

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 100 mg comprimidos revestidos por película  
Inovelon 200 mg comprimidos revestidos por película  
Inovelon 400 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Comprimido oral

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de rufinamida.  
Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de rufinamida.  
Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de rufinamida.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 20 mg de lactose (na forma mono-hidratada).  
Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém 40 mg de lactose (na forma mono-hidratada).  
Cada comprimido revestido por película de 400 mg contém 80 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

100 mg: Ovais, de cor rosa, ligeiramente convexo, comprimento de aproximadamente 10,2 mm, marcado em ambos os lados, gravado com 'C261' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

200 mg: Ovais, de cor rosa, ligeiramente convexo, comprimento de aproximadamente 15,2 mm, marcado em ambos os lados, gravado com 'C262' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

400 mg: Ovais, de cor rosa, ligeiramente convexo, comprimento de aproximadamente 18,2 mm, marcado em ambos os lados, gravado com 'C263' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Inovelon é indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), em doentes com 1 ano de idade ou mais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com rufinamida deve ser iniciado por um médico com a especialidade de Pediatria ou Neurologia com experiência no tratamento de epilepsia.

Inovelon suspensão oral e Inovelon comprimidos revestidos por película podem ser permutados em doses iguais. Os doentes devem ser monitorizados durante o período de mudança.

## Posologia

### ***Utilização em crianças com 1 a menos de 4 anos de idade***

*Doentes que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg/dia, administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada a cada três dias em incrementos de, no máximo, 10 mg/kg/dia, até obter uma dose alvo de 45 mg/kg/dia administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. Para esta população de doentes, a dose máxima recomendada é de 45 mg/kg/dia.

*Doentes que estejam a tomar valproato:*

Uma vez que o valproato diminui significativamente a depuração de rufinamida, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Inovelon em doentes que estejam a tomar valproato concomitantemente. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg/dia, administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada a cada três dias em incrementos de, no máximo, 10 mg/kg/dia, até obter uma dose alvo de 30 mg/kg/dia administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. Para esta população de doentes, a dose máxima recomendada é de 30 mg/kg/dia.

Se não for possível administrar a dose recomendada calculada de Inovelon, a dose deve ser arredondada para o comprimido inteiro de 100 mg mais próximo.

### ***Utilização em crianças com 4 anos de idade ou mais e com menos de 30 kg***

*Doentes < 30 kg que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 200 mg/dia, com uma frequência até cada três dias, até uma dose máxima recomendada de 1.000 mg/dia.

Foram estudadas doses até 3.600 mg/dia num número limitado de doentes.

*Doentes < 30 kg que também estejam a tomar valproato:*

Uma vez que o valproato diminui significativamente a depuração de rufinamida, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Inovelon em doentes < 30 kg coadministrados com valproato. O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerância, após um mínimo de 2 dias, a dose pode ser aumentada em 200 mg/dia até uma dose máxima recomendada de 600 mg/dia.

### ***Utilização em adultos, adolescentes e crianças com 4 anos de idade ou mais, com 30 kg ou mais***

*Doentes > 30 kg que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 400 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia, com uma frequência até cada dois dias, até uma dose máxima recomendada, tal como indicado na tabela abaixo.

| Intervalo de peso       | 30,0 – 50,0 kg | 50,1 – 70,0 kg | ≥ 70,1 kg    |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Dose máxima recomendada | 1.800 mg/dia   | 2.400 mg/dia   | 3.200 mg/dia |

Foram estudadas doses até 4.000 mg/dia (no intervalo de 30 - -50 kg) ou 4.800 mg/dia (naqueles com mais de 50 kg) num número limitado de doentes.

*Doentes > 30 kg que também estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 400 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia, com uma frequência até cada dois dias, até uma dose máxima recomendada, tal como indicado na tabela abaixo.

|                         |                |                |              |
|-------------------------|----------------|----------------|--------------|
| Intervalo de peso       | 30,0 – 50,0 kg | 50,1 – 70,0 kg | □ 70,1 kg    |
| Dose máxima recomendada | 1.200 mg/dia   | 1.600 mg/dia   | 2.200 mg/dia |

#### *Idosos*

A informação sobre a utilização de rufinamida em pessoas idosas é limitada. Uma vez que a farmacocinética da rufinamida não é alterada nas pessoas idosas (ver secção 5.2), não é necessário um ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade.

#### *Compromisso renal*

Um estudo em doentes com compromisso renal grave indicou não serem necessários ajustes na dose nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada. Recomenda-se precaução e um ajuste cuidadoso da dose no tratamento de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A utilização em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada.

#### *Interrupção da rufinamida*

Quando o tratamento com rufinamida é interrompido, esta deve ser retirada gradualmente. Em ensaios clínicos, a interrupção de rufinamida foi alcançada reduzindo a dose, aproximadamente, 25% a cada dois dias (ver secção 4.4).

No caso de uma ou mais doses omitidas, é necessário uma avaliação clínica individualizada.

Estudos abertos, não controlados, sugerem uma eficácia sustentada a longo prazo, apesar de não ter sido realizado qualquer estudo controlado durante mais de três meses.

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de rufinamida em recém-nascidos ou em bebés e crianças com menos de 1 ano de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

A rufinamida destina-se a ser utilizada pela via oral.

O comprimido deve ser tomado duas vezes por dia com água, de manhã e depois à noite, em duas doses igualmente divididas.

Inovelon deve ser administrado com alimentos (ver secção 5.2). Se o doente tiver dificuldade em engolir, os comprimidos podem ser esmagados e administrados com meio copo de água. Em alternativa, utilize a linha de corte para partir o comprimido em duas metades iguais.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, derivados triazólicos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Estado de mal epilético

Foram observados casos de estado de mal epilético durante o tratamento com rufinamida nos estudos de desenvolvimento clínico, os quais não foram observados nos doentes a tomar placebo. Estes episódios levaram à suspensão da rufinamida em 20% dos casos. Caso os doentes venham a desenvolver novos tipos de convulsões e/ou experimentem um aumento na frequência de ocorrência de estado de mal epilético, a razão benefício/risco da terapêutica deve ser reavaliada.

##### Suspensão de rufinamida

A rufinamida deve ser retirada gradualmente para reduzir a possibilidade de ocorrência de crises epiléticas na paragem do tratamento. Em ensaios clínicos, a interrupção foi feita reduzindo a dose, aproximadamente, 25% em cada dois dias. Não existem dados suficientes sobre a remoção de medicamentos antiepiléticos concomitantes depois de se conseguir controlar as crises com a introdução de rufinamida.

##### Reações do sistema nervoso central

O tratamento com rufinamida tem sido associado a tonturas, sonolência, ataxia e perturbações no andar suscetíveis de aumentar a ocorrência de quedas acidentais nesta população (ver secção 4.8). Os doentes e seus prestadores de cuidados devem ter cuidado até estarem familiarizados com os efeitos potenciais deste medicamento.

##### Reações de hipersensibilidade

Ocorreram casos graves de síndrome de hipersensibilidade a medicamentos antiepiléticos incluindo DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e síndrome de Stevens-Johnson associados à terapêutica com rufinamida. Os sinais e sintomas desta disfunção foram diversos; no entanto, os doentes apresentavam tipicamente, apesar de não exclusivamente, febre e erupção cutânea associados ao envolvimento de um outro sistema de órgãos. Outras manifestações associadas incluíram linfadenopatia, resultados anormais nos testes da função hepática e hematúria. Uma vez que a disfunção é variável na sua expressão, podem ocorrer outros sinais e sintomas de sistemas de órgãos para além dos aqui mencionados. A síndrome de hipersensibilidade a fármacos antiepiléticos (FAE) ocorreu numa associação temporal próxima do início da terapêutica com rufinamida e na população pediátrica. No caso de se suspeitar desta reação, a rufinamida deve ser interrompida e deve iniciar-se um tratamento alternativo. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea enquanto estiverem a tomar rufinamida, devem ser monitorizados de perto.

##### Encurtamento do intervalo QT

Num estudo exaustivo sobre o intervalo QT a rufinamida produziu uma diminuição no intervalo QTc numa relação proporcional à sua concentração. Apesar de não se conhecer o mecanismo subjacente a este efeito bem como a sua relevância para a segurança do medicamento, os médicos devem utilizar o seu julgamento clínico ao prescrever a rufinamida a doentes em risco de sofrer de um encurtamento adicional na duração do seu intervalo QTc (por exemplo, Síndrome QT-curto Congénito ou doentes com antecedentes familiares deste síndrome).

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres em idade fértil devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Inovelon. Os médicos devem tentar assegurar que é utilizada contraceção apropriada e devem utilizar o seu juízo clínico para avaliar se os contraceptivos orais, ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais, são adequados com base na situação clínica individual dos doentes (ver secções 4.5 e 4.6).

## Lactose

Inovelon contém lactose, desta forma, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Ideação suicida

Foram notificados ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, controlados com placebo de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco acrescido com Inovelon.

Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamentos suicidas e o tratamento apropriado deve ser considerado. Os doentes (e os prestadores de cuidados dos doentes) devem ser aconselhados a consultar um médico se surgirem sinais de ideação ou comportamento suicidas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Potencial para a rufinamida ser afetada por outros medicamentos

#### *Outros medicamentos antiepiléticos*

As concentrações de rufinamida não são sujeitas a alterações clinicamente relevantes quando coadministrada com medicamentos antiepiléticos que se sabe serem indutores de enzimas.

O início da administração de valproato a doentes em terapêutica com Inovelon pode levar a um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de rufinamida. Desta forma, deve ser considerada uma redução na dose de Inovelon em doentes que iniciem a terapêutica com valproato (ver secção 4.2).

A adição ou descontinuação destes medicamentos ou o ajuste da sua dose durante a terapêutica com rufinamida pode requerer um ajuste na posologia de rufinamida (ver secção 4.2).

Não foram observadas alterações significativas na concentração de rufinamida após coadministração com lamotrigina, topiramato ou benzodiazepinas.

### Potencial para a rufinamida afetar outros medicamentos

#### *Outros medicamentos antiepiléticos*

As interações farmacocinéticas entre a rufinamida e outros medicamentos antiepiléticos foram avaliadas em doentes com epilepsia utilizando modelação farmacocinética populacional. A rufinamida não aparenta ter qualquer efeito clinicamente relevante nas concentrações de estado estacionário da carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína ou valproato.

#### *Contraceptivos orais*

A coadministração de rufinamida 800 mg duas vezes por dia e um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 µg e noretindrona 1 mg) durante 14 dias resultou numa diminuição média da AUC<sub>0-24</sub> do etinilestradiol em 22% e da AUC<sub>0-24</sub> da noretindrona em 14%. Não foram realizados estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. As mulheres em idade fértil a utilizar contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adicional que seja seguro e eficaz (ver secções 4.4 e 4.6).

