

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 100 mg comprimate filmate
Inovelon 200 mg comprimate filmate
Inovelon 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimat oral

Fiecare comprimat filmat conține rufinamidă 100 mg.
Fiecare comprimat filmat conține rufinamidă 200 mg.
Fiecare comprimat filmat conține rufinamidă 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 20 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține lactoză 40 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 400 mg conține lactoză 80 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

100 mg: De culoare roz, „ovoidale”, ușor convexe, cu lungimea de aproximativ 10,2 mm, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu „C261” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

200 mg: De culoare roz, „ovoidale”, ușor convexe, cu lungimea de aproximativ 15,2 mm, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu „C262” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

400 mg: De culoare roz, „ovoidale”, ușor convexe, cu lungimea de aproximativ 18,2 mm, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu „C263” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inovelon este indicat ca terapie adăugată în tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG), la pacienții cu vârsta de 1 an și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu rufinamidă trebuie inițiat de către un medic specialist în pediatrie sau neurologie, cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Inovelon suspensie orală și Inovelon comprimate filmate pot fi interschimbabile la doze egale. Pacienții trebuie monitorizați în perioada de trecere de la o formă farmaceutică la alta.

Doze

Utilizarea la copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și sub 4 ani

Pacienți cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 10 mg/kg și zi, divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută o dată la trei zile cu până la 10 mg/kg și zi, până la o doză țintă de 45 mg/kg și zi, divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. Pentru această grupă de pacienți, doza maximă recomandată este de 45 mg/kg și zi.

Pacienți cărora li se administrează și tratament cu valproat:

Deoarece valproatul reduce în mod semnificativ clearance-ul rufinamidei, se recomandă o doză maximă redusă de Inovelon pentru pacienții cărora li se administrează concomitent valproat. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 10 mg/kg și zi, divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută o dată la trei zile cu până la 10 mg/kg și zi, până la o doză țintă de 30 mg/kg și zi, divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. Pentru această grupă de pacienți, doza maximă recomandată este de 30 mg/kg și zi.

Dacă nu se poate atinge doza calculată recomandată de Inovelon, doza trebuie rotunjită la cea mai apropiată doză formată din comprimate întregi de 100 mg.

Utilizarea la copii cu vârsta de 4 ani sau peste și cu greutate sub 30 kg

Pacienți < 30 kg cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 200 mg. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 200 mg pe zi, chiar și la interval de trei zile, până la doza maximă recomandată, de 1000 mg pe zi.

Dozele de până la 3600 mg pe zi au fost studiate la un număr limitat de pacienți.

Pacienți < 30 kg cărora li se administrează și tratament cu valproat:

Deoarece valproatul reduce în mod semnificativ clearance-ul rufinamidei, se recomandă o doză maximă redusă pentru pacienții < 30 kg cărora li se administrează concomitent valproat. Tratamentul trebuie inițiat la o doză zilnică de 200 mg. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, după cel puțin 2 zile, doza poate fi crescută cu câte 200 mg pe zi, până la atingerea dozei maxime recomandate de 600 mg pe zi.

Utilizarea la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu greutate de cel puțin 30 kg

Pacienți > 30 kg cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 400 mg. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 400 mg pe zi, chiar și la interval de două zile, până la doza maximă recomandată, așa cum este indicat în tabelul de mai jos.

Greutate	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Doza maximă recomandată	1800 mg pe zi	2400 mg pe zi	3200 mg pe zi

Dozele de până la 4000 mg pe zi (pentru categoria de pacienți cu greutate între 30 – 50 kg) sau 4800 mg pe zi (pentru categoria de pacienți cu greutate peste 50 kg) au fost studiate la un număr limitat de pacienți.

Pacienți > 30 kg cărora li se administrează și tratament cu valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 400 mg. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 400 mg pe zi, chiar și la interval de două zile, până la doza maximă recomandată, așa cum este indicat în tabelul de mai jos.

Greutate	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Doza maximă recomandată	1200 mg pe zi	1600 mg pe zi	2200 mg pe zi

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea rufinamidei la vârstnici sunt limitate. Deoarece farmacocinetica rufinamidei nu este modificată la vârstnici (vezi pct. 5.2), ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală a indicat că ajustarea dozei nu este necesară la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Se recomandă prudență și ajustarea atentă a dozei în tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Întreruperea tratamentului cu rufinamidă

Dacă tratamentul cu rufinamidă trebuie oprit, administrarea trebuie întreruptă treptat. În studiile clinice, întreruperea tratamentului cu rufinamidă s-a realizat prin diminuarea dozei cu aproximativ 25%, la interval de două zile (vezi pct. 4.4).

În cazul în care se omite administrarea uneia sau a mai multor doze, este necesară evaluarea clinică specifică a fiecărui caz în parte.

Studii deschise, necontrolate sugerează o eficacitate susținută pe termen lung, cu toate că nu au fost efectuate studii controlate pe perioade mai mari de trei luni.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rufinamidei la nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta sub 1 an nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Rufinamida este destinată administrării orale.

Administrarea comprimatului trebuie efectuată cu o cantitate suficientă de apă, de două ori pe zi, dimineața și seara, în două prize, doza fiind divizată în mod egal.

Inovelon trebuie administrat cu alimente (vezi pct. 5.2). Dacă pacientul are dificultăți de deglutiție, comprimatele pot fi sfărâmate și administrate într-o jumătate de pahar cu apă. Ca alternativă, utilizați linia mediană pentru a rupe comprimatul în două doze egale.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la derivații triazolici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Status de rău epileptic

În timpul tratamentului cu rufinamidă din cadrul studiilor de dezvoltare clinică s-au observat cazuri de stări de rău epileptic, în timp ce aceste cazuri nu s-au observat în legătură cu placebo. Aceste evenimente au determinat întreruperea tratamentului cu rufinamidă în 20% din cazuri. Dacă pacienții dezvoltă tipuri noi de convulsii și/sau prezintă o frecvență crescută a stărilor de rău epileptic, care diferă de starea inițială a pacientului, atunci raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie reevaluat.

Întreruperea administrării rufinamidei

Administrarea rufinamidei trebuie întreruptă treptat, pentru a reduce posibilitatea apariției convulsiilor induse de întreruperea tratamentului. În studiile clinice, întreruperea tratamentului s-a realizat prin reducerea dozei cu aproximativ 25%, la interval de două zile. Nu există date suficiente privind întreruperea administrării concomitente a unor alte medicamente antiepileptice după obținerea controlului convulsiilor prin includerea rufinamidei în schema de tratament.

Reacții la nivelul sistemului nervos central

Tratamentul cu rufinamidă a fost asociat cu producerea de amețeli, somnolență, ataxie și tulburări de mers, care pot crește riscul unor căderi accidentale la această populație (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele în grija cărora se află aceștia trebuie să ia măsuri de precauție până când se obișnuiesc cu efectele potențiale ale acestui medicament.

Reacții de hipersensibilitate

Tratamentul cu rufinamidă a fost asociat cu apariția unui sindrom grav de hipersensibilitate la medicamentele antiepileptice, incluzând sindrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = Reacții adverse induse de medicament, cu eozinofilie și simptome sistemice) și sindrom Stevens-Johnson. Semnele și simptomele acestei tulburări au fost diferite; cu toate acestea, majoritatea pacienților au prezentat, în mod tipic dar nu exclusiv, febră și erupții cutanate asociate cu alte tulburări ale aparatelor, organelor și sistemelor. Alte manifestări asociate au inclus limfadenopatie, anomalii ale testelor funcționale hepatice și hematurie. Deoarece afecțiunea prezintă manifestări variabile, pot să apară alte semne și simptome la nivelul aparatelor, organelor și sistemelor, care nu sunt menționate aici. Sindromul de hipersensibilitate la medicamente antiepileptice (MAE) a apărut în strânsă asocieră temporală cu inițierea tratamentului cu rufinamidă și la populația pediatrică. Dacă se suspectează această reacție, trebuie întreruptă administrarea rufinamidei și trebuie instituit un tratament alternativ. Toți pacienții care prezintă o erupție cutanată în timpul tratamentului cu rufinamidă trebuie supravegheați atent.

Scurtare a intervalului QT

Pe durata unui studiu cu privire la intervalul QT, rufinamida a produs o scurtare a intervalului QTc, proporțională cu concentrația. Cu toate că nu se cunosc mecanismul de bază și semnificația acestei constatări asupra siguranței administrării medicamentului, medicii trebuie să evalueze din punct de vedere clinic, necesitatea prescrierii rufinamidei la pacienții cu risc de scurtare suplimentară a duratei intervalului QTc (de exemplu, pacienți cu sindrom congenital de QT scurt sau pacienți cu antecedente familiale patologice legate de acest sindrom).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Inovelon. Medicii trebuie să se asigure că pacientele utilizează metode contraceptive corespunzătoare și trebuie să evalueze, din punct de vedere clinic, în ce măsură contraceptivele orale sau dozele componentelor acestora, sunt adecvate, în funcție de situația clinică individuală a fiecărei paciente (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Lactoză

Deoarece Inovelon conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

Ideație suicidară

S-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo cu privire la medicamentele antiepileptice a evidențiat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru Inovelon.

