Se dimentica di prendere Inovelon**

Se dimentica di prendere una dose, continui ad assumere il medicinale come di norma. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica più di una dose, consulti il medico.

### **Se interrompe il trattamento con Inovelon**

Se il medico le consiglia di interrompere il trattamento, segua le sue istruzioni riguardo alla diminuzione graduale di Inovelon, al fine di ridurre il rischio di un aumento delle crisi epilettiche.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati possono essere molto gravi:

Eruzione cutanea e/o febbre. Potrebbero essere segni di una reazione allergica. Se compaiono, informi il medico o si rechi immediatamente in ospedale.

Variazione del tipo di crisi epilettiche che si presentano / crisi epilettiche più frequenti che durano più a lungo (chiamate status epilepticus). Informi immediatamente il medico.

Un piccolo numero di persone trattate con antiepilettici, come Inovelon, ha avuto il pensiero di farsi male o di uccidersi. Se in qualsiasi momento lei ha avuto questi pensieri, contatti immediatamente il medico (vedere paragrafo 2).

Con questo medicinale potrebbero comparire gli effetti indesiderati seguenti. Informi il medico se compare uno qualsiasi dei seguenti effetti:

Gli effetti indesiderati di Inovelon molto comuni (più di 1 paziente su 10) sono:

Capogiri, cefalea (mal di testa), nausea, vomito, sonnolenza, affaticamento.

Gli effetti indesiderati di Inovelon comuni (più di 1 paziente su 100) sono:

Problemi a carico del sistema nervoso, quali: difficoltà a camminare, movimenti anomali, convulsioni/crisi epilettiche, movimenti insoliti degli occhi, offuscamento della visione, tremore.

Problemi a carico dello stomaco, quali: mal di stomaco, costipazione, indigestione, feci molli (diarrea), perdita o variazioni dell'appetito, perdita di peso.

Infezioni: infezione dell'orecchio, influenza, congestione nasale, infezione toracica.

Inoltre i pazienti hanno segnalato: ansia, insonnia, sanguinamento nasale, acne, eruzione cutanea, mal di schiena, mestruazioni poco frequenti, lividi, lesioni alla testa (in conseguenza di una lesione accidentale durante una crisi epilettica).

Gli effetti indesiderati non comuni di Inovelon (tra 1 paziente su 100 e 1 paziente su 1000) sono:

Reazioni allergiche e aumento degli indicatori della funzione del fegato (aumento degli enzimi epatici).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Inovelon**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Se rimane della sospensione nel flacone per più di 90 giorni dalla prima apertura, non la usi.

Non usi la sospensione se nota alterazioni nell'aspetto o nell'odore del medicinale. Riporti il medicinale al farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Inovelon**

- Il principio attivo è rufinamide. Ogni millilitro contiene 40 mg di rufinamide. 5 ml contengono 200 mg di rufinamide.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina e carmellosa sodica, acido citrico anidro, simeticone emulsione 30% (contenente acido benzoico, ciclotetrasilossano, dimeticone, glicole stearato e gliceril distearato, metilcellulosa, PEG-40 stearato [polietilenglicole stearato], polisorbato 65, gel di silice, acido sorbico, acido solforico e acqua), polossamero 188, idrossietilcellulosa, metilparaidrossibenzoato (E218), propilparaidrossibenzoato (E216), potassio sorbato, propilenglicole (E1520), sorbitolo, liquido (non cristallizzante), aroma di arancia e acqua.

### **Descrizione dell'aspetto di Inovelon e contenuto della confezione**

- Inovelon è una sospensione bianca leggermente viscosa. È fornito in un flacone da 460 ml, con due siringhe identiche e un adattatore per flaconi a pressione (PIBA). Le siringhe sono graduate in incrementi da 0,5 ml.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Germania  
e-mail: medinfo\_de@eisai.net

Produttore:  
Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

**Česká republika**  
Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

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

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

**Malta**  
Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

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

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

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

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

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

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

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

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

**France**  
Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**  
Eisai Farmacética, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**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)

**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)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.