#### *Enzimas do citocromo P450*

A rufinamida é metabolizada por hidrólise, não sendo metabolizada em grau apreciável pelas enzimas do citocromo P450. Adicionalmente, a rufinamida não inibe a atividade das enzimas do citocromo

P450 (ver secção 5.2). Desta forma, não é provável que ocorram interações clinicamente significativas da rufinamida mediadas pela inibição do sistema do citocromo P450. Demonstrou-se que a rufinamida induz a enzima CYP3A4 do citocromo P450 podendo, desta forma, reduzir as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por esta enzima. O efeito é modesto a moderado. A atividade média da CYP3A4, tal como avaliada pela depuração do triazolam, aumentou 55% após 11 dias de tratamento com rufinamida 400 mg duas vezes por dia. A exposição do triazolam foi reduzida em 36%. Doses mais elevadas de rufinamida podem resultar numa indução mais pronunciada. Não é de excluir que a rufinamida possa também diminuir a exposição de substâncias metabolizadas por outras enzimas ou transportados por outras proteínas transportadoras tais como a glicoproteína P.

Recomenda-se que os doentes tratados com substâncias que são metabolizadas pelo complexo enzimático CYP3A4 sejam cuidadosamente monitorizados durante duas semanas no início ou após o fim do tratamento com rufinamida, ou após qualquer alteração significativa da dose. Pode ser necessário considerar um ajuste na dose do medicamento concomitantemente administrado. Estas recomendações devem também ser consideradas quando a rufinamida é utilizada concomitantemente com substâncias com um intervalo terapêutico estreito como a varfarina e a digoxina.

Um estudo específico de interação em indivíduos saudáveis não revelou qualquer influência da rufinamida numa dose de 400 mg duas vezes por dia na farmacocinética da olanzapina, um substrato da CYP1A2.

Não estão disponíveis dados relativos à interação da rufinamida com o álcool.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

*Riscos relacionados com a epilepsia e com a medicação antiepilética em geral:*

Demonstrou-se que, na descendência de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior em comparação com a taxa de, aproximadamente, 3% encontrada na população geral. Na população tratada, observou-se um aumento nas malformações com a politerapia, no entanto, a extensão de responsabilidade do tratamento e/ou da doença não foi ainda elucidada.

Adicionalmente, a terapêutica antiepilética eficaz não deve ser interrompida abruptamente, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial tanto para a mãe como para o feto. O tratamento com fármacos antiepiléticos (FAE) durante a gravidez deve ser cuidadosamente discutido com o médico assistente.

*Risco relacionado com a rufinamida:*

Os estudos em animais não revelaram qualquer efeito teratogénico, mas observou-se fetotoxicidade na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

No que respeita à rufinamida, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Tendo em conta estes dados, a rufinamida não deverá ser utilizada durante a gravidez, nem em mulheres em idade fértil que não estejam a utilizar medidas contraceptivas, a menos que tal seja claramente necessário.

Mulheres em idade fértil devem usar medidas contraceptivas durante o tratamento com rufinamida. Os médicos devem tentar assegurar-se de que é utilizada uma contraceção apropriada, e devem utilizar o seu juízo clínico para avaliar se os contraceptivos orais, ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais, são adequadas com base na situação clínica individual de cada doente (ver secções 4.4 e 4.5).

No caso de uma mulher em tratamento com rufinamida planejar ficar grávida, a utilização continuada deste produto deve ser cuidadosamente ponderada. Durante a gravidez, a interrupção de um

antiepilético eficaz pode ser prejudicial, tanto para a mãe como para o feto, se resultar em agravamento da doença.

#### Amamentação

Não se sabe se a rufinamida é excretada no leite materno humano. Devido aos potenciais efeitos prejudiciais para o lactente, a amamentação deve ser evitada durante o tratamento materno com rufinamida.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos na fertilidade após o tratamento com rufinamida.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Inovelon pode causar tonturas, sonolência e visão turva. Dependendo da sensibilidade individual, o rufinamida pode ter uma influência menor a maior sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Os doentes têm de ser avisados para ter cuidado durante a execução de atividades que requeiram um elevado grau de alerta como, p. ex., conduzir ou operar maquinaria.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

O programa de desenvolvimento clínico incluiu mais de 1.900 doentes, com diferentes tipos de epilepsia, expostos à rufinamida. As reações adversas notificadas com maior frequência foram, globalmente, cefaleias, tonturas, fadiga e sonolência. As reações adversas mais frequentes observadas com uma incidência mais elevada do que o placebo, em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut, foram sonolência e vômitos. As reações adversas foram normalmente ligeiras a moderadas em termos de gravidade. A taxa de interrupção em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut devido a reações adversas foi de 8,2% nos doentes a receber rufinamida e de 0% nos doentes a receber placebo. As reações adversas mais frequentes que resultaram na interrupção no grupo de tratamento com rufinamida foram erupção cutânea e vômitos.

##### Listagem de reações adversas

As reações adversas notificadas com uma incidência superior ao placebo, durante os estudos com dupla-ocultação no síndrome de Lennox-Gastaut ou na totalidade da população exposta à rufinamida, encontram-se listadas na tabela abaixo de acordo com os termos preferidos da MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e por frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ).

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b> | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b>  | <b>Pouco frequentes</b> | <b>Raros</b> |
|--------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--------------|
| Infeções e infestações               |                         | Pneumonia<br>Gripe<br>Nasofaringite<br>Otite<br>Sinusite<br>Rinite |                         |              |
| Doenças do sistema imunitário        |                         |  | Hipersensibilidade*     |              |



| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                             | <b>Muito frequentes</b>               | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>       | <b>Raros</b> |
|--|---------------------------------------|---|-------------------------------|--------------|
| Doenças do metabolismo e da nutrição                             |                                       | Anorexia<br>Disfunções alimentares<br>Diminuição do apetite   |                               |              |
| Perturbações do foro psiquiátrico                                |                                       | Ansiedade<br>Insónia  |                               |              |
| Doenças do sistema nervoso                                       | Sonolência*<br>Cefaleias<br>Tonturas* | Estado de mal epilético*<br>Convulsões<br>Problemas de coordenação*<br>Nistagmo<br>Hiperatividade psicomotora<br>Tremor |                               |              |
| Afeções oculares   |                                       | Diplopia<br>Visão turva   |                               |              |
| Afeções do ouvido e do labirinto                                 |                                       | Vertigens   |                               |              |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                 |                                       | Epistaxe  |                               |              |
| Doenças gastrointestinais  | Náuseas<br>Vómitos                    | Dor abdominal superior<br>Obstipação<br>Dispepsia<br>Diarreia   |                               |              |
| Afeções hepatobiliares   |                                       |   | Aumento das enzimas hepáticas |              |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas                       |                                       | Erupção cutânea*<br>Acne  |                               |              |
| Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos |                                       | Dores nas costas  |                               |              |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                            |                                       | Oligomenorreia  |                               |              |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração       | Fadiga                                | Perturbação no andar*   |                               |              |
| Exames complementares de diagnóstico                             |                                       | Diminuição de peso  |                               |              |
| Complicações   |                                       | Lesões na cabeça  |                               |              |

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                   | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b> | <b>Pouco frequentes</b> | <b>Raros</b> |
|--|-------------------------|-------------------|-------------------------|--------------|
| de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações |                         | Contusão          |                         |              |

\* Nota remissiva à secção 4.4

### Informação adicional sobre populações especiais

#### *População pediátrica (entre 1 ano a menos de 4 anos de idade)*

Num estudo multicêntrico, aberto que comparou a adição de rufinamida a qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade e com -SLG não adequadamente controlada, 25 doentes, dos quais 10 indivíduos tinham entre 1 a 2 anos de idade, foram expostos à rufinamida como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas. Os TEAEs (acontecimentos adversos emergentes com o tratamento) mais frequentemente notificados no grupo de tratamento da rufinamida (que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos indivíduos) foram infeção das vias respiratórias superiores e vômitos (28,0% cada), pneumonia e sonolência (20,0% cada), sinusite, otite média, diarreia, tosse e pirexia (16,0% cada), e bronquite, obstipação, congestão nasal, erupção cutânea, irritabilidade e perda de apetite (12,0% cada). A frequência, tipo e gravidade destas reações adversas foi semelhante à que se observou em crianças com 4 anos de idade ou mais, em adolescentes e em adultos. A caracterização etária em doentes com menos de 4 anos de idade não foi identificada na base de dados de segurança limitada devido ao pequeno número de doentes no estudo.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Após uma sobredosagem aguda, o estômago pode ser esvaziado por lavagem gástrica ou por indução de emese. Não existe qualquer antídoto específico para a rufinamida. O tratamento deve ser de suporte e pode incluir hemodiálise (ver secção 5.2).

A administração de doses múltiplas de 7.200 mg/dia não foram associadas a quaisquer sinais ou sintomas importantes.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, derivados da carboxamida; código ATC: N03AF03.

#### Mecanismo de ação

A rufinamida modula a atividade dos canais de sódio, prolongando o seu estado inativo. A rufinamida demonstrou ser ativa numa variedade de modelos animais de epilepsia.

## Experiência clínica

Inovelon (comprimidos de rufinamida) foi administrado num estudo com dupla ocultação, controlado por placebo, em doses até 45 mg/kg/dia durante 84 dias, a 139 doentes com crises inadequadamente controladas associadas a síndrome de Lennox-Gastaut (incluindo crises de ausência atípicas e crises atónicas). Doentes do sexo masculino e feminino (com idades entre os 4 e os 30 anos) eram elegíveis se tivessem antecedentes de múltiplos tipos de crises, que teriam de incluir crises de ausência atípicas e crises atónicas (i.e., crises tónico-atónicas ou astásicas); estivessem a ser tratados com doses fixas de 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes; um mínimo de 90 crises no mês anterior ao período de 28 dias do início do estudo; um EEG no período de 6 meses antes da entrada para o estudo que demonstrasse haver um padrão de complexos lentos de ponta-onda (2,5 Hz); um peso de pelo menos 18 kg; e um estudo por TAC ou RM que confirmasse a ausência de uma lesão progressiva. Todas as crises foram classificadas de acordo com a *International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures* (Classificação Revista de Crises da Liga Internacional contra a Epilepsia). Dado ser difícil para os prestadores de cuidados distinguir com precisão entre crises tónicas e atónicas, o painel internacional de peritos neurologistas pediátricos concordou em agrupar estes tipos de crises e designá-las crises tónico-atónicas ou “*drop attacks*” (crise astásica). Como tal, as crises astásicas foram utilizadas como um dos parâmetros de avaliação primária. Observou-se uma melhoria significativa em todas as 3 variáveis principais: alteração percentual na frequência total de crises epiléticas por cada 28 dias durante a fase de manutenção relativamente ao *valor basal* (-35,8% com Inovelon versus -1,6% com placebo,  $p=0,0006$ ), o número de crises epiléticas tónico-atónicas (-42,9% com Inovelon versus 2,2% com placebo,  $p=0,0002$ ), e a classificação de gravidade das crises da Avaliação Global realizada pelos pais/tutores no final da fase com dupla-ocultação (grande ou muito grande melhoria em 32,2% com Inovelon contra 14,5% no braço do placebo,  $p=0,0041$ )

Adicionalmente, o Inovelon (rufinamida suspensão oral) foi administrado num estudo multicêntrico, aberto, que comparou a adição de rufinamida à adição de qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade, com SLG não adequadamente controlada. Neste estudo, 25 doentes foram expostos à rufinamida como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas. Um total de 12 doentes receberam qualquer outro FAE ao critério do investigador no braço de controlo. O estudo foi concebido principalmente em termos de segurança e não lhe foi conferido o poder adequado para demonstrar uma diferença em relação às variáveis de eficácia das crises. O perfil de acontecimentos adversos foi semelhante ao perfil que foi observado em crianças com 4 anos de idade, adolescentes e adultos. Para além disso, o estudo investigou que o desenvolvimento cognitivo, comportamento e desenvolvimento linguístico dos indivíduos tratados com rufinamida era comparável ao dos indivíduos a receberem qualquer outro FAE. A alteração da média dos mínimos quadrados na pontuação dos *Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems* (problemas totais da lista de verificação do comportamento da criança) após 2 anos de tratamento foi de 53,75 para o grupo de outro FAE qualquer e de 56,35 para o grupo da rufinamida (a diferença média dos mínimos quadrados [IC 95%] +2,60 [-10,5;15,7];  $p=0,6928$ ), e a diferença entre tratamentos foi de -2,776 (IC 95%: -13,3; 7,8,  $p=0,5939$ ).