Prin urmare, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie consiliați să ceară sfatul medicului în caz de apariție a semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența efectul rufinamidei

Alte medicamente antiepileptice

Concentrațiile plasmatice ale rufinamidei nu sunt supuse unor modificări relevante din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente cu medicamente antiepileptice, cunoscute ca fiind inductoare enzimatic.

În cazul pacienților tratați cu Inovelon la care s-a inițiat administrarea de valproat, pot să apară creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale rufinamidei. În consecință, trebuie luată în considerare posibilitatea reducerii dozei de Inovelon la pacienții la care se inițiază tratamentul cu valproat (vezi pct. 4.2).

De asemenea, ajustarea dozelor de rufinamidă poate fi necesară în cazul introducerii sau întreruperii administrării acestor medicamente, sau în cazul în care se modifică doza acestor medicamente în timpul terapiei cu rufinamidă (vezi pct. 4.2).

Nu s-au observat modificări semnificative ale concentrației plasmatice de rufinamidă în urma administrării concomitente de lamotrigină, topiramat sau benzodiazepine.

Potențialul rufinamidei de a influența efectele altor medicamente

Alte medicamente antiepileptice

Interacțiunile de tip farmacocinetic între rufinamidă și alte medicamente antiepileptice au fost evaluate la pacienți cu epilepsie prin utilizarea unor modele farmacocinetice populaționale. Rufinamida nu pare să prezinte un efect relevant clinic asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale carbamazepinei, lamotriginei, fenobarbitalului, topiramatului, fenitoinii sau valproatului.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a rufinamidei în doză de 800 mg de două ori pe zi și a unui contraceptiv oral combinat (etinilestradiol 35 µg și noretindronă 1 mg) timp de 14 zile, a determinat o scădere

medie de 22% a valorilor ASC₀₋₂₄ pentru etinilestradiol și de 14% a valorilor ASC₀₋₂₄ pentru noretindronă. Nu s-au efectuat studii cu alte contraceptive orale sau implanturi. Femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă adițională, sigură și eficientă (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Sistemul enzimatic al citocromului P450

Deoarece rufinamida este metabolizată prin hidroliză, enzimele citocromului P450 nu intervin în mod semnificativ în procesul metabolizării. În plus, rufinamida nu inhibă activitatea enzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2). În consecință, sunt puțin probabile interacțiunile semnificative din punct de vedere clinic, prin intermediul inhibării sistemului citocrom P450 de către rufinamidă. S-a demonstrat că rufinamida induce activitatea enzimei CYP3A4 a sistemului citocrom P450, și astfel poate reduce concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de către această enzimă. Efectul a fost minor până la moderat. Activitatea medie a enzimei CYP3A4, evaluată prin clearance-ul triazolamului, a crescut cu 55% după 11 zile de tratament concomitent cu rufinamidă, administrată în doze de 400 mg, de două ori pe zi. Expunerea la triazolam a fost redusă cu 36%. Dozele mai mari de rufinamidă pot să determine o inducție enzimatică mai accentuată. De asemenea, există posibilitatea ca rufinamida să reducă expunerea la unele substanțe metabolizate de către alte enzime, sau transportate prin intermediul unor proteine transportoare de tipul glicoproteinei-P.

Se recomandă ca pacienții tratați cu substanțe metabolizate de către sistemul enzimatic CYP3A4 să fie supravegheați atent, timp de două săptămâni, la începutul sau după întreruperea definitivă a tratamentului cu rufinamidă, sau după orice modificare semnificativă a dozei. Ar putea fi necesară ajustarea dozelor medicamentelor administrate concomitent. De asemenea, aceste recomandări trebuie avute în vedere când rufinamida este utilizată concomitent cu medicamente care au un indice terapeutic îngust, de exemplu warfarina și digitoxina.

Un studiu specific de interacțiune la subiecți sănătoși a demonstrat că rufinamida, administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi, nu influențează farmacocinetica olanzapinei, un substrat CYP1A2.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunile rufinamidei cu alcoolul etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul asociat cu epilepsia și cu medicamentele antiepileptice în general:

S-a demonstrat că prevalența malformațiilor la descendenții femeilor cu epilepsie este de două până la de trei ori mai mare decât procentul de aproximativ 3% observat în populația generală. La pacientele tratate s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor în cazul terapiei multiple; cu toate acestea, nu s-a stabilit în ce măsură tratamentul și/sau boala sunt responsabile de aceste efecte.

În plus, terapia antiepileptică eficientă nu trebuie întreruptă brusc, deoarece agravarea bolii are efecte nefavorabile atât pentru mamă, cât și pentru făt. Tratamentul cu medicamente antiepileptice (MAE) în timpul sarcinii trebuie discutat cu atenție cu medicul curant.

Riscul asociat cu rufinamida:

Studiile la animale nu au relevat efecte teratogene, dar în prezența toxicității materne s-a constatat fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Pentru rufinamidă nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide.

Având în vedere toate aceste date, rufinamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu rufinamidă. Medicii trebuie să se asigure că pacientele utilizează metode contraceptive

corespunzătoare și trebuie să evalueze, din punct de vedere clinic, în ce măsură contraceptivele orale sau dozele componentelor acestora, sunt adecvate, în funcție de situația clinică individuală a fiecărei paciente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Dacă femeile tratate cu rufinamidă intenționează să rămână gravide, utilizarea continuă a acestui medicament trebuie evaluată atent. Întreruperea unui tratament antiepileptic eficace în timpul sarcinii poate avea efecte nefavorabile atât pentru mamă, cât și pentru făt, dacă determină agravarea bolii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rufinamida se excretă în laptele uman. Datorită efectelor nocive potențiale asupra sugarului, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului matern cu rufinamidă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele asupra fertilității în urma tratamentului cu rufinamidă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Inovelon poate determina amețeli, somnolență și vedere încetșată. În funcție de sensibilitatea individuală, rufinamida poate avea influență minoră până la majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență în timpul activităților care presupun un grad înalt de atenție, de exemplu conducerea vehiculelor sau manipularea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Programul de dezvoltare clinică a inclus peste 1900 de pacienți cu diferite tipuri de epilepsie, cărora li s-a administrat rufinamidă. În general, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea, amețelile, fatigabilitatea și somnolența. La pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, cele mai frecvente reacții adverse, observate cu o frecvență superioară față de placebo, au fost somnolența și vărsăturile. Reacțiile adverse au fost în general de intensitate redusă până la moderată. La pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 8,2% la pacienții cărora li s-a administrat rufinamidă și de 0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului în grupul tratat cu rufinamidă au fost erupțiile cutanate și vărsăturile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse raportate cu o incidență superioară față de placebo, în timpul studiilor dublu orb efectuate la pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut sau în general la pacienții tratați cu rufinamidă. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de terminologia și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Pneumonie Gripă Rinofaringită Infecții ale urechii Sinuzită Rinită		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie Tulburări de alimentație Reducere a apetitului alimentar		
Tulburări psihice		Anxietate Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență* Cefalee Amețeli*	Stare de rău epileptic* Convulsii Tulburări de coordonare* Nistagmus Hiperactivitate psihomotorie Tremor		
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Dureri la nivelul abdomenului superior Constipație Dispepsie Diaree		
Tulburări hepatobiliare			Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate* Acnee		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și tulburări osoase		Dureri de spate		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Oligomenoree		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Tulburări de mers*		
Investigații diagnostice		Scădere ponderală		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziuni craniene Contuzii		

*A se vedea de asemenea pct. 4.4.

Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani)

Într-un studiu multicentric, în regim deschis, care a comparat tratamentul adăugat cu rufinamidă față de tratamentul cu orice alt MAE, la alegerea investigatorului, administrate în plus față de schema de tratament existentă cu 1 până la 3 MAE, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani cu SLG inadecvat controlat, 25 pacienți, dintre care 10 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, au fost expuși la rufinamidă, administrată ca tratament adăugat, timp de 24 săptămâni, într-o doză de 45 mg/kg și zi, divizată în 2 prize. În grupul de tratament cu rufinamidă, evenimentele adverse induse de terapie cel mai frecvent raportate (apărute la $\geq 10\%$ din subiecți) au fost: infecție de tract respirator superior și vărsături (28,0% fiecare), pneumonie și somnolență (20,0% fiecare), sinuzită, otită medie, diaree, tuse și febră cu valori mari (16,0% fiecare) și bronșită, constipație, congestie nazală, erupție cutanată tranzitorie, iritabilitate și scădere a apetitului alimentar (12% fiecare). Frecvența, tipul și severitatea acestor reacții adverse au fost similare cu cele observate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți. Caracterizarea vârstei pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani nu a fost identificată în baza limitată de date referitoare la siguranță, pe seama numărului mic de pacienți din cadrul studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj acut, stomacul poate fi golit prin lavaj gastric sau prin inducerea emezei. Nu există antidot specific pentru rufinamidă. Se impun măsuri terapeutice de susținere, care pot include hemodializa (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de doze repetate de 7200 mg pe zi nu a fost asociată cu semne sau simptome majore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă; codul ATC: N03AF03.

Mecanism de acțiune

Rufinamida modulează activitatea canalelor de sodiu, prelungind starea acestora de inactivitate. Rufinamida este activă la diverse modele animale de epilepsie.

Experiența clinică

Într-un studiu clinic dublu orb, controlat placebo, Inovelon (comprimate care conțin rufinamidă) a fost administrat în doze de cel mult 45 mg/kg și zi, timp de 84 de zile, la 139 de pacienți cu convulsii controlate inadecvat din punct de vedere terapeutic, asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (incluzând atât crize de absență atipice cât și crize convulsive atone). Pacienții de sex masculin și feminin (cu vârsta cuprinsă între 4 și 30 ani) au fost eligibili dacă au avut în antecedente mai multe tipuri de crize convulsive, care au trebuit să includă atât crize de absență atipice cât și crize convulsive atone (adică crize convulsive tonice-atonice sau astatice), dacă erau tratați concomitent cu 1 până la 3 medicamente antiepileptice în scheme terapeutice stabilizate, dacă au avut cel puțin 90 de crize convulsive în luna precedentă perioadei inițiale cu durată de 28 zile, dacă li s-a efectuat o EEG în decursul a 6 luni anterioare intrării în studiu care a demonstrat un tipar de complexe vârf-undă lente (2,5 Hz), dacă

aveau o greutate de cel puțin 18 kg și dacă a existat un examen imagistic TC sau IRM care să confirme absența leziunilor progresive. Toate crizele convulsive au fost clasificate conform Clasificării revizuite a crizelor convulsive a International League Against Epilepsy (Liga internațională împotriva epilepsiei). Deoarece este dificil pentru persoanele care au grijă de pacienți să diferențieze cu precizie crizele convulsive tonice și atonice, comitetul de experți internaționali în neurologie pediatrică a convenit să grupeze aceste tipuri de crize convulsive și să le denumească crize convulsive tonice-atonice sau „crize convulsive atone”. Ca atare, crizele convulsive atone au fost utilizate ca unul dintre criteriile principale de evaluare. S-a observat o îmbunătățire semnificativă pentru toate cele trei criterii principale de evaluare: modificarea procentuală a frecvenței totale a convulsiilor în decurs de 28 de zile, în timpul fazei de întreținere, comparativ cu valorile inițiale (-35,8% cu Inovelon față de -1,6% cu placebo, $p=0,0006$), numărul convulsiilor tonice-atonice (-42,9% cu Inovelon față de 2,2% cu placebo, $p=0,0002$), evaluarea severității convulsiilor conform Evaluării Globale realizată de către părinte/supraveghetor la sfârșitul fazei dublu orb (mult sau foarte mult ameliorată la 32,2% dintre pacienții din grupul tratat cu Inovelon față de 14,5% în grupul la care s-a administrat placebo, $p=0,0041$).

În plus, Inovelon (rufinamidă sub forma farmaceutică de suspensie orală) a fost administrat în cadrul unui studiu multicentric, în regim deschis, care a comparat rufinamida cu orice alt MAE la alegerea investigatorului ca tratament adăugat la schema de tratament existentă cu 1 până la 3 MAE, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani cu SLG inadecvat controlat. În cadrul acestui studiu, 25 pacienți au fost expuși la rufinamidă ca tratament adăugat timp de 24 săptămâni, într-o doză de 45 mg/kg și zi administrată divizat în 2 prize. În grupul de control, la un număr total de 12 pacienți s-a administrat orice alt MAE, la alegerea investigatorului. Studiul a fost conceput în principal pentru evaluarea siguranței și nu a avut o putere adecvată pentru a evidenția o diferență privind variabilele de eficacitate legate de crizele convulsive. Profilul evenimentelor adverse a fost similar cu cel observat la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți. În plus, studiul a investigat dezvoltarea cognitivă, comportamentul și dezvoltarea limbajului la subiecții tratați cu rufinamidă, comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat orice alt MAE. Modificarea mediei celor mai mici pătrate pentru Scorul total al problemelor al Chestionarului privind comportamentului copiilor (Child Behaviour Checklist, CBCL) după 2 ani de tratament a fost de 53,75 pentru grupul tratat cu orice alt MAE și de 56,35 pentru grupul tratat cu rufinamidă (diferența medie a CMMP [Î 95%] +2,60 [-10,5, 15,7]; $p=0,6928$), iar diferența dintre tratamente a fost de -2,776 (Î 95%: -13,3, 7,8, $p=0,5939$).

Modelele populaționale de tip farmacocinetic/farmacodinamic au demonstrat faptul că reducerea frecvenței convulsiilor totale și a celor tonice-atonice, îmbunătățirea evaluării globale a severității convulsiilor și creșterea probabilității de reducere a frecvenței convulsiilor au fost dependente de concentrațiile plasmatice ale rufinamidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 6 ore de la administrare. În condiții de repaus alimentar și de consum de alimente, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și ASC plasmatice ale rufinamidei cresc mai puțin decât proporțional cu creșterea dozelor, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți, probabil datorită absorbției limitate de doză. După administrarea unor doze unice, consumul de alimente crește biodisponibilitatea (ASC) rufinamidei cu aproximativ 34% și concentrația plasmatică maximă cu 56%.

Inovelon suspensie orală și Inovelon comprimate filmate s-au dovedit a fi bioechivalente.

Distribuție

În studiile *in vitro*, numai o mică proporție a rufinamidei (34%) a fost legată de proteinele serice umane, cu implicarea de aproximativ 80% a albuminei. Aceasta indică un risc minim de interacțiuni medicamentoase prin deplasarea de pe locurile de legare, în timpul administrării concomitente a altor substanțe. Rufinamida a fost distribuită în mod egal între eritrocite și plasmă.

Metabolizare

Rufinamida este eliminată aproape exclusiv prin metabolizare. Calea principală de metabolizare este reprezentată de hidroliza grupului carboxilamidic, cu formarea unui derivat acid CGP 47292, inactiv din punct de vedere farmacologic. Metabolizarea mediată prin intermediul sistemului citocrom P450 este nesemnificativă. Formarea unor cantități mici de conjugați de glutation nu poate fi complet exclusă.

Rufinamida a demonstrat, *in vitro*, o capacitate redusă sau nesemnificativă de a acționa ca inhibitor competitiv sau la nivelul mecanismului de acțiune al următoarelor enzime umane P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 sau CYP4A9/11-2.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6 – 10 ore la subiecții sănătoși și la pacienții cu epilepsie. Când este administrată de două ori pe zi, la intervale de 12 ore, gradul acumulării rufinamidei poate fi evaluat prin timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acesteia, indicând faptul că farmacocinetica rufinamidei este independentă de timp (deci nu are loc fenomenul de autoinducție a metabolizării).

Într-un studiu cu radiotrasor efectuat la trei voluntari sănătoși, compusul parental (rufinamida) a fost componenta radioactivă principală la nivel plasmatic, reprezentând aproximativ 80% din radioactivitatea totală, în timp ce metabolitul CGP 47292 a reprezentat doar aproximativ 15%. Excreția renală a fost calea predominantă de eliminare pentru produșii de metabolizare ai substanței active, reprezentând 84,7% din doză.

Liniaritate/non-liniaritate

Biodisponibilitatea rufinamidei este dependentă de doză. Biodisponibilitatea se reduce odată cu creșterea dozei.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sexul

S-au utilizat modele farmacocinetice populaționale pentru a evalua modul în care diferențele legate de sex influențează farmacocinetica rufinamidei. Aceste evaluări au indicat faptul că diferențele legate de sex nu influențează farmacocinetica rufinamidei într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Insuficiența renală

Farmacocinetica în cazul administrării unei singure doze de rufinamidă 400 mg nu a fost modificată la pacienții cu insuficiență renală cronică și severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice au fost reduse cu aproximativ 30% în condițiile efectuării ședinței de hemodializă după administrarea rufinamidei, sugerând utilitatea acestei proceduri în caz de supradozaj (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Insuficiența hepatică

Deoarece nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică, Inovelon nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Un studiu farmacocinetic efectuat la voluntari sănătoși vârstnici nu a evidențiat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici, comparativ cu adulții mai tineri.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 1-12 ani)

În general, copiii prezintă un clearance al rufinamidei mai redus comparativ cu adulții, această diferență fiind legată de suprafața corporală, clearance-ul rufinamidei crescând odată cu greutatea corporală.