A modelação farmacocinética/farmacodinâmica populacional demonstrou que a redução na frequência total de crises e de tipo tónico-atónicas, a melhoria da avaliação global da gravidade das crises e o aumento na probabilidade de redução da frequência das crises eram dependentes das concentrações de rufinamida.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Os níveis plasmáticos máximos são alcançados, aproximadamente, 6 horas após a administração. As concentrações de pico ( $C_{max}$ ) e a AUC plasmática da rufinamida aumentam abaixo da proporcionalidade com as doses em indivíduos saudáveis e em doentes, tanto em jejum como em estado pós-prandial, provavelmente devido a um comportamento de absorção limitado pela dose. Após

doses únicas, a alimentação aumenta a biodisponibilidade (AUC) da rufinamida em aproximadamente 34% e a concentração plasmática de pico em 56%.

Demonstrou-se que Inovelon suspensão oral e Inovelon comprimidos revestidos por película são bioequivalentes.

### Distribuição

Em estudos *in vitro*, apenas uma pequena fração da rufinamida (34%) encontrava-se ligada a proteínas séricas humanas com a albumina a representar, aproximadamente, 80% desta ligação. Isto indica que há um risco mínimo de interações medicamentosas por deslocamento de locais de ligação durante a administração concomitante de outros medicamentos. A rufinamida encontrava-se uniformemente distribuída entre os eritrócitos e o plasma.

### Biotransformação

A rufinamida é quase exclusivamente eliminada através de metabolismo. A principal via de metabolismo é a hidrólise do grupo carboxilamida para o derivado ácido, farmacologicamente inativo, CGP 47292. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 é muito secundário. A formação de pequenas quantidades de conjugados de glutatona não pode ser completamente excluída.

A rufinamida demonstrou ter pouca ou nenhuma capacidade significativa *in vitro* para agir como um inibidor por competição ou com base noutro mecanismo das seguintes enzimas humanas do P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

### Eliminação

A semivida de eliminação plasmática é de, aproximadamente, 6-10 horas em indivíduos saudáveis e em doentes com epilepsia. Quando administrada duas vezes por dia, em intervalos de 12 horas, a rufinamida acumula-se na extensão prevista pela sua semivida terminal, indicando que a farmacocinética da rufinamida é independente do tempo (i.e., não há qualquer autoindução do metabolismo).

Num estudo com radiomarcador em três voluntários saudáveis, o composto original (rufinamida) era o componente radioativo principal no plasma, representando cerca de 80% da radioatividade total, constituindo o metabolito CGP 47292 apenas cerca de 15%. A excreção renal foi a via predominante de eliminação de material relacionado com a substância ativa, respondendo por 84,7% da dose.

### Linearidade/não-linearidade

A biodisponibilidade da rufinamida é dependente da dose. À medida que a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui.

### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

#### *Sexo*

Foi utilizada modelação farmacocinética populacional para avaliar a influência do sexo na farmacocinética da rufinamida. Estas avaliações indicam que o sexo não afeta a farmacocinética da rufinamida numa extensão clinicamente relevante.

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética de uma dose única de 400 mg de rufinamida não se encontrava alterada em indivíduos com falência renal crónica e grave em comparação com voluntários saudáveis. No entanto, os níveis plasmáticos foram reduzidos em, aproximadamente, 30% quando os doentes foram submetidos a hemodiálise após a administração de rufinamida, sugerindo que este pode ser um procedimento útil em caso de sobredosagem (ver secções 4.2 e 4.9).

### *Compromisso hepático*

Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com compromisso hepático, deste modo, o Inovelon não deve ser administrado a doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

### *Idosos*

Um estudo farmacocinético em voluntários saudáveis idosos não apresentou qualquer diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos em comparação com os adultos mais jovens.

### *Crianças (1-12 anos)*

As crianças apresentam geralmente uma depuração mais baixa da rufinamida do que os adultos, estando esta diferença relacionada com a superfície corporal: a depuração da rufinamida aumenta com o peso corporal.

Uma análise recente da farmacocinética da população com rufinamida, utilizando os dados agrupados de 139 indivíduos (115 doentes com SLG e 24 indivíduos saudáveis), incluindo 83 doentes pediátricos com SLG (10 doentes com 1 a < 2 anos de idade, 14 doentes com 2 a < 4 anos de idade, 14 doentes com 4 a < 8 anos de idade, 21 doentes com 8 a < 12 anos de idade e 24 doentes com 12 a < 18 anos de idade), indicou que quando rufinamida é doseada de acordo com um regime de mg/kg/dia em indivíduos com SLG com 1 a < 4 anos de idade, é obtida uma exposição comparável à alcançada nos doentes com SLG com  $\geq 4$  anos de idade, ou seja, o grupo em que a eficácia foi demonstrada.

Não foram efetuados quaisquer estudos em recém-nascidos ou em bebés e crianças com menos de 1 ano de idade.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos convencionais de segurança farmacológica não revelaram qualquer perigo especial para doses clinicamente relevantes.

A toxicidade observada em cães com níveis semelhantes à exposição humana para a dose máxima recomendada correspondeu a: alterações hepáticas, incluindo trombos biliares, colestase e elevações das enzimas hepáticas consideradas como estando relacionadas com uma secreção biliar aumentada nesta espécie. Não foi identificada qualquer evidência de um risco associado nos estudos de toxicidade de doses repetidas no rato e no macaco.

Em estudos de toxicidade reprodutora e de desenvolvimento, observaram-se reduções no crescimento fetal e na sobrevivência e alguns nados-mortos secundários à toxicidade materna. No entanto, não foi observado qualquer efeito morfológico ou funcional, incluindo de aprendizagem ou memória, na descendência. A rufinamida não demonstrou ser teratogénica em ratinhos, ratos ou coelhos.

O perfil de toxicidade da rufinamida em animais juvenis foi semelhante ao que foi observado em animais adultos. Observou-se uma diminuição no ganho de peso corporal em ratos e cães, tanto juvenis como adultos. Observou-se toxicidade hepática ligeira, tanto em animais juvenis como adultos, com níveis de exposição inferiores ou semelhantes aos que foram atingidos em doentes. Foi demonstrada a reversibilidade de todos os achados após a cessação do tratamento.

A rufinamida não demonstrou ser genotóxica e não apresentou qualquer potencial carcinogénico. Um efeito adverso não observado em estudos clínicos mas detetado em animais para níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com uma possível relevância para a espécie humana foi a mielofibrose da medula óssea no estudo de carcinogenicidade em ratinho. Neoplasias ósseas benignas (osteomas) e hiperostose observadas nos ratinhos foram consideradas como um resultado da ativação de um vírus específico da espécie ratinho pelos iões fluoreto libertados durante o metabolismo oxidativo da rufinamida.

Relativamente ao potencial imunotóxico, foram observados casos de redução e involução tímica em cães num estudo de 13 semanas com uma resposta significativa para a dose elevada, nos machos. No estudo de 13 semanas, foram notificadas, com uma incidência fraca, alterações da medula óssea e

linfóides nas fêmeas para a dose elevada. Em ratos, observaram-se casos de diminuição da hematopoiese da medula óssea e atrofia tímica apenas no estudo de carcinogenicidade.

#### Avaliação do Risco Ambiental (ARA):

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que a rufinamida é muito persistente no meio ambiente (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo

Lactose mono-hidratada  
Celulose, microcristalina,  
Amido de milho  
Croscarmelose sódica  
Hipromelose  
Estearato de magnésio  
Laurilsulfato de sódio  
Sílica coloidal, anidra

#### Revestimento de película

Hipromelose  
Macrogol (8000)  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters em alumínio/alumínio, embalagens de 10, 30, 50, 60 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Este medicamento pode constituir um risco potencial para o meio ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ver secção 5.3).

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2007  
Data da última renovação: 09 de janeiro de 2012

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Inovelon 40 mg/ml suspensão oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de rufinamida.

1 frasco de 460 ml contém 18.400 mg de rufinamida.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de suspensão oral contém:

1,2 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218),

0,3 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216),

250 mg de sorbitol (E420)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão branca, ligeiramente viscosa.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Inovelon é indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) em doentes com 1 ano de idade ou mais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com rufinamida deve ser iniciado por um médico com a especialidade de Pediatria ou de Neurologia com experiência no tratamento de epilepsia.

Inovelon suspensão oral e Inovelon comprimidos revestidos por película podem ser permutados em doses iguais. Os doentes devem ser monitorizados durante o período de mudança.

### Posologia

#### *Utilização em crianças com 1 a menos de 4 anos de idade*

*Doentes que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg/dia (0,25 ml/kg/dia), administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada a cada três dias em incrementos de, no máximo, 10 mg/kg/dia (0,25 ml/kg/dia), até obter uma dose alvo de 45 mg/kg/dia (1,125 ml/kg/dia) administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. Para esta população de doentes, a dose máxima recomendada é de 45 mg/kg/dia (1,125 ml/kg/dia).



*Doentes que estejam a tomar valproato:*

Uma vez que o valproato diminui significativamente a depuração de rufinamida, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Inovelon em doentes que estejam a tomar valproato concomitantemente. O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 10 mg/kg/dia (0,25 ml/kg/dia), administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada a cada três dias em incrementos de, no máximo, 10 mg/kg/dia (0,25 ml/kg/dia), até obter uma dose alvo de 30 mg/kg/dia (0,75 ml/kg/dia) administrada em duas doses igualmente divididas e separadas por um intervalo de aproximadamente 12 horas. Para esta população de doentes, a dose máxima recomendada é de 30 mg/kg/dia (0,75 ml/kg/dia).

Se não for possível administrar a dose recomendada calculada de Inovelon, a dose deve ser arredondada para os 0,5 ml de rufinamida mais próximos.