O analiză recentă de farmacocinetică populațională referitoare la rufinamidă, realizată pe baza datelor cumulate a 139 de subiecți (115 pacienți cu SLG și 24 de subiecți sănătoși), inclusiv 83 de pacienți copii și adolescenți cu SLG (10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 4 ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și < 8 ani, 21 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și < 12 ani și 24 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) a arătat că, atunci când rufinamida se dozează în mg/kg și zi la subiecții cu SLG cu vârsta cuprinsă între 1 și < 4 ani, se obține o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu SLG cu vârsta ≥ 4 ani, pentru care eficiența a fost demonstrată.

Nu s-au efectuat studii la nou-născuți sau la sugari și copiii mici cu vârsta sub 1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței nu au evidențiat riscuri speciale, la doze relevante din punct de vedere clinic.

Toxicitatea observată la câini, la concentrații similare celor ale expunerii la doza maximă recomandată la om, a constat în modificări hepatice, care au inclus trombi biliari, colestază și creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, presupuse a fi corelate cu hipersecreția biliară la această specie. Studiile de toxicitate după doze repetate la șobolani și maimuțe nu au evidențiat nici un risc asociat.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării, s-au constatat reduceri ale dezvoltării fetale și ale ratei de supraviețuire și câteva cazuri de nașteri de feți morți, secundare toxicității materne. Cu toate acestea, la descendenți nu s-au observat efecte morfologice sau funcționale, inclusiv asupra capacității de învățare sau de memorizare. Rufinamida nu a prezentat efecte teratogene la șoareci, șobolani sau iepuri.

Profilul de toxicitate al rufinamidei la animalele tinere a fost similar cu cel observat la animalele adulte. S-a observat o reducere a creșterii greutatei corporale, atât la exemplarele tinere, cât și la cele adulte de șobolan și câine. S-a observat o toxicitate hepatică ușoară la animalele tinere, precum și cele adulte, la valori de expunere mai mici sau similare cu cele atinse la pacienți. A fost demonstrată reversibilitatea tuturor constatărilor după oprirea tratamentului.

Rufinamida nu a fost genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogen. O reacție adversă neobservată în studiile clinice, dar constatată la animale, la concentrații similare celor corespunzătoare expunerii clinice și cu posibilă relevanță asupra utilizării la om, a fost reprezentată de mielofibroza măduvei osoase, într-un studiu privind carcinogeneza la șoarece. Tumorile osoase benigne (osteome) și hiperostoza observate la șoarece au fost considerate rezultatul activării unui virus specific pentru șoareci, de către ioni de fluorură, pe parcursul metabolizării oxidative a rufinamidei.

În ceea ce privește potențialul imunotoxic, într-un studiu de 13 săptămâni, s-au observat reducerea și involuția timusului la câini, cu un răspuns semnificativ la doze mari, la câinii masculi. În studiul de 13 săptămâni, modificările măduvei osoase și structurilor limfoide la femele au fost raportate la doze mari, cu o incidență redusă. La șobolani, celularitatea diminuată a măduvei osoase și atrofia timusului s-au observat numai în studiul privind carcinogeneza.

Evaluarea riscului de mediu (ERM):

Studiile de evaluare a riscurilor la adresa mediului înconjurător au arătat că rufinamida este foarte persistentă în mediul înconjurător (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Amidon de porumb
Croscarmeloză sodică (E468)
Hipromeloză
Stearat de magneziu (E470b)
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal, anhidru

Film

Hipromeloză (E464)
Macrogol (8000)
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu, cutii cu 10, 30, 50, 60 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Acest medicament ar putea reprezenta un risc la adresa mediului înconjurător. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/001-005

EU/1/06/378/006-010

EU/1/06/378/011-016

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 40 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține rufinamidă 40 mg.

1 flacon de 460 ml conține rufinamidă 18400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de suspensie orală conține:

sorbitol (E420) 175 mg

parahidroxibenzoat de metil (E218) 1,2 mg,

parahidroxibenzoat de propil 0,3 mg,

acid benzoic (E210) mai puțin de 0,01 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie de culoare albă, ușor vâscoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inovelon este indicat ca terapie adăugată în tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG), la pacienții cu vârsta de 1 an și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu rufinamidă trebuie inițiat de către un medic specialist în pediatrie sau neurologie, cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Inovelon suspensie orală și Inovelon comprimate filmate pot fi interschimbabile la doze egale. Pacienții trebuie monitorizați în perioada de trecere de la o formă farmaceutică la alta.

Doze

Utilizarea la copii cu vârsta cuprinsă între un 1 și sub 4 ani

Pacienți cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 10 mg/kg și zi (0,25 ml/kg și zi), divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută o dată la trei zile cu până la 10 mg/kg și zi (0,25 ml/kg și zi), până la o doză țintă de 45 mg/kg și zi (1,125 ml/kg și zi), divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. Pentru această grupă de pacienți, doza maximă recomandată este de 45 mg/kg și zi (1,125 ml/kg și zi).

Pacienți cărora li se administrează și tratament cu valproat:

Deoarece valproatul reduce în mod semnificativ clearance-ul rufinamidei, se recomandă o doză maximă redusă de Inovelon pentru pacienții cărora li se administrează concomitent valproat. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 10 mg/kg și zi (0,25 ml/kg și zi), divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută o dată la trei zile cu până la 10 mg/kg și zi (0,25 ml/kg și zi), până la doza țintă de 30 mg/kg și zi (0,75 ml/kg și zi), divizată în două prize egale administrate la interval de aproximativ 12 ore. Pentru această grupă de pacienți, doza maximă recomandată este de 30 mg/kg și zi (0,75 ml/kg și zi).

Dacă nu se poate atinge doza calculată recomandată de Inovelon, doza trebuie rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 0,5 ml de rufinamidă.

Utilizarea la copii cu vârsta de 4 ani sau peste și cu greutate sub 30 kg

Pacienți < 30 kg cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 200 mg (5 ml suspensie dozată administrată sub forma a două prize de 2,5 ml, una dimineața și una seara). În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 200 mg pe zi, chiar și la interval de trei zile, până la doza maximă recomandată, de 1000 mg pe zi (25 ml pe zi).

Dozele de până la 3600 mg pe zi (90 ml/zi) au fost studiate la un număr limitat de pacienți.

Pacienți < 30 kg cărora li se administrează de asemenea valproat:

Deoarece valproatul reduce în mod semnificativ clearance-ul rufinamidei, se recomandă o doză maximă redusă de Inovelon pentru pacienții < 30 kg cărora li se administrează concomitent valproat. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 200 mg. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, după cel puțin 2 zile, doza poate fi crescută cu câte 200 mg pe zi, până la atingerea dozei maxime recomandate de 600 mg pe zi (15 ml/zi).

Utilizarea la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu greutate de 30 kg sau peste

Pacienți > 30 kg cărora nu li se administrează valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 400 mg (10 ml suspensie dozată sub forma a două prize de 5 ml). În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 400 mg pe zi, chiar și la interval de două zile, până la doza maximă recomandată, așa cum este indicat în tabelul de mai jos.

Intervalul de greutate corporală	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Doza maximă recomandată	1800 mg pe zi sau 45 ml pe zi	2400 mg pe zi sau 60 ml pe zi	3200 mg pe zi sau 80 ml pe zi

Dozele de până la 4000 mg pe zi (100 ml pe zi) pentru categoria de pacienți cu greutate cuprinsă între 30 – 50 kg sau de 4800 mg pe zi (120 ml pe zi) pentru categoria de pacienți cu greutate peste 50 kg au fost studiate la un număr limitat de pacienți.

Pacienți > 30 kg cărora li se administrează și tratament cu valproat:

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică de 400 mg (10 ml suspensie administrată sub forma a două prize de 5 ml). În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 400 mg pe zi, chiar și la interval de două zile, până la doza maximă recomandată, așa cum este indicat în tabelul de mai jos.