***Utilização em crianças com 4 anos de idade ou mais e com menos de 30 kg***

*Doentes < 30 kg que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg (a dose de 5 ml de suspensão é administrada em duas doses de 2,5 ml, uma de manhã e uma à noite). De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 200 mg/dia, com uma frequência até cada três dias, até uma dose máxima recomendada de 1.000 mg/dia (25 ml/dia).

Foram estudadas doses até 3.600 mg/dia (90 ml/dia) num número limitado de doentes.

*Doentes < 30 kg que também estejam a tomar valproato:*

Uma vez que o valproato diminui significativamente a depuração da rufinamida, recomenda-se uma dose máxima mais baixa de Inovelon em doentes < 30 kg, coadministrados com valproato. O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em 200 mg/dia até uma dose máxima recomendada de 600 mg/dia (15 ml/dia), após um mínimo de 2 dias.

***Utilização em adultos, adolescentes e crianças com 4 anos de idade ou mais e com 30 kg ou mais***

*Doentes > 30 kg que não estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 400 mg (a dose de 10 ml de suspensão é administrada em duas doses de 5 ml). De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia, com uma frequência até cada dois dias, até uma dose máxima recomendada como indicado na tabela seguinte.

| Intervalo de pesos      | 30,0 - 50,0 kg            | 50,1 - 70,0 kg            | □ 70,1 kg                 |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dose máxima recomendada | 1.800 mg/dia ou 45 ml/dia | 2.400 mg/dia ou 60 ml/dia | 3.200 mg/dia ou 80 ml/dia |

Foram estudadas doses até 4.000 mg/dia (100 ml/dia) no intervalo de 30-50 kg ou até 4.800 mg/dia (120 ml/dia) no grupo com mais de 50 kg num número limitado de doentes.

*Doentes > 30 kg que também estejam a tomar valproato:*

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 400 mg (a dose de 10 ml de suspensão é administrada em duas doses de 5 ml). De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia, com uma frequência até cada dois dias, até uma dose máxima recomendada como indicado na tabela seguinte.

| Intervalo de pesos      | 30,0 - 50,0 kg            | 50,1 - 70,0 kg            | □ 70,1 kg                 |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dose máxima recomendada | 1.200 mg/dia ou 30 ml/dia | 1.600 mg/dia ou 40 ml/dia | 2.200 mg/dia ou 55 ml/dia |

### *Idosos*

Existe informação limitada sobre a utilização de rufinamida em pessoas idosas. Uma vez que a farmacocinética da rufinamida não é alterada nas pessoas idosas (ver secção 5.2), não é necessário um ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade.

### *Compromisso renal*

Um estudo em doentes com alteração grave da função renal indicou não serem necessários ajustes posológicos nestes doentes (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada. Recomenda-se precaução e um ajuste cuidadoso da dose no tratamento de doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. A utilização não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave.

### *Interrupção da rufinamida*

Quando o tratamento com rufinamida é interrompido, esta deve ser retirada gradualmente. Em ensaios clínicos, a interrupção de rufinamida foi alcançada reduzindo a dose, aproximadamente, 25% em cada dois dias (ver secção 4.4).

No caso de uma ou mais doses omissas, é necessário uma avaliação clínica individualizada.

Estudos não controlados, com rótulo à vista, sugerem uma eficácia sustentada a longo prazo, apesar de não ter sido realizado qualquer estudo controlado durante mais de três meses.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de rufinamida em recém-nascidos ou em bebés e crianças com menos de 1 ano de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.2).

### Modo de administração

A rufinamida destina-se a ser utilizada pela via oral.

A suspensão deve ser tomada duas vezes por dia, de manhã e à noite, em duas doses igualmente divididas.

Inovelon deve ser administrado com alimentos (ver secção 5.2).

A suspensão oral deve ser agitada vigorosamente antes de cada administração. Ver secção 6.6 para mais informações.

A dose prescrita de Inovelon suspensão oral pode ser administrada através de um tubo de alimentação entérica. Siga as instruções do fabricante do tubo de alimentação para administrar o medicamento. Para assegurar um doseamento correto, após a administração da suspensão oral, o tubo de alimentação entérica deve ser irrigado pelo menos uma vez com 1 ml de água.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a derivados triazólicos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Estado de mal epilético

Foram observados casos de estado de mal epilético durante o tratamento com rufinamida nos estudos de desenvolvimento clínico, que no entanto não foram observados com placebo. Estes acontecimentos levaram à suspensão da rufinamida em 20% dos casos. Casos os doentes venham a desenvolver novos

tipos de convulsões e/ou apresentarem um aumento na frequência de ocorrência de estado de mal epilético que é diferente da condição inicial do doente, então a razão benefício/risco da terapêutica deve ser reavaliada.

### Suspensão da rufinamida

A rufinamida deve ser retirada gradualmente para reduzir a possibilidade de ocorrência de crises epiléticas por suspensão do tratamento. Em estudos clínicos, efetuou-se a descontinuação de rufinamida reduzindo a dose em aproximadamente 25%, em intervalos de dois dias. Não existem dados suficientes sobre a suspensão de medicamentos antiepiléticos concomitantes, após se ter obtido o controle das convulsões com a adição de rufinamida.

### Reações do Sistema Nervoso Central

O tratamento com rufinamida foi associado a tonturas, sonolência, ataxia e perturbações da marcha, suscetíveis de aumentar a ocorrência de quedas acidentais nesta população (ver secção 4.8). Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem tomar precauções até estarem familiarizados com os efeitos potenciais deste medicamento.

### Reações de hipersensibilidade

Ocorreram casos graves de síndrome de hipersensibilidade a medicamentos antiepiléticos incluindo DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e síndrome Stevens-Johnson associados à terapêutica com rufinamida. Os sinais e sintomas desta disfunção foram diversos; contudo, os doentes apresentaram tipicamente, embora não exclusivamente, febre e exantema cutâneo associados ao envolvimento de um outro sistema de órgãos. Outras manifestações associadas incluíram linfadenopatia, resultados anormais nos testes da função hepática e hematuria. Como a expressão desta perturbação é variável, podem ocorrer sinais e sintomas de outros sistemas de órgãos para além dos que aqui estão mencionados. O síndrome de hipersensibilidade a fármacos antiepiléticos (FAE) ocorreu numa associação temporal próxima do início da terapêutica com rufinamida e na população pediátrica. Caso se suspeite desta reação, a rufinamida deve ser interrompida e deve iniciar-se um tratamento alternativo. Todos os doentes que desenvolvam uma erupção cutânea enquanto estiverem a tomar rufinamida, devem ser cuidadosamente monitorizados de perto.

### Encurtamento do intervalo QT

Num estudo exaustivo sobre o intervalo QT, a rufinamida produziu uma diminuição do intervalo QTc numa relação proporcional à sua concentração. Embora não se conheça o mecanismo subjacente a este efeito, bem como a relevância da segurança desta observação, os médicos devem basear-se no seu critério clínico quando decidem sobre a prescrição de rufinamida a doentes em risco de sofrer de um encurtamento adicional do seu intervalo QTc (por exemplo, síndrome de QT curto congénito ou doentes com antecedentes familiares desta síndrome).

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas durante o tratamento com Inovelon. Os médicos devem tentar certificar-se de que é utilizada uma contraceção apropriada e devem basear-se no seu critério clínico para avaliar se os contraceptivos orais, ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais, são adequados com base na situação clínica individual das doentes (ver secções 4.5 e 4.6).

### Para-hidroxibenzoatos

Inovelon suspensão oral contém para-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

## Sorbitol

Inovelon suspensão oral também contém sorbitol, por conseguinte, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

## Ideação suicida

Foram notificados ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados, controlados com placebo de medicamentos antiepiléticos também demonstrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco acrescido com Inovelon.

Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamentos suicidas e o tratamento apropriado deve ser considerado. Os doentes (e os prestadores de cuidados dos doentes) devem ser aconselhados a consultar um médico se surgirem sinais de ideação ou comportamento suicidas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Potencial para a rufinamida ser afetada por outros medicamentos

#### *Outros medicamentos antiepiléticos*

As concentrações de rufinamida não são sujeitas a alterações clinicamente relevantes durante a administração concomitante de medicamentos antiepiléticos conhecidos pela sua indução enzimática.

Podem ocorrer aumentos significativos das concentrações plasmáticas de rufinamida quando é iniciada a administração de valproato em doentes sob tratamento com Inovelon. Consequentemente, deve considerar-se a diminuição da dose de Inovelon em doentes que iniciam a terapêutica com valproato (ver secção 4.2).

A adição ou interrupção destes medicamentos ou o ajuste da sua dose durante a terapêutica com rufinamida pode requerer um ajuste na posologia da rufinamida (ver secção 4.2).

Não foram observadas alterações significativas na concentração de rufinamida após coadministração com lamotrigina, topiramato ou benzodiazepinas.

### Potencial para a rufinamida afetar outros medicamentos

#### *Outros medicamentos antiepiléticos*

As interações farmacocinéticas entre a rufinamida e outros medicamentos antiepiléticos foram avaliadas em doentes com epilepsia utilizando modelos farmacocinéticos populacionais. A rufinamida não aparenta ter qualquer efeito clinicamente relevante nas concentrações no estado estacionário da carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína ou valproato.

#### *Contraceptivos orais*

A coadministração de 800 mg de rufinamida duas vezes por dia e de um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 µg e noretindrona 1 mg) durante 14 dias, resultou numa diminuição média da AUC<sub>0-24</sub> do etinilestradiol de 22% e da AUC<sub>0-24</sub> da noretindrona de 14%. Não foram realizados estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. As mulheres com potencial para engravidar que estão a utilizar contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adicional que seja seguro e eficaz (ver secções 4.4 e 4.6)

#### *Enzimas do citocromo P450*

A rufinamida é metabolizada por hidrólise, não sendo metabolizada em grau apreciável pelas enzimas do citocromo P450. Além disso, a rufinamida não inibe a atividade das enzimas do citocromo P450 (ver secção 5.2). Deste modo, não é provável que ocorram interações clinicamente significativas

da rufinamida mediadas pela inibição do sistema do citocromo P450. Demonstrou-se que a rufinamida induz a enzima CYP3A4 do citocromo P450 podendo, desta forma, reduzir as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por esta enzima. O efeito foi modesto a moderado. A atividade média da CYP3A4, avaliada pela depuração do triazolam, aumentou 55% após 11 dias de tratamento com 400 mg de rufinamida duas vezes por dia. A exposição do triazolam foi reduzida em 36%. Doses mais elevadas de rufinamida podem resultar numa indução mais acentuada. Não é de excluir que a rufinamida possa também diminuir a exposição de substâncias metabolizadas por outras enzimas ou transportados por proteínas transportadoras tais como a glicoproteína P.

Recomenda-se que os doentes tratados com substâncias que são metabolizadas pelo complexo enzimático CYP3A4 sejam cuidadosamente monitorizados durante duas semanas no início ou após o fim do tratamento com rufinamida, ou após qualquer alteração significativa da dose. Pode ser necessário considerar um ajuste da dose do medicamento concomitantemente administrado. Estas recomendações devem também ser consideradas quando a rufinamida é utilizada concomitantemente com substâncias com uma janela terapêutica estreita como a varfarina e a digoxina.

Um estudo específico de interação em indivíduos saudáveis não revelou qualquer influência da rufinamida numa dose de 400 mg duas vezes por dia na farmacocinética da olanzapina, um substrato da CYP1A2.

Não estão disponíveis dados relativos à interação da rufinamida com o álcool.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

*Risco relacionado com a epilepsia e com a medicação antiepilética em geral:*

Demonstrou-se que, na descendência de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes superior, em comparação com a taxa de aproximadamente 3% observada na população geral. Na população tratada, observou-se um aumento de malformações com a politerapia; contudo, a extensão da responsabilidade do tratamento e/ou da doença não foi ainda esclarecida.

Além disso, a terapêutica antiepilética eficaz não deve ser interrompida abruptamente, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial tanto para a mãe como para o feto. O tratamento com FAE durante a gravidez deve ser cuidadosamente discutido com o médico assistente.

*Risco relacionado com a rufinamida:*

Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos teratogénicos, mas observou-se fetotoxicidade na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

No que respeita a rufinamida, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Tendo em conta estes dados, a rufinamida não deverá ser utilizada durante a gravidez, nem em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar medidas contraceptivas, a menos que tal seja claramente necessário.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas durante o tratamento com rufinamida. Os médicos devem tentar certificar-se de que é utilizada uma contraceção apropriada e devem utilizar o seu juízo clínico para avaliar se os contraceptivos orais, ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais, são adequados com base na situação clínica individual de cada doente (ver secções 4.4 e 4.5).

No caso de mulheres em tratamento com rufinamida planearem engravidar, a utilização continuada deste medicamento deve ser cuidadosamente ponderada. Durante a gravidez, a interrupção de um antiepilético eficaz pode ser prejudicial, tanto para a mãe como para o feto, se resultar em agravamento da doença.

## Amamentação

Não se sabe se a rufinamida é excretada no leite humano. Devido aos potenciais efeitos prejudiciais para o lactente, a amamentação deve ser evitada durante o tratamento materno com rufinamida.

## Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos na fertilidade após o tratamento com rufinamida.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O Inovelon pode causar tonturas, sonolência e visão turva. Dependendo da sensibilidade individual, a rufinamida pode ter uma influência menor a maior sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Os doentes têm de ser aconselhados a tomarem precauções durante a execução de atividades que exijam um elevado grau de alerta como, por exemplo, conduzir ou operar maquinaria.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O programa de desenvolvimento clínico incluiu mais de 1.900 doentes, com diferentes tipos de epilepsia, expostos à rufinamida. As reações adversas notificadas com maior frequência foram, no global, cefaleias, tonturas, fadiga e sonolência. As reações adversas mais frequentes observadas com uma incidência mais elevada do que o placebo em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut, foram sonolência e vômitos. As reações adversas foram geralmente ligeiras a moderadas em termos de gravidade. A taxa de interrupção em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut devido a reações adversas foi de 8,2% nos doentes a receber rufinamida e de 0% nos doentes a receber placebo. As reações adversas mais frequentes que resultaram na interrupção no grupo de tratamento com rufinamida foram exantema cutâneo e vômitos.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com uma incidência superior ao placebo, durante os estudos com dupla ocultação da síndrome de Lennox-Gastaut ou na população global exposta à rufinamida, encontram-se listadas na tabela abaixo de acordo com os termos preferidos, por classes de sistemas de órgãos e frequência do MedDRA.

As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

| <b>Classe de sistemas de órgãos</b>  | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b>  | <b>Pouco frequentes</b> | <b>Raros</b> |
|--------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--------------|
| Infeções e infestações               |                         | Pneumonia<br>Gripe<br>Nasofaringite<br>Otite<br>Sinusite<br>Rinite |                         |              |
| Doenças do sistema imunitário        |                         |  | Hipersensibilidade*     |              |
| Doenças do metabolismo e da nutrição |                         | Anorexia<br>Disfunção alimentar<br>Diminuição do apetite           |                         |              |

| <b>Classe de sistemas de órgãos</b>                              | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>       | <b>Raros</b> |
|--|-------------------------|---|-------------------------------|--------------|
| Perturbações do foro psiquiátrico                                |                         | Ansiedade<br>Insónia  |                               |              |
| Doenças do sistema nervoso                                       | Sonolência*             | Estado de mal epilético*  |                               |              |
|  | Cefaleias               | Convulsões  |                               |              |
|  | Tonturas*               | Problemas de coordenação*<br>Nistagmo<br>Hiperatividade psicomotora<br>Tremores |                               |              |
| Afeções oculares   |                         | Diplopia<br>Visão turva   |                               |              |
| Afeções do ouvido e do labirinto                                 |                         | Vertigens   |                               |              |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                 |                         | Epistaxe  |                               |              |
| Doenças gastrointestinais  | Náuseas<br>Vómitos      | Dor abdominal superior<br><br>Obstipação<br>Dispepsia<br>Diarreia               |                               |              |
| Afeções hepatobiliares   |                         |   | Aumento das enzimas hepáticas |              |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                       |                         | Exantema cutâneo*   |                               |              |
|  |                         | Acne  |                               |              |
| Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos |                         | Dores nas costas  |                               |              |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama                            |                         | Oligomenorreia  |                               |              |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração       | Fadiga                  | Perturbação da marcha*  |                               |              |
| Exames complementares de diagnóstico                             |                         | Diminuição de peso  |                               |              |
| Complicações de intervenções com lesões e intoxicações           |                         | Lesões na cabeça<br>Contusão  |                               |              |

\*Nota remissiva à secção 4.4.

Informação adicional sobre populações especiais

#### População pediátrica (entre 1 ano a menos de 4 anos de idade)

Num estudo multicêntrico, aberto que comparou a adição de rufinamida a qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade e com -SLG não adequadamente controlada, 25 doentes, dos quais 10 indivíduos tinham entre 1 a 2 anos de idade, foram expostos à rufinamida como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas. Os TEAEs (acontecimentos adversos emergentes com o tratamento) mais frequentemente notificados no grupo de tratamento da rufinamida (que ocorreram em  $\geq 10\%$  dos indivíduos) foram infeção das vias respiratórias superiores e vômitos (28,0% cada), pneumonia e sonolência (20,0% cada), sinusite, otite média, diarreia, tosse e pirexia (16,0% cada), e bronquite, obstipação, congestão nasal, erupção cutânea, irritabilidade e perda de apetite (12,0% cada). A frequência, tipo e gravidade destas reações adversas foi semelhante à que se observou em crianças com 4 anos de idade ou mais, em adolescentes e em adultos. A caracterização etária em doentes com menos de 4 anos de idade não foi identificada na base de dados de segurança limitada devido ao pequeno número de doentes no estudo.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Após uma sobredosagem aguda, o estômago pode ser esvaziado por lavagem gástrica ou por indução de emese. Não existe qualquer antídoto específico para a rufinamida. O tratamento deve ser de suporte e pode incluir hemodiálise (ver secção 5.2).

A administração de doses múltiplas de 7.200 mg/dia não foi associada a quaisquer sinais ou sintomas importantes.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, derivados da carboxamida; código ATC: N03AF03.

#### Mecanismo de ação

A rufinamida modula a atividade dos canais de sódio, prolongando o seu estado inativo. A rufinamida demonstrou ser ativa numa variedade de modelos animais de epilepsia.

#### Experiência clínica

Inovelon (comprimidos de rufinamida) foi administrado num estudo com dupla ocultação, controlado por placebo, em doses até 45 mg/kg/dia durante 84 dias, a 139 doentes com crises convulsivas inadequadamente controladas, associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (incluindo crises de ausência atípicas e "drop attacks"). Doentes do sexo masculino e feminino (entre os 4 e os 30 anos de idade) eram elegíveis se tivessem antecedentes de múltiplos tipos de crises, que teriam de incluir crises de ausência atípicas e crises atónicas (i.e., crises tónico-atónicas ou astásicas); estivessem a ser tratados com doses fixas de 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes; um mínimo de 90 crises no mês anterior ao período de 28 dias do início do estudo; um EEG no período de 6 meses antes da entrada para o estudo que demonstrasse haver um padrão de complexos lentos de ponta-onda (2,5 Hz); um peso de pelo menos 18 kg; e um estudo por TAC ou RM que confirmasse a ausência de uma lesão



progressiva. Todas as crises foram classificadas de acordo com a *International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures* (Classificação Revista de Crises da Liga Internacional contra a Epilepsia). Dado ser difícil para os prestadores de cuidados distinguir com precisão entre crises tónicas e atónicas, o painel internacional de peritos neurologistas pediátricos concordou em agrupar estes tipos de crises e designá-las crises tónico-atónicas ou “*drop attacks*” (crise astásicas). Como tal, as crises astásicas foram utilizadas como um dos parâmetros de avaliação primária. Observou-se uma melhoria significativa em todas as 3 variáveis principais: alteração percentual na frequência total de crises epiléticas por cada 28 dias durante a fase de manutenção relativamente ao valor basal (-35,8% com Inovelon *versus* -1,6% com placebo,  $p=0,0006$ ), o número de crises epiléticas tónico-atónicas (-42,9% com Inovelon *versus* 2,2% com placebo,  $p=0,0002$ ) e a classificação da gravidade das crises com base na Avaliação Global realizada pelos pais/tutores no final da fase com dupla ocultação (grande ou muito grande melhoria em 32,2% com Inovelon *versus* 14,5% no braço do placebo,  $p=0,0041$ ).

Adicionalmente, o Inovelon (rufinamida suspensão oral) foi administrado num estudo multicêntrico, aberto, que comparou a adição de rufinamida à adição de qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade e com SLG não adequadamente controlada. Neste estudo, 25 doentes foram expostos à rufinamida como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas. Um total de 12 doentes receberam qualquer outro FAE ao critério do investigador no braço de controlo. O estudo foi concebido principalmente em termos de segurança e não lhe foi conferido o poder adequado para demonstrar uma diferença em relação às variáveis de eficácia das crises. O perfil de acontecimentos adversos foi semelhante ao perfil que foi observado em crianças com 4 anos de idade, adolescentes e adultos. Para além disso, o estudo investigou que o desenvolvimento cognitivo, comportamento e desenvolvimento linguístico dos indivíduos tratados com rufinamida era comparável ao dos indivíduos a receberem qualquer outro FAE. A alteração da média dos mínimos quadrados na pontuação dos *Child Behaviour Checklist (CBCL) Total Problems* (problemas totais da lista de verificação do comportamento da criança) após 2 anos de tratamento foi de 53,75 para o grupo de outro FAE qualquer e de 56,35 para o grupo da rufinamida (a diferença média dos mínimos quadrados [IC 95%] +2,60 [-10,5;15,7];  $p=0,6928$ ), e a diferença entre tratamentos foi de -2,776 (IC 95%: -13,3; 7,8,  $p=0,5939$ ).