Greutate	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Doza maximă recomandată	1200 mg pe zi sau 30 ml pe zi	1600 mg pe zi sau 40 ml pe zi	2200 mg pe zi sau 55 ml pe zi

Vârstnici

Informațiile privind utilizarea rufinamidei la vârstnici sunt limitate. Deoarece farmacocinetica rufinamidei nu este modificată la vârstnici (vezi pct. 5.2), ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Un studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală a indicat că ajustarea dozei nu este necesară la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Se recomandă prudență și ajustarea atentă a dozei în tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu se recomandă utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Întreruperea tratamentului cu rufinamidă

Când tratamentul cu rufinamidă trebuie întrerupt, administrarea trebuie întreruptă treptat. În studiile clinice, întreruperea tratamentului cu rufinamidă s-a realizat prin diminuarea dozei cu aproximativ 25% la interval de două zile (vezi pct. 4.4).

În cazul în care se omite administrarea uneia sau a mai multor doze, este necesară evaluarea clinică specifică fiecărui caz în parte.

Studii deschise, necontrolate sugerează o eficacitate susținută pe termen lung, cu toate că nu au fost efectuate studii controlate pe perioade mai mari de trei luni.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rufinamidei la nou-născuți sau sugari și copii mici cu vârsta sub 1 an nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Rufinamida este destinată administrării orale.

Administrarea suspensiei trebuie efectuată de două ori pe zi, dimineața și seara, în două prize, doza fiind divizată în mod egal.

Administrarea Inovelon trebuie să se facă cu alimente (vezi pct. 5.2).

Suspensia orală trebuie agitată cu putere înaintea fiecărei administrări. Consultați pct. 6.6 pentru detalii suplimentare.

Doza prescrisă de Inovelon suspensie orală poate fi administrată cu ajutorul unui tub de alimentație enterală. Respectați instrucțiunile producătorului cu privire la tubul de alimentație pentru a administra medicamentul. Pentru a asigura dozarea corectă, după administrarea suspensiei orale, tubul de alimentație enterală trebuie spălat cel puțin o dată cu 1 ml de apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la derivații triazolici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Status de rău epileptic

În timpul tratamentului cu rufinamidă din cadrul studiilor de dezvoltare clinică s-au observat cazuri de stări de rău epileptic, în timp ce aceste cazuri nu s-au observat în legătură cu placebo. Aceste

evenimente au determinat întreruperea tratamentului cu rufinamidă în 20% din cazuri. Dacă pacienții dezvoltă tipuri noi de convulsii și/sau prezintă o frecvență crescută a stărilor de rău epileptic care diferă de starea inițială a pacientului, atunci raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie reevaluat.

Întreruperea administrării rufinamidei

Administrarea rufinamidei trebuie întreruptă treptat, pentru a reduce posibilitatea apariției convulsiilor induse de întreruperea tratamentului. În studiile clinice, întreruperea tratamentului s-a realizat prin diminuarea dozei cu aproximativ 25% la interval de două zile. Nu există date suficiente privind întreruperea administrării altor medicamente antiepileptice concomitente după obținerea controlului convulsiilor prin includerea rufinamidei în schema de tratament.

Reacții la nivelul sistemului nervos central

Tratamentul cu rufinamidă a fost asociat cu producerea de amețeli, somnolență, ataxie și tulburări de mers, care pot crește riscul unor căderi accidentale la această populație (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele în grija cărora se află aceștia trebuie să ia măsuri de precauție până când se obișnuiesc cu efectele potențiale ale acestui medicament.

Reacții de hipersensibilitate

Tratamentul cu rufinamidă a fost asociat cu apariția unui sindrom grav de hipersensibilitate la medicamentele antiepileptice, incluzând sindrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms = Erupecie cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice) și sindrom Stevens-Johnson. Semnele și simptomele acestei tulburări au fost diferite; cu toate acestea, majoritatea pacienților au prezentat, în mod tipic dar nu exclusiv, febră și erupții cutanate asociate cu alte tulburări ale aparatelor, organelor și sistemelor. Alte manifestări asociate au inclus limfadenopatie, anomalii ale testelor funcționale hepatice și hematurie. Deoarece afecțiunea prezintă manifestări variabile, pot să apară alte semne și simptome la nivelul aparatelor, organelor și sistemelor, care nu sunt menționate aici. Sindromul de hipersensibilitate la medicamente antiepileptice (MAE) a apărut în strânsă asocieră temporală cu inițierea tratamentului cu rufinamidă și la copii, și adolescenți. Dacă se suspectează această reacție, trebuie întreruptă administrarea rufinamidei și trebuie instituit un tratament alternativ. Toți pacienții care prezintă o erupție cutanată în timpul tratamentului cu rufinamidă trebuie supravegheați atent.

Scurtare a intervalului QT

Într-un studiu complet cu privire la intervalul QT, rufinamida a produs o scurtare a intervalului QTc, proporțională cu concentrația. Cu toate că nu se cunosc mecanismul de bază și semnificația acestei constatări asupra siguranței administrării medicamentului, medicii trebuie să evalueze din punct de vedere clinic necesitatea prescrierii rufinamidei la pacienții cu risc de scurtare suplimentară a duratei intervalului QTc (de exemplu, pacienți cu sindrom congenital de QT scurt sau pacienți cu antecedente familiale patologice legate de acest sindrom).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Inovelon. Medicii trebuie să se asigure că pacientele utilizează metode contraceptive corespunzătoare și trebuie să evalueze, din punct de vedere clinic, în ce măsură contraceptivele orale sau dozele componentelor acestora, sunt adecvate, în funcție de situația clinică individuală a fiecărei paciente (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Parahidroxibenzoați

Suspensia orală de Inovelon conține parahidroxibenzoat, care poate provoca reacții alergice (posibil tardive).

Sorbitol (E420)

Fiecare ml de Inovelon suspensie orală conține sorbitol (E420) 175 mg.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia acest medicament.

Asocierea Inovelon suspensie orală cu alte medicamente antiepileptice care conțin sorbitol trebuie făcută cu precauție, deoarece administrarea combinată a unei cantități mai mari de 1 gram de sorbitol poate afecta absorbția unor medicamente.

Acid benzoic (E210)

Fiecare ml de Inovelon suspensie orală conține acid benzoic (E210) mai puțin de 0,01 mg.

Acidul benzoic poate disloca bilirubina de la nivelul legăturii cu albumina, ducând la creșterea valorilor bilirubinemiei. Acest lucru poate accentua icterul neonatal, care poate evolua în icter nuclear (depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral).

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

Ideație suicidară

S-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo cu privire la medicamentele antiepileptice a evidențiat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut pentru Inovelon.

Prin urmare, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie consiliați să ceară sfatul medicului în caz de apariție a semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența efectul rufinamidei

Alte medicamente antiepileptice

Concentrațiile rufinamidei nu sunt supuse unor modificări relevante din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente cu medicamente antiepileptice cunoscute ca fiind inductoare enzimatic.

În cazul pacienților tratați cu Inovelon la care s-a inițiat administrarea de valproat, pot să apară creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale rufinamidei. În consecință, trebuie luată în considerare posibilitatea reducerii dozei de Inovelon la pacienții la care se inițiază tratamentul cu valproat (vezi pct. 4.2).

De asemenea, ajustarea dozelor de rufinamidă poate fi necesară în cazul introducerii sau întreruperii administrării acestor medicamente, sau în cazul în care se modifică doza acestor medicamente în timpul terapiei cu rufinamidă (vezi pct. 4.2).

Nu s-au observat modificări semnificative ale concentrației plasmatice de rufinamidă în urma administrării concomitente de lamotrigină, topiramat sau benzodiazepine.

Potențialul rufinamidei de a influența efectele altor medicamente

Alte medicamente antiepileptice

Interacțiunile de tip farmacocinetic între rufinamidă și alte medicamente antiepileptice au fost evaluate la pacienți cu epilepsie prin utilizarea unor modele farmacocinetice populaționale. Rufinamida nu pare

să prezinte efecte relevante clinic asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru ale carbamazepinei, lamotriginei, fenobarbitalului, topiramatului, fenitoinii sau valproatului.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă a rufinamidei în doză de 800 mg de două ori pe zi și a unui contraceptiv oral combinat (etinilestradiol 35 µg și noretindronă 1 mg) timp de 14 zile a determinat o scădere medie de 22% a valorilor ASC₀₋₂₄ pentru etinilestradiol și de 14% a valorilor ASC₀₋₂₄ pentru noretindronă. Nu s-au efectuat studii cu alte contraceptive orale sau implanturi. Femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează contraceptive hormonale trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă adițională, sigură și eficientă (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Sistemul enzimatic al citocromului P450

Deoarece rufinamida este metabolizată prin hidroliză, enzimele citocromului P450 nu intervin în mod semnificativ în procesul metabolizării. În plus, rufinamida nu inhibă activitatea enzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2). În consecință, sunt puțin probabile interacțiunile semnificative din punct de vedere clinic, prin intermediul inhibării sistemului citocrom P450 de către rufinamidă. S-a demonstrat că rufinamida induce activitatea enzimei CYP3A4 a sistemului citocrom P450, și astfel poate reduce concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de către această enzimă. Efectul a fost minor până la moderat. Activitatea medie a enzimei CYP3A4, evaluată prin clearance-ul triazolamului, a crescut cu 55% după 11 zile de tratament concomitent cu rufinamidă, administrată în doze de 400 mg, de două ori pe zi. Expunerea la triazolam a fost redusă cu 36%. Dozele mai mari de rufinamidă pot să determine o inducție enzimatică mai accentuată. De asemenea, nu poate fi exclusă posibilitatea ca rufinamida să reducă expunerea la unele substanțe metabolizate de către alte enzime, sau transportate prin intermediul unor proteine transportoare de tipul glicoproteinei-P.