A modelação farmacocinética/farmacodinâmica populacional demonstrou que a redução na frequência do total de crises convulsivas e de crises tipo tónico-atónicas, a melhoria da avaliação global da gravidade das crises e o aumento da probabilidade de redução na frequência das crises eram dependentes das concentrações de rufinamida.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Os níveis plasmáticos máximos são alcançados aproximadamente 6 horas após a administração. A concentração máxima ( $C_{max}$ ) e a AUC plasmática da rufinamida aumentam abaixo da proporcionalidade com as doses em indivíduos saudáveis e em doentes, tanto em jejum como em estado pós-prandial, provavelmente devido a um comportamento da absorção limitado pela dose. Após doses únicas, os alimentos aumentam a biodisponibilidade (AUC) da rufinamida em aproximadamente 34% e a concentração plasmática máxima em 56%.

Demonstrou-se que Inovelon suspensão oral e Inovelon comprimidos revestidos por película são bioequivalentes.

### Distribuição

Em estudos *in vitro*, apenas uma pequena fração da rufinamida (34%) encontrava-se ligada a proteínas séricas humanas, com a albumina a representar aproximadamente 80% desta ligação. Esta observação indica que existe um risco mínimo de interações medicamentosas por deslocamento dos locais de

ligação durante a administração concomitante de outras substâncias. A rufinamida encontrava-se uniformemente distribuída entre os eritrócitos e o plasma.

### Biotransformação

A rufinamida é quase exclusivamente eliminada através do metabolismo. A principal via de metabolismo é a hidrólise do grupo carboxilamida no derivado ácido, farmacologicamente inativo, CGP 47292. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 é muito secundário. A formação de pequenas quantidades de conjugados de glutatona não pode ser completamente excluída.

A rufinamida demonstrou ter pouca ou nenhuma capacidade significativa *in vitro* para agir como um inibidor competitivo ou com base noutro mecanismo das seguintes enzimas humanas do P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

### Eliminação

A semivida de eliminação plasmática é aproximadamente de 6-10 horas em indivíduos saudáveis e em doentes com epilepsia. Quando administrada duas vezes por dia em intervalos de 12 horas, a rufinamida acumula-se na extensão prevista pela sua semivida terminal, indicando que a farmacocinética da rufinamida é independente do tempo (i.e., não existe qualquer autoindução do metabolismo).

Num estudo com radiomarcador em três voluntários saudáveis, o composto original (rufinamida) foi o componente radioativo principal no plasma, representando cerca de 80% da radioatividade total, constituindo o metabolito CGP 47292 apenas cerca de 15%. A excreção renal constituiu a via predominante de eliminação de material relacionado com a substância ativa, correspondendo a 84,7% da dose.

### Linearidade/não linearidade

A biodisponibilidade da rufinamida é dependente da dose. À medida que a dose aumenta a biodisponibilidade diminui.

### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

#### *Sexo*

Foi utilizada a modelação farmacocinética populacional para avaliar a influência do sexo na farmacocinética da rufinamida. Estas avaliações indicam que o sexo não afeta a farmacocinética da rufinamida numa extensão clinicamente relevante.

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética de uma dose única de 400 mg de rufinamida não se encontrava alterada em indivíduos com insuficiência renal crónica e grave em comparação com voluntários saudáveis. No entanto, os níveis plasmáticos foram reduzidos em aproximadamente 30% quando os doentes foram submetidos a hemodiálise após a administração de rufinamida, sugerindo que este pode ser um procedimento útil em caso de sobredosagem (ver secções 4.2 e 4.9).

#### *Compromisso hepático*

Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com compromisso hepático e, deste modo, o Inovelon não deve ser administrado a doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

#### *Idosos*

Um estudo farmacocinético em voluntários saudáveis idosos não apresentou quaisquer diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos em comparação com os adultos mais jovens.

### *Crianças (1-12 anos)*

As crianças apresentam geralmente uma depuração mais baixa da rufinamida do que os adultos, estando esta diferença relacionada com a superfície corporal: a depuração da rufinamida aumenta com o peso corporal.

Uma análise recente da farmacocinética da população com rufinamida, utilizando os dados agrupados de 139 indivíduos (115 doentes com SLG e 24 indivíduos saudáveis), incluindo 83 doentes pediátricos com SLG (10 doentes com 1 a < 2 anos de idade, 14 doentes com 2 a < 4 anos de idade, 14 doentes com 4 a < 8 anos de idade, 21 doentes com 8 a < 12 anos de idade e 24 doentes com 12 a < 18 anos de idade), indicou que quando rufinamida é doseada de acordo com um regime de mg/kg/dia em indivíduos com SLG com 1 a < 4 anos de idade, é obtida uma exposição comparável à alcançada nos doentes com SLG com  $\geq 4$  anos de idade, ou seja, o grupo em que a eficácia foi demonstrada.

Não foram conduzidos quaisquer estudos em recém-nascidos ou em lactentes e crianças com menos de 1 ano de idade.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos convencionais de segurança farmacológica não revelaram qualquer perigo especial para doses clinicamente relevantes.

A toxicidade observada em cães em níveis semelhantes à exposição humana para a dose máxima recomendada correspondeu a: em alterações hepáticas, incluindo trombos biliares, colestase e elevações das enzimas hepáticas consideradas como estando relacionadas com uma secreção biliar aumentada nesta espécie. Não foi identificada qualquer evidência de um risco associado nos estudos de toxicidade de doses repetidas no rato e no macaco.

Em estudos de toxicidade reprodutora e do desenvolvimento, observaram-se reduções no crescimento fetal e na sobrevivência e alguns nados-mortos secundários à toxicidade materna. Contudo, não se observaram quaisquer efeitos morfológicos ou funcionais, incluindo da aprendizagem ou memória, na descendência. A rufinamida não demonstrou ser teratogénica em ratinhos, ratos ou coelhos.

O perfil de toxicidade da rufinamida em animais juvenis foi semelhante ao que foi observado em animais adultos. Observou-se uma diminuição no ganho de peso corporal em ratos e cães, tanto juvenis como adultos. Observou-se toxicidade hepática ligeira, tanto em animais juvenis como adultos, com níveis de exposição inferiores ou semelhantes aos que foram atingidos em doentes. Foi demonstrada a reversibilidade de todos os achados após a cessação do tratamento.

A rufinamida não demonstrou ser genotóxica e não apresentou qualquer potencial carcinogénico. Um efeito adverso não observado em estudos clínicos mas detetado em animais para níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com uma possível relevância para o uso humano, foi a mielofibrose da medula óssea no estudo de carcinogenicidade no ratinho. Neoplasias ósseas benignas (osteomas) e hiperostose observadas em ratinhos foram consideradas como um resultado da ativação de um vírus específico da espécie ratinho pelos iões fluoreto libertados durante o metabolismo oxidativo da rufinamida.

No que respeita ao potencial imunotóxico, foram observados casos de redução e involução tímica em cães num estudo de 13 semanas com uma resposta significativa para a dose elevada nos machos. No estudo de 13 semanas, foram notificadas, com uma incidência baixa, alterações da medula óssea e linfóides nas fêmeas com a dose elevada. Em ratos, observaram-se casos de diminuição da hematopoiese da medula óssea e atrofia tímica apenas no estudo de carcinogenicidade.

### Avaliação do Risco Ambiental (ARA):

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que a rufinamida é muito persistente no meio ambiente (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina (E460)

Carmelose sódica (E466)

Hidroxietilcelulose

Ácido cítrico anidro (E330)

Emulsão de simeticone a 30%, contendo ácido benzoico, ciclo-tetrasiloxano, dimeticone, estearato de glicol e di-estearato de glicerilo, metilcelulose, estearato de PEG-40 (estearato de polietilenoglicol), polissorbato 65, sílica-gel, ácido sórbico, ácido sulfúrico e água.

Poloxâmero 188

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)

Propilenoglicol (E1520)

Sorbato de potássio (E202)

Sorbitol (E420), líquido (não cristalizante)

Aroma de laranja

Água

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

Após a primeira abertura: 90 dias.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de poli(tereftalato de etileno) orientado (o-PET) com um fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças; cada frasco contém 460 ml de suspensão numa embalagem exterior de cartão.

Cada embalagem exterior contém um frasco, duas seringas para administração oral, com calibração idêntica e um adaptador do frasco de premir (*press-in bottle adapter* - PIBA). As seringas para administração oral são graduadas em incrementos de 0,5 ml.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Preparação: O adaptador de premir (PIBA) que é fornecido na embalagem exterior do medicamento deve ser introduzido com firmeza no gargalo do frasco antes da utilização, e deve permanecer colocado durante a utilização do frasco. A seringa doseadora deve ser introduzida no PIBA e a dose extraída do frasco invertido. A cápsula de fecho deve ser colocada após cada utilização. A cápsula de fecho adapta-se perfeitamente quando o PIBA está colocado.

Tubo nasogástrico (NG): Tubo em policloreto de vinil (PVC) com dimensões não superiores a 40 cm de comprimento e 5 Fr de diâmetro. Para assegurar um doseamento correto, após a administração da suspensão oral, o tubo de alimentação entérica deve ser irrigado pelo menos uma vez com 1 ml de água.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Este medicamento pode constituir um risco potencial para o meio ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais (ver secção 5.3).

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/378/017

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2007  
Data da primeira renovação: 09 de janeiro de 2012

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

## **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 100 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de rufinamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**10**

10 comprimidos revestidos por película

**30**

30 comprimidos revestidos por película

**50**

50 comprimidos revestidos por película

**60**

60 comprimidos revestidos por película

**100**

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/378/001-005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Inovelon 100 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 100 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 200 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 200 mg de rufinamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**10**

10 comprimidos revestidos por película

**30**

30 comprimidos revestidos por película

**50**

50 comprimidos revestidos por película

**60**

60 comprimidos revestidos por película

**100**

100 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/378/006-010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Inovelon 200 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 200 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR EM CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 400 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 400 mg de rufinamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**10**

10 comprimidos revestidos por película

**30**

30 comprimidos revestidos por película

**50**

50 comprimidos revestidos por película

**60**

60 comprimidos revestidos por película

**100**

100 comprimidos revestidos por película

**200**

200 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/378/011-016

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Inovelon 400 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 400 mg comprimidos revestidos por película  
Rufinamida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Eisai

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inovelon 40 mg/ml suspensão oral  
Rufinamida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 ml de Inovelon suspensão oral contém 40 mg de rufinamida.  
1 frasco contém 18.400 mg de rufinamida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218)  
para-hidroxibenzoato de propilo E216  
sorbitol (E420)

Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral 460 ml.  
Cada embalagem exterior contém 1 frasco, 2 seringas e 1 adaptador de pressão para o frasco.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Agitar bem antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL  
Após a primeira abertura: utilizar dentro de 90 dias.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/378/017

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Inovelon 100 mg comprimidos revestidos por película**  
**Inovelon 200 mg comprimidos revestidos por película**  
**Inovelon 400 mg comprimidos revestidos por película**  
Rufinamida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **Neste folheto:**

1. O que é Inovelon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Inovelon.
3. Como tomar Inovelon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Inovelon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Inovelon e para que é utilizado**

Inovelon contém um medicamento chamado rufinamida. Pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos que são utilizados para tratar a epilepsia (uma situação na qual uma pessoa tem crises convulsivas ou convulsões).