Se recomandă ca pacienții tratați cu substanțe metabolizate de către sistemul enzimatic CYP3A4 să fie supravegheați atent, timp de două săptămâni, la începutul sau după întreruperea definitivă a tratamentului cu rufinamidă, sau după orice modificare semnificativă a dozei. Ar putea fi necesară ajustarea dozelor medicamentelor administrate concomitent. De asemenea, aceste recomandări trebuie avute în vedere când rufinamida este utilizată concomitent cu medicamente care au un indice terapeutic îngust, de exemplu warfarina și digoxina.

Un studiu specific de interacțiune la subiecți sănătoși a demonstrat că rufinamida, administrată în doze de 400 mg de două ori pe zi, nu influențează farmacocinetica olanzapinei, un substrat CYP1A2.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunile rufinamidei cu alcoolul etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscul asociat cu epilepsia și cu medicamentele antiepileptice în general:

S-a demonstrat că prevalența malformațiilor la descendenții femeilor cu epilepsie este de două până la de trei ori mai mare decât procentul de aproximativ 3% observat în populația generală. La pacientele tratate s-a observat o creștere a incidenței malformațiilor în cazul terapiei multiple; cu toate acestea, nu s-a stabilit în ce măsură tratamentul și/sau boala sunt responsabile de aceste efecte.

În plus, terapia antiepileptică eficientă nu trebuie întreruptă brusc, deoarece agravarea bolii are efecte nefavorabile atât pentru mamă, cât și pentru făt. Tratamentul cu medicamente antiepileptice (MAE) în timpul sarcinii trebuie discutat cu atenție cu medicul curant.

Riscul asociat cu rufinamida:

Studiile la animale nu au relevat efecte teratogene, dar în prezența toxicității materne s-a constatat fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Pentru rufinamidă nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide.

Având în vedere toate aceste date, rufinamida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu rufinamidă. Medicii trebuie să se asigure că pacientele utilizează metode contraceptive corespunzătoare și trebuie să evalueze, din punct de vedere clinic, în ce măsură contraceptivele orale sau dozele componentelor acestora, sunt adecvate, în funcție de situația clinică individuală a fiecărei paciente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Dacă femeile tratate cu rufinamidă intenționează să rămână gravide, utilizarea continuă a acestui medicament trebuie evaluată atent. Întreruperea unui tratament antiepileptic eficace în timpul sarcinii poate avea efecte nefavorabile atât pentru mamă, cât și pentru făt, dacă determină agravarea bolii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă rufinamida se excretă în laptele uman. Datorită efectelor nocive potențiale asupra sugarului, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului matern cu rufinamidă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectele asupra fertilității în urma tratamentului cu rufinamidă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rufinamida poate determina amețeli, somnolență și vedere încețoșată. În funcție de sensibilitatea individuală, rufinamida poate avea influență minoră până la majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să manifeste prudență în timpul activităților care presupun un grad înalt de atenție, de exemplu conducerea vehiculelor sau manipularea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Programul de dezvoltare clinică a inclus peste 1900 de pacienți cu diferite tipuri de epilepsie, cărora li s-a administrat rufinamidă. În general, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea, amețelile, fatigabilitatea și somnolența. La pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, cele mai frecvente reacții adverse, observate cu o frecvență superioară față de placebo, au fost somnolența și vărsăturile. Reacțiile adverse au fost în general de intensitate redusă până la moderată. La pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, rata întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost de 8,2% la pacienții cărora li s-a administrat rufinamidă și de 0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului în grupul tratat cu rufinamidă au fost erupțiile cutanate și vărsăturile.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt enumerate reacțiile adverse raportate cu o incidență superioară față de placebo, în timpul studiilor dublu orb efectuate la pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut, sau în general la pacienții tratați cu rufinamidă. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de terminologia și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări		Pneumonie Gripă Rinofaringită Otită Sinuzită Rinită		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate*	
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie Tulburări de alimentație Reducere a apetitului alimentar		
Tulburări psihice		Anxietate Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență* Cefalee Amețeli*	Stare de rău epileptic* Convulsii Tulburări de coordonare* Nistagmus Hiperactivitate psihomotorie Tremor		
Tulburări oculare		Diplopie Vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Epistaxis		
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Dureri la nivelul abdomenului superior Constipație Dispepsie Diaree		
Tulburări hepatobiliare			Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate*		
		Acnee		
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și tulburări osoase		Dureri de spate		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Oligomenoree		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Tulburări de mers*		
Investigații diagnostice		Scădere în greutate		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziuni craniene Contuzie		

*A se vedea de asemenea pct. 4.4.

Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani)

Într-un studiu multicentric, în regim deschis, care a comparat tratamentul adăugat cu rufinamidă față de tratamentul cu orice alt MAE, la alegerea investigatorului, administrate în plus față de schema de tratament existentă cu 1 până la 3 MAE, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani cu SLG inadecvat controlat, 25 pacienți, dintre care 10 subiecți cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, au fost expuși la rufinamidă, administrată ca tratament adăugat, timp de 24 săptămâni, într-o doză de 45 mg/kg și zi, divizată în 2 prize. În grupul de tratament cu rufinamidă, evenimentele adverse induse de terapie cel mai frecvent raportate (apărute la $\geq 10\%$ din subiecți) au fost: infecție de tract respirator superior și vărsături (28,0% fiecare), pneumonie și somnolență (20,0% fiecare), sinuzită, otită medie, diaree, tuse și febră cu valori mari (16,0% fiecare) și bronșită, constipație, congestie nazală, erupție cutanată tranzitorie, iritabilitate și scădere a apetitului alimentar (12% fiecare). Frecvența, tipul și severitatea acestor reacții adverse au fost similare cu cele observate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți. Caracterizarea vârstei pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani nu a fost identificată în baza limitată de date referitoare la siguranță, pe seama numărului mic de pacienți din cadrul studiului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj acut, stomacul poate fi golit prin lavaj gastric sau prin inducerea emezei. Nu există antidot specific pentru rufinamidă. Se impun măsuri terapeutice de susținere, care pot include hemodializa (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de doze repetate de 7200 mg pe zi nu a fost asociată cu semne sau simptome majore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă; codul ATC: N03AF03.

Mecanism de acțiune

Rufinamida modulează activitatea canalelor de sodiu, prelungind starea acestora de inactivitate. Rufinamida este activă la diverse modele animale de epilepsie.

Experiența clinică

Într-un studiu clinic în dublu orb, controlat cu placebo, Inovelon (comprimate de rufinamidă) a fost administrat în doze de cel mult 45 mg/kg și zi, timp de 84 de zile, la 139 de pacienți cu convulsii controlate inadecvat din punct de vedere terapeutic, asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (incluzând atât crize de absență atipice cât și crize convulsive atone). Pacienții de sex masculin și feminin (cu vârsta cuprinsă între 4 și 30 ani) au fost eligibili dacă au avut în antecedente mai multe tipuri de crize convulsive, care au trebuit să includă atât crize de absență atipice cât și crize convulsive atone (adică crize convulsive tonice-atonice sau astatice), dacă erau tratați concomitent cu 1 până la 3 medicamente antiepileptice în scheme terapeutice stabilizate, dacă au avut cel puțin 90 de crize convulsive în luna precedentă perioadei inițiale cu durata de 28 zile, dacă li s-a efectuat o EEG în decursul a 6 luni anterioare intrării în studiu care a demonstrat un tipar de complexe vârf-undă lente (2,5 Hz), dacă aveau o greutate de cel puțin 18 kg și dacă a existat un examen imagistic TC sau IRM care să confirme absența leziunilor progresive. Toate crizele convulsive au fost clasificate conform Clasificării revizuite a crizelor convulsive a International League Against Epilepsy (Liga internațională împotriva epilepsiei). Deoarece este dificil pentru persoanele care au grijă de pacienți să diferențieze cu precizie crizele convulsive tonice și atonice, comitetul de experți internaționali în neurologie pediatrică a convenit să grupeze aceste tipuri de crize convulsive și să le denumească crize convulsive tonice-atonice sau „crize convulsive atone”. Ca atare, crizele convulsive atone au fost utilizate ca unul dintre criteriile principale de evaluare. S-a observat o îmbunătățire semnificativă pentru toate cele trei criterii principale de evaluare: modificarea procentuală a frecvenței totale a convulsiilor în decurs de 28 de zile, în timpul fazei de întreținere, comparativ cu valorile inițiale (-35,8% cu Inovelon față de -1,6% cu placebo, $p=0,0006$), numărul convulsiilor tonice-atonice (-42,9% cu Inovelon față de 2,2% cu placebo, $p=0,0002$), evaluarea severității convulsiilor conform Evaluării Globale realizată de către părinte/supraveghetor la sfârșitul fazei dublu orb (mult sau foarte mult ameliorată la 32,2% dintre pacienții din grupul tratat cu Inovelon față de 14,5% în grupul la care s-a administrat placebo, $p=0,0041$).

În plus, Inovelon (rufinamidă sub forma farmaceutică de suspensie orală) a fost administrat în cadrul unui studiu multicentric, în regim deschis, care a comparat rufinamida cu orice alt MAE la alegerea investigatorului ca tratament adăugat la schema de tratament existentă cu 1 până la 3 MAE, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 4 ani cu SLG inadecvat controlat. În cadrul acestui studiu, 25 pacienți au fost expuși la rufinamidă ca tratament adăugat timp de 24 săptămâni, într-o doză de 45 mg/kg și zi administrată divizat în 2 prize. În grupul de control, la un număr total de 12 pacienți li s-a administrat orice alt MAE, la alegerea investigatorului, în grupul de control. Studiul a fost conceput în principal pentru evaluarea siguranței și nu a avut o putere adecvată pentru a evidenția o diferență privind variabilele de eficacitate legate de crizele convulsive. Profilul evenimentelor adverse a fost similar cu cel observat la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți. În plus, studiul a investigat dezvoltarea cognitivă, comportamentul și dezvoltarea limbajului la subiecții tratați cu rufinamidă, comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat orice alt MAE. Modificarea mediei celor mai mici pârte pentru Scorul total al problemelor al Chestionarului privind comportamentului copiilor (Child Behaviour Checklist, CBCL) după 2 ani de tratament a fost de 53,75 pentru grupul tratat cu orice alt MAE și de 56,35 pentru grupul tratat cu rufinamidă (diferența medie a CMMP [ÎÎ 95%] +2,60 [-10,5, 15,7]; $p=0,6928$), iar diferența dintre tratamente a fost de -2,776 (ÎÎ 95%: -13,3, 7,8, $p=0,5939$).

Modelele populaționale de tip farmacocinetic/farmacodinamic au demonstrat faptul că reducerea frecvenței convulsiilor totale și a celor tonice-atonice, îmbunătățirea evaluării globale a severității convulsiilor și creșterea probabilității de reducere a frecvenței convulsiilor au fost dependente de concentrațiile plasmatice ale rufinamidei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ 6 ore de la administrare. În condiții de repaus alimentar și de consum de alimente, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și ASC plasmatice ale rufinamidei cresc mai puțin decât proporțional cu creșterea dozelor, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienți, probabil datorită absorbției limitate de doză. După administrarea unor doze unice, consumul de alimente crește biodisponibilitatea (ASC) rufinamidei cu aproximativ 34% și concentrația plasmatică maximă cu 56%.

Inovelon suspensie orală și Inovelon comprimate filmate s-au dovedit a fi bioechivalente.

Distribuție

În studiile *in-vitro* numai o mică proporție a rufinamidei (34%) a fost legată de proteinele serice umane, cu implicarea de aproximativ 80% a albuminei. Aceasta indică un risc minim de interacțiuni medicamentoase prin deplasarea de pe locurile de legare, în timpul administrării concomitente a altor substanțe. Rufinamida a fost distribuită în mod egal între eritrocite și plasmă.

Metabolizare

Rufinamida este eliminată aproape exclusiv prin metabolizare. Calea principală de metabolizare este reprezentată de hidroliza grupului carboxilamidic, cu formarea unui derivat acid CGP 47292, inactiv din punct de vedere farmacologic. Metabolismul mediat de citocromul P450 este foarte redus. Formarea unor cantități mici de conjugați de glutatation nu poate fi complet exclusă.

Rufinamida a demonstrat *in-vitro* o capacitate redusă sau nesemnificativă de a acționa ca inhibitor competitiv sau la nivelul mecanismului de acțiune al următoarelor enzime umane P450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 sau CYP4A9/11-2.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6-10 ore la subiecții sănătoși și la pacienții cu epilepsie. Când este administrată de două ori pe zi, la intervale de 12 ore, gradul acumulării rufinamidei poate fi evaluat prin timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acesteia, indicând faptul că farmacocinetica rufinamidei este independentă de timp (deci nu are loc fenomenul de autoinducție a metabolizării).

Într-un studiu cu radiotrasor efectuat la trei voluntari sănătoși, compusul parental (rufinamida) a fost componenta radioactivă principală la nivel plasmatic, reprezentând aproximativ 80% din radioactivitatea totală, în timp ce metabolitul CGP 47292 a reprezentat doar aproximativ 15%. Excreția renală a fost calea predominantă de eliminare pentru produșii de metabolizare ai substanței active, reprezentând 84,7% din doză.

Liniaritate/non-liniaritate

Biodisponibilitatea rufinamidei este dependentă de doză. Biodisponibilitatea se reduce odată cu creșterea dozei.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Sexul

S-au utilizat modele farmacocinetice populaționale pentru a evalua modul în care diferențele legate de sex influențează farmacocinetica rufinamidei. Aceste evaluări au indicat faptul că diferențele legate de sex nu influențează farmacocinetica rufinamidei într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Insuficiență renală

Farmacocinetica în cazul administrării unei singure doze de rufinamidă 400 mg nu a fost modificată la pacienții cu insuficiență renală cronică și severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice au fost reduse cu aproximativ 30% în condițiile efectuării ședinței de hemodializă după administrarea rufinamidei, sugerând utilitatea acestei proceduri în caz de supradozaj (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Insuficiență hepatică

Deoarece nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică, Inovelon nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Un studiu farmacocinetic efectuat la voluntari sănătoși vârstnici nu a evidențiat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici, comparativ cu adulții mai tineri.

Copii (cu vârsta cuprinsă între 1-12 ani)

În general, copiii prezintă un clearance al rufinamidei mai redus comparativ cu adulții, această diferență fiind legată de suprafața corporală, clearance-ul rufinamidei crescând odată cu greutatea corporală.

O analiză recentă de farmacocinetică populațională referitoare la rufinamidă, realizată pe baza datelor cumulate a 139 de subiecți (115 pacienți cu SLG și 24 de subiecți sănătoși), inclusiv 83 de pacienți copii și adolescenți cu SLG (10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 4 ani, 14 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și < 8 ani, 21 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 8 și < 12 ani și 24 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) a arătat că, atunci când rufinamida se dozează în mg/kg și zi la subiecții cu SLG cu vârsta cuprinsă între 1 și < 4 ani, se obține o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu SLG cu vârsta ≥ 4 ani, pentru care eficiența a fost demonstrată.

Nu s-au efectuat studii la nou-născuți sau la sugari și copiii mici cu vârsta sub 1 an.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței nu au evidențiat riscuri speciale, la doze relevante din punct de vedere clinic.

Toxicitatea observată la câini, la concentrații similare celor ale expunerii la doza maximă recomandată la om, a constat în modificări hepatice, care au inclus trombi biliari, colestază și creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, presupuse a fi corelate cu hipersecreția biliară la această specie. Studiile de toxicitate după doze repetate la șobolani și maimuțe nu au evidențiat nici un risc asociat.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării, s-au constatat reduceri ale dezvoltării fetale și ale ratei de supraviețuire și câteva cazuri de nașteri de feți morți, secundare toxicității materne. Cu toate acestea, la descendenți nu s-au observat efecte morfologice sau funcționale, inclusiv asupra capacității de învățare sau de memorizare. Rufinamida nu a prezentat efecte teratogene la șoareci, șobolani sau iepuri.

Profilul de toxicitate al rufinamidei la animalele tinere a fost similar cu cel observat la animalele adulte. S-a observat o reducere a creșterii greutății corporale, atât la exemplarele tinere, cât și la cele adulte de șobolan și câine. S-a observat o toxicitate hepatică ușoară la animalele tinere, precum și cele

adulte, la valori de expunere mai mici decât sau similare cu cele care sunt atinse la pacienți. A fost demonstrată reversibilitatea tuturor constatărilor după oprirea tratamentului.