Inovelon é utilizado com outros medicamentos para tratar crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade. O síndrome de Lennox-Gastaut é o nome dado a um grupo de epilepsias graves nas quais pode ter crises convulsivas repetidas de vários tipos.

Inovelon foi receitado para si pelo seu médico para diminuir o número de crises ou convulsões.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Inovelon**

#### **Não tome Inovelon:**

- se tem alergia à rufinamida ou aos derivados triazólicos ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- tem o síndrome congénito de QT curto ou antecedentes familiares deste tipo de síndrome (perturbação elétrica do coração), já que este pode agravar ao tomar rufinamida.
- sofrer de problemas hepáticos (do fígado), uma vez que existe informação limitada relativamente à utilização de rufinamida neste grupo, assim a dose do seu medicamento pode ter de ser aumentada de forma mais lenta. Se a sua doença hepática for grave, o médico pode decidir que Inovelon não é recomendado para si.

- Ihe aparecer uma erupção cutânea (na pele) ou febre. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica. Consulte imediatamente o médico pois, muito ocasionalmente, esta situação pode tornar-se grave.
- experimentar um aumento no número, gravidade ou duração das suas crises; deve contactar imediatamente o médico se isto acontecer.
- sentir dificuldade em andar, movimentos anormais, tonturas ou sonolência; informe o médico se acontecer qualquer uma destas situações.
- se tomar este medicamento e tiver, em qualquer momento, pensamentos de automutilação ou de se matar, **contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se a um hospital** (ver secção 4).

Consulte o médico, mesmo se estes acontecimentos tiverem ocorrido em qualquer altura no passado.

### **Crianças**

Inovelon não deve ser administrado a crianças com menos de 1 ano de idade porque não há suficiente informação sobre a sua utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Inovelon**

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Se estiver a tomar os seguintes medicamentos: fenobarbital, fosfenitoína, fenitoína ou primidona, pode ter de ser cuidadosamente monitorizado durante duas semanas no início ou no fim do tratamento com rufinamida ou após qualquer alteração marcada da dose. Pode ser necessário proceder-se a uma alteração da dose dos outros medicamentos já que poderão tornar-se ligeiramente menos eficazes quando administrados com a rufinamida.

### Medicamentos antiepiléticos e Inovelon

Caso o médico lhe receite ou recomende um tratamento adicional para a epilepsia (por ex. valproato) tem de informá-lo que está a tomar Inovelon pois a dose pode precisar de ser ajustada.

Os adultos e crianças que estejam a tomar valproato ao mesmo tempo que a rufinamida terão níveis elevados de rufinamida no sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar valproato, uma vez que o seu médico poderá achar necessário reduzir a sua dose de Inovelon.

Informe o médico se estiver a tomar contraceptivos orais/hormonais, p. ex., “a pílula”. Inovelon pode fazer com que a pílula não seja eficaz em evitar a gravidez. Portanto, recomenda-se que utilize um método contraceptivo seguro e eficaz, adicional, (tais como um método de barreira, p. ex., preservativos) enquanto estiver a tomar Inovelon.

Informe o médico se estiver a tomar um fluidificante do sangue (que torna o sangue mais líquido) – varfarina. O médico pode necessitar de ajustar a dose.

Informe o médico se estiver a tomar digoxina (um medicamento utilizado para tratar doenças do coração). O médico pode necessitar de ajustar a dose.

### **Inovelon com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 – "Como utilizar Inovelon" para aconselhamento sobre como tomar inovelon com alimentos e bebidas.



## **Gravidez, aleitamento e fertilidade**

Se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida ou estiver a planejar ficar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Inovelon. Só deve tomar Inovelon durante sua gravidez se o médico assim o indicar.

É aconselhada a não amamentar enquanto estiver a tomar Inovelon, já que não se sabe se rufinamida estará presente no leite materno.

Se for uma mulher em idade fértil, tem de utilizar medidas contraceptivas enquanto estiver a tomar Inovelon.

Consulte o médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento ao mesmo tempo que o Inovelon.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Inovelon pode fazer com que se sinta tonto, sonolento e pode afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

## **Inovelon contém lactose**

Inovelon contém lactose. Se foi informado pelo médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Inovelon**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Pode demorar algum tempo até determinar a melhor dose de Inovelon para si. O seu médico irá calcular a dose dependendo da sua idade, do seu peso e de estar, ou não, a tomar Inovelon com um outro medicamento chamado valproato.

### Crianças entre 1 e 4 anos de idade

A dose inicial recomendada é de 10 mg por dia por cada quilograma de peso corporal. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e a outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e poderá ser aumentada em 10 mg por cada quilograma de peso corporal, a cada três dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 45 mg por dia por cada quilograma de peso corporal. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 30 mg por dia por cada quilograma de peso corporal.

### Crianças com 4 anos ou mais de idade com menos de 30 kg de peso

A dose inicial recomendada é de 200 mg por dia. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e pode ser aumentada em 200 mg a cada três dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 1.000 mg por dia. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 600 mg por dia.

### Adultos, adolescentes e crianças com 30 kg de peso ou mais

A dose inicial recomendada é de 400 mg por dia. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e pode ser aumentada em 400 mg a cada dois dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 3.200 mg, dependendo do peso corporal. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 2.200 mg por dia, dependendo do peso corporal.

Alguns doentes podem responder a doses mais baixas e o seu médico pode ajustar a dose dependendo da maneira como responde ao tratamento.

Se tiver efeitos secundários o seu médico pode aumentar a dose mais lentamente.

Os comprimidos de Inovelon devem ser tomados duas vezes por dia, de manhã e à noite, com água. Inovelon deve ser tomado com alimentos. Caso tenha dificuldades em engolir, pode esmagar os comprimidos. Misture depois o pó com cerca de meio copo de água (100 ml) e beba imediatamente. Também poderá partir os comprimidos em duas metades iguais e engolir com água.

Não reduza a dose nem deixe de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

#### **Se tomar mais Inovelon do que deveria**

Se tomar mais Inovelon do que deveria, informe o médico ou farmacêutico imediatamente, ou contacte a urgência hospitalar mais próxima, levando consigo o medicamento.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Inovelon**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, continue a tomar o medicamento como habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso se tenha esquecido de tomar mais de uma dose, aconselhe-se com o médico.

#### **Se parar de tomar Inovelon**

Caso o médico lhe aconselhar a parar o tratamento, siga as suas instruções relativamente à redução gradual de Inovelon por forma a baixar o risco de um aumento das crises.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, Inovelon pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves:

Erupção da pele e/ou febre. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica. Se estes ocorrerem informe imediatamente o seu médico ou dirija-se a um hospital.

Alteração do tipo de crises convulsivas que tem/crisis convulsivas mais prolongadas (chamadas estado de mal epilético), mais frequentes. Informe imediatamente o seu médico.

Um pequeno número de pessoas que está a ser tratada com antiepiléticos como Inovelon teve pensamentos de autolesão ou de se matarem. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos contacte imediatamente o seu médico (ver secção 2).

Pode ter os seguintes efeitos secundários com este medicamento. Informe o médico caso apresente algum dos seguintes:

Efeitos secundários muito frequentes (mais de 1 em cada 10 doentes) de Inovelon são:

Tonturas, dores de cabeça, náuseas, vômitos, sonolência, cansaço.

Efeitos secundários frequentes (mais de 1 em cada 100 doentes) de Inovelon são:

Problemas relacionados com o sistema nervoso incluindo: dificuldade em caminhar, movimento anormal, convulsões/crises, movimentos oculares anormais, visão turva, tremores.

Problemas relacionados com o sistema digestivo incluindo: dor de estômago, obstipação, indigestão, fezes moles (diarreia), perda ou alteração do apetite, perda de peso.

Infeções: infecção do ouvido, gripe, congestão nasal, infeção respiratória.

Adicionalmente, os doentes experimentaram também: ansiedade, insónia, hemorragias nasais, acne, erupção cutânea, dores nas costas, períodos pouco frequentes, nódos negros, lesões na cabeça (em consequência de lesão acidental durante uma crise convulsiva).

Efeitos secundários pouco frequentes (entre 1 em 100 e 1 em 1.000 doentes) de Inovelon são:

Reações alérgicas e um aumento dos marcadores da função hepática (aumento das enzimas hepáticas).

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Inovelon**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no *blister* e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize este medicamento se verificar uma alteração no aspeto deste medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Inovelon

- A substância ativa é a rufinamida.

Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 100mg de rufinamida.

Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém 200 mg de rufinamida.

Cada comprimido revestido por película de 400 mg contém 400 mg de rufinamida.

- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, amido de milho, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e sílica coloidal anidra. A película de revestimento consiste em hipromelose, macrogols (8000), dióxido de titânio (E171), talco e óxido de ferro vermelho (E172).

### Qual o aspeto de Inovelon e conteúdo da embalagem

- Inovelon 100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais, de cor rosa, ligeiramente convexos, marcados em ambos os lados, com a gravação 'C261' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro.  
Estão disponíveis em embalagens de 10, 30, 50, 60 e 100 comprimidos revestidos por película.

- Inovelon 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais, de cor rosa, ligeiramente convexos, marcados em ambos os lados, com a gravação 'C262' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro.  
Estão disponíveis em embalagens de 10, 30, 50, 60 e 100 comprimidos revestidos por película.

- Inovelon 400 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais, de cor rosa, ligeiramente convexos, marcados em ambos os lados, com a gravação 'C263' num dos lados e sem qualquer inscrição no outro.

Estão disponíveis em embalagens de 10, 30, 50, 60, 100 e 200 comprimidos revestidos por película.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Alemanha

E-mail: medinfo\_de@eisai.net

Fabricante:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Lietuva**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vokietija)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Κύπρος**

Argiani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

**Sverige**

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**Latvija**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Inovelon 40 mg/ml suspensão oral** Rufinamida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **Neste folheto:**

1. O que é Inovelon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Inovelon
3. Como tomar Inovelon
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Inovelon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Inovelon e para que é utilizado**

Inovelon contém um medicamento chamado rufinamida. Pertence a um grupo de medicamentos chamados antiepiléticos, que são utilizados para tratar a epilepsia (uma situação na qual uma pessoa tem crises convulsivas ou convulsões).

Inovelon é utilizado com outros medicamentos para tratar crises associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut em adultos, adolescentes e crianças a partir de 1 ano de idade. O síndrome de Lennox-Gastaut é o nome dado a um grupo de epilepsias graves nas quais pode ter crises convulsivas repetidas de vários tipos.