Rufinamida nu a fost genotoxică și nu a prezentat potențial carcinogen. O reacție adversă neobservată în studiile clinice, dar constatată la animale, la concentrații similare celor corespunzătoare expunerii clinice și cu posibilă relevanță asupra utilizării la om, a fost reprezentată de mielofibroza măduvei osoase, într-un studiu privind carcinogeneza la șoarece. Tumorile osoase benigne (osteome) și hiperostoza observate la șoarece au fost considerate rezultatul activării unui virus specific pentru șoareci, de către ionii de fluorură, pe parcursul metabolizării oxidative a rufinamidei.

În ceea ce privește potențialul imunotoxic, într-un studiu de 13 săptămâni, s-au observat reducerea și involuția timusului la câini, cu un răspuns semnificativ la doze mari, la câinii mascul. În studiul de 13 săptămâni, modificările măduvei osoase și structurilor limfoide la femele au fost raportate la doze mari, cu o incidență redusă. La șobolani, celularitatea diminuată a măduvei osoase și atrofia timusului s-au observat numai în studiul privind carcinogeneza.

Evaluarea riscului de mediu (ERM):

Studiile de evaluare a riscurilor la adresa mediului înconjurător au arătat că rufinamida este foarte persistentă în mediul înconjurător (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)

Carmeloză sodică (E466)

Acid citric anhidru (E330)

Emulsie de simeticonă, conținând 30% apă purificată, ulei de silicon, polisorbit 65 (E436), metilceluloză (E461), gel de dioxid de siliciu, polietilen glicol stearat, acid sorbic (E200), acid benzoic (E210) și acid sulfuric (E513).

Poloxamer 188

Aromă de portocale

Hidroxietilceluloză

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Sorbit de potasiu (E202)

Parahidroxibenzoat de propil

Propilenglicol (E1520).

Sorbitol (E420), lichid (necristalizant)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere: 90 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din tereftalat de polietilenă orientată (o-PET) cu dop din polipropilenă (PP) cu sistem de închidere securizat pentru copii; fiecare flacon conține 460 ml suspensie și este ambalat în cutie de carton.

Fiecare cutie conține un flacon, două seringi dozatoare pentru administrare orală, calibrate identic și un adaptor pentru flacon (PIBA). Seringile dozatoare pentru administrare orală prezintă gradații de câte 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Preparare: adaptorul pentru flacon (PIBA), furnizat în cutia medicamentului, trebuie montat ferm pe gâtul flaconului, înainte de administrare și va rămâne pe loc pe durata utilizării flaconului. Seringa dozatoare trebuie introdusă în adaptorul pentru flacon și doza este extrasă din flaconul răsturnat. Capacul trebuie repus la loc după fiecare utilizare. Capacul se fixează adecvat când adaptorul pentru flacon este poziționat.

Tub nasogastric (NG): tub din policlorură de vinil (PVC) cu o lungime nu mai mare de 40 cm și un diametru nu mai mare de 5 Fr. Pentru a asigura dozarea corectă, după administrarea suspensiei orale, tubul de alimentație enterală trebuie spălat cel puțin o dată cu 1 ml de apă.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Acest medicament ar putea reprezenta un risc la adresa mediului înconjurător. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/017

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2007
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Inovelon 100 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține rufinamidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10

10 comprimate filmate

30

30 de comprimate filmate

50

50 de comprimate filmate

60

60 de comprimate filmate

100

100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP (LL/AAAA)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/001-005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Inovelon 100 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 100 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Inovelon 200 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține rufinamidă 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10

10 comprimate filmate

30

30 de comprimate filmate

50

50 de comprimate filmate

60

60 de comprimate filmate

100

100 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP (LL/AAAA)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/006-010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Inovelon 200 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 200 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Inovelon 400 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține rufinamidă 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10

10 comprimate filmate

30

30 de comprimate filmate

50

50 de comprimate filmate

60

60 de comprimate filmate

100

100 de comprimate filmate

200

200 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP (LL/AAAA)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/011-016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Inovelon 400 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 400 mg comprimate filmate
Rufinamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eisai

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inovelon 40 mg/ml suspensie orală
Rufinamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml Inovelon suspensie orală conține rufinamidă 40 mg.
1 flacon conține rufinamidă 18400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea parahidroxibenzoat de metil (E218)
parahidroxibenzoat de propil
sorbitol (E420) și acid benzoic (E210)

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală 460 ml.
Fiecare cutie conține 1 flacon, 2 seringi și 1 adaptor pentru flacon (PIBA).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita bine înaintea utilizării.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

După prima deschidere: a se utiliza în decurs de 90 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/378/017

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Inovelon 100 mg comprimate filmate
Inovelon 200 mg comprimate filmate
Inovelon 400 mg comprimate filmate
Rufinamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Inovelon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inovelon
3. Cum să utilizați Inovelon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Inovelon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Inovelon și pentru ce se utilizează

Inovelon conține o substanță activă numită rufinamidă. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice, care se utilizează pentru tratamentul epilepsiei (o afecțiune în care persoana are convulsii sau crize).

Inovelon este utilizat împreună cu alte medicamente în tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut la adulți, adolescenți și copii începând de la vârsta de 1 an. Sindromul Lennox-Gastaut este o denumire pentru un grup de epilepsii severe, în care este posibil să aveți convulsii repetate, de diverse tipuri.

Inovelon v-a fost administrat de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul convulsiilor sau al crizelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inovelon

Nu luați Inovelon:

- dacă sunteți alergic la rufinamidă sau derivați triazolici sau la oricare dintre celelalte componente ale Inovelon (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sindromul de QT scurt congenital sau antecedente familiale privind un astfel de sindrom (tulburări ale conducerii electrice la nivelul inimii), deoarece rufinamida poate înrăutăți această boală.
- aveți probleme cu ficatul. Există informații limitate privind utilizarea rufinamidei la acest grup de pacienți, de aceea ar putea fi necesară o creștere mai lentă a dozei de medicament în cazul dumneavoastră. Dacă boala dumneavoastră de ficat este severă, medicul poate decide că Inovelon nu este recomandat pentru dumneavoastră.

- observați apariția unei erupții pe piele sau a febrei. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice. Adresați-vă imediat medicului, deoarece, în cazuri foarte rare, aceste reacții pot deveni grave.
- observați creșterea numărului, severității sau duratei convulsiilor; trebuie să contactați imediat medicul dacă se întâmplă acest lucru.
- aveți dificultăți de mers, mișcări anormale, amețeli sau somnolență; informați medicul dacă se întâmplă oricare dintre aceste lucruri.
- dacă luați acest medicament și aveți în orice moment gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital imediat** (vezi pct. 4).

Adresați-vă medicului, chiar dacă aceste evenimente au avut loc în trecut.

Copii

Inovelon nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 1 an, întrucât nu există suficiente informații cu privire la utilizarea sa la această grupă de vârstă.

Inovelon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Dacă luați următoarele medicamente: fenobarbital, fosfenitoină, fenitoină sau primidonă, poate fi necesară monitorizarea dumneavoastră timp de două săptămâni, la începutul sau la terminarea tratamentului cu rufinamidă, sau după orice modificare semnificativă a dozei. Poate fi necesară modificarea dozei altor medicamente, deoarece eficacitatea acestora poate fi ușor scăzută când sunt administrate împreună cu rufinamida.

Medicamentele antiepileptice și Inovelon

Dacă medicul vă prescrie sau vă recomandă un alt tratament pentru epilepsie (de exemplu valproat), trebuie să îi spuneți că luați Inovelon, deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei.

La adulți și copii, utilizarea de valproat concomitent cu rufinamida determină concentrații mari de rufinamidă în sânge. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați valproat, întrucât poate fi necesar ca medicul să vă reducă doza de Inovelon.

Spuneți medicului dacă luați contraceptive hormonale/orale, de exemplu „pilula”. Inovelon poate face ca pilula să nu fie eficace în prevenirea sarcinii. Prin urmare, vi se recomandă să utilizați o metodă contraceptivă suplimentară, sigură și eficientă (cum este o metodă de tip barieră, de exemplu prezervativ), atunci când luați Inovelon.

Spuneți medicului dacă luați substanța anticoagulantă numită warfarină. Poate fi necesar ca medicul să modifice doza.

Spuneți medicului dacă luați digoxină (un medicament folosit în tratamentul bolilor de inimă). Poate fi necesar ca medicul să modifice doza.

Inovelon împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3 – „Cum să utilizați Inovelon” pentru recomandări privind utilizarea Inovelon împreună cu alimente și băuturi.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Inovelon. Trebuie să urmați tratamentul cu Inovelon în timpul sarcinii numai dacă este recomandat de către medic.

Vi se recomandă