Inovelon foi receitado para si pelo seu médico para diminuir o número de crises ou convulsões.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Inovelon**

##### **Não tome Inovelon:**

- se tem alergia à rufinamida ou aos derivados triazólicos ou a qualquer outro componente de Inovelon (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico se:

- tem o síndrome congénito de QT curto ou antecedentes familiares deste tipo de síndrome (perturbação elétrica do coração), já que este pode agravar ao tomar rufinamida.
- sofre de problemas hepáticos. Existe informação limitada relativamente à utilização de Inovelon neste grupo, portanto a dose do seu medicamento pode necessitar de ser aumentada de forma mais lenta. Se a sua doença do fígado for grave, o médico pode decidir que Inovelon não é recomendado para si.
- lhe aparecer uma erupção cutânea ou febre. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica. Consulte imediatamente um médico pois, muito ocasionalmente, estas situações podem tornar-se graves.

- tiver um aumento do número, gravidade ou duração das suas crises convulsivas deve contactar imediatamente o médico, se isto acontecer.
- sentir dificuldade em andar, movimentos anormais, tonturas ou sonolência informe o médico, se acontecer qualquer uma destas situações.
- se tomar este medicamento e tiver, em qualquer momento, pensamentos de automutilação ou de se matar, **contacte o seu médico imediatamente ou dirija-se a um hospital** (ver secção 4).

Consulte o médico, mesmo se estes acontecimentos tiverem ocorrido em qualquer altura no passado.

### **Crianças**

Inovelon não deve ser administrado a crianças com menos de 1 ano de idade porque não há suficiente informação sobre a sua utilização neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Inovelon**

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Se estiver a tomar os seguintes medicamentos: fenobarbital, fosfenitoína, fenitoína ou primidona, pode ter de ser cuidadosamente monitorizado durante duas semanas no início ou no fim do tratamento com rufinamida ou após qualquer alteração marcada da dose. Pode ser necessário proceder-se a uma alteração da dose dos outros medicamentos já que poderão tornar-se ligeiramente menos eficazes quando administrados com a rufinamida.

#### Medicamentos antiepiléticos e Inovelon

Caso o médico lhe receite ou recomende um tratamento adicional para a epilepsia (por ex. valproato) tem de informá-lo que está a tomar Inovelon pois a dose pode precisar de ser ajustada.

Os adultos e crianças que estejam a tomar doses elevadas de valproato ao mesmo tempo que a rufinamida terão níveis elevados de rufinamida no sangue. Informe o seu médico se estiver a tomar valproato, uma vez que o seu médico poderá achar necessário reduzir a sua dose de Inovelon.

Informe o médico se estiver a tomar contraceptivos orais/hormonais, p. ex., “a pílula”. Inovelon pode fazer com que a pílula não seja eficaz em evitar a gravidez. Portanto, recomenda-se que utilize um método contraceptivo seguro e eficaz, adicional (tais como um método de barreira, p. ex., preservativos), enquanto estiver a tomar Inovelon.

Informe o médico se estiver a tomar um fluidificante do sangue – varfarina. O médico pode necessitar de ajustar a dose.

Informe o médico se estiver a tomar digoxina (um medicamento utilizado para tratar doenças do coração. O médico pode necessitar de ajustar a dose.

### **Inovelon com alimentos e bebidas**

Ver a secção 3 – "Como utilizar Inovelon" para aconselhamento sobre como tomar inovelon com alimentos e bebidas.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se estiver grávida, ou se pensar que pode estar grávida ou estiver a planear engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Inovelon. Só deve tomar Inovelon durante a sua gravidez se o médico assim o indicar.

É aconselhada a não amamentar enquanto estiver a tomar Inovelon, já que não se sabe se rufinamida estará presente no leite materno.



Se for uma mulher em idade fértil, tem de utilizar medidas contraceptivas enquanto estiver a tomar Inovelon.

Consulte o médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento ao mesmo tempo que o Inovelon.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Inovelon pode fazer com que se sinta tonto, sonolento e pode afetar a sua visão, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se isto lhe acontecer, não conduza nem utilize máquinas.

### **Inovelon contém sorbitol**

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

### **Inovelon contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216)**

Estes componentes podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

## **3. Como tomar Inovelon**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Pode demorar algum tempo até determinar a melhor dose de Inovelon para si. O seu médico irá calcular a dose dependendo da sua idade, do seu peso e de estar, ou não, a tomar Inovelon com um outro medicamento chamado valproato.

#### Crianças entre 1 e 4 anos de idade

A dose inicial recomendada é de 10 mg (0,25 ml) por dia por cada quilograma de peso corporal. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e a outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e poderá ser aumentada em 10 mg (0,25 ml) por cada quilograma de peso corporal, a cada três dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 45 mg (1,125 ml) por dia por cada quilograma de peso corporal. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 30 mg (0,75 ml) por dia por cada quilograma de peso corporal.

#### Crianças com 4 anos ou mais de idade com um peso inferior a 30 kg

A dose inicial recomendada é de 200 mg (5 ml) por dia. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e pode ser aumentada em 200 mg (5 ml) a cada três dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 1.000 mg (25 ml) por dia. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 600 mg (15 ml) por dia.

## Adultos, adolescentes e crianças com um peso igual ou superior a 30 kg

A dose inicial recomendada é de 400 mg (10 ml) por dia. É tomada em duas doses iguais, uma metade de manhã e outra metade à noite. A sua dose será calculada pelo seu médico e pode ser aumentada em 400 mg (10 ml) a cada dois dias.

A dose diária máxima dependerá de estar também, ou não, a tomar valproato. A dose diária máxima se não estiver a tomar valproato é de 3.200 mg (80 ml), dependendo do peso corporal. A dose diária máxima se estiver a tomar valproato é de 2.200 mg (55 ml) por dia, dependendo do peso corporal.

Alguns doentes podem responder a doses mais baixas e o seu médico pode ajustar a dose dependendo da maneira como responde ao tratamento.

Se tiver efeitos secundários o seu médico pode aumentar a dose mais lentamente.

Inovelon suspensão oral deve ser tomado duas vezes por dia, de manhã e à noite, com água. Inovelon deve ser tomado com alimentos.

### Modo de administração

Para administração das doses, utilize a seringa e o adaptador fornecidos.

As instruções sobre como utilizar a seringa e o adaptador estão indicadas abaixo:



1. Agite bem antes de utilizar.
2. Prima (1) e rode a cápsula de fecho (2) para abrir o frasco.
3. Introduza o adaptador no gargalo do frasco até ficar bem vedado.
4. Prima completamente o êmbolo da seringa.
5. Introduza a seringa na abertura do adaptador o máximo que for possível.
6. Vire de cima para baixo e extraia a quantidade prescrita de Inovelon do frasco.
7. Vire para cima e retire a seringa.
8. Deixe o adaptador colocado e torne a pôr a cápsula de fecho no frasco.
9. Após a administração da dose, separe o corpo do êmbolo, mergulhando totalmente os dois componentes em água QUENTE com sabão.
10. Mergulhe o corpo e o êmbolo em água para remover qualquer detergente remanescente, sacuda a água em excesso e deixe os componentes secarem ao ar. Não seque os doseadores com um pano.
11. Não limpe nem reutilize a seringa após 40 utilizações ou se as marcações na seringa não estiverem legíveis.

Não diminua a dose nem deixe de tomar este medicamento a menos que o médico lhe diga para o fazer.

### **Se tomar mais Inovelon do que deveria**

Se tomar mais Inovelon suspensão oral do que deveria, informe o médico ou farmacêutico imediatamente, ou contacte o serviço de urgências do hospital mais próximo, levando consigo o medicamento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Inovelon**

Caso se esqueça de tomar uma dose, continue a tomar o seu medicamento como habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso se tenha esquecido de tomar mais do que uma dose, aconselhe-se com o médico.

### **Se parar de tomar Inovelon**

Se o seu médico aconselhar a parar o tratamento, siga as instruções do seu médico relativamente à redução gradual de Inovelon por forma a baixar o risco de um aumento das crises convulsivas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, Inovelon pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos secundários podem ser muito graves:

Erupção da pele e/ou febre. Estes podem ser sinais de uma reação alérgica. Se estes ocorrerem informe imediatamente o seu médico ou dirija-se a um hospital.

Alteração do tipo de crises convulsivas que tem/crisis convulsivas mais prolongadas (chamadas estado de mal epilético) mais frequentes. Informe imediatamente o seu médico.

Um pequeno número de pessoas que está a ser tratada com antiepiléticos como Inovelon teve pensamentos de autolesão ou de se matarem. Se em qualquer altura tiver estes pensamentos contacte imediatamente o seu médico (ver secção 2).

Pode ter os seguintes efeitos secundários com este medicamento. Informe o médico caso apresente algum dos seguintes:

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais do que 1 em cada 10 doentes) de Inovelon são:

Tonturas, dores de cabeça, náuseas, vômitos, sonolência, cansaço.

Efeitos secundários frequentes (afetam mais do que 1 em cada 100 doentes) de Inovelon são:

Problemas relacionados com o sistema nervoso incluindo: dificuldade em andar, movimentos anormais, convulsões/crisis convulsivas, movimentos oculares anormais, visão turva, tremores.

Problemas relacionados com o sistema digestivo incluindo: dor de estômago, obstipação, indigestão, fezes moles (diarreia), perda ou alteração do apetite, perda de peso.

Infeções: infecção do ouvido, gripe, congestão nasal, infeção respiratória.

Além disso, os doentes apresentaram também: ansiedade, insónia, hemorragias nasais, acne, erupção cutânea, dores nas costas, períodos pouco frequentes, nódoas negras, lesões na cabeça (em consequência de lesão acidental durante uma crise convulsiva).

Os efeitos secundários pouco frequentes (afetam entre 1 em cada 100 doentes e 1 em cada 1.000 doentes) de Inovelon são:

Reações alérgicas e um aumento dos marcadores da função hepática (aumento das enzimas hepáticas).

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Inovelon**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Se restar suspensão no frasco mais de 90 dias após a primeira abertura, não a utilize-.

Não utilize a suspensão se detetar alterações no aspeto ou no cheiro do seu medicamento. Devolva o medicamento ao farmacêutico.

Não deite fora quaisquer medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Inovelon**

- A substância ativa é a rufinamida. Cada mililitro contém 40 mg de rufinamida. 5 ml contém 200 mg de rufinamida.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina e a carmelose sódica, ácido cítrico anidro, emulsão de simeticone a 30% (contendo ácido benzoico, ciclotetrasiloxano, dimeticone, estearato de glicol e di-estearato de glicerilo, metilcelulose, estearato de PEG-40 [estearato de polietilenoglicol], polissorbato 65, sílica-gel, ácido sórbico, ácido sulfúrico e água), poloxâmero 188, hidroxietilcelulose, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), sorbato de potássio, propilenoglicol (E1520), sorbitol líquido (não cristalizante), aroma de laranja e água.

#### **Qual o aspeto de Inovelon e conteúdo da embalagem**

- Inovelon é uma suspensão branca, ligeiramente viscosa. É apresentado num frasco de 460 ml com duas seringas idênticas e um adaptador do frasco de premir (PIBA). As seringas para administração oral são graduadas em incrementos de 0,5 ml.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:  
Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main

Alemanha  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

Fabricante:  
Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel.: +356 21343270

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**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)

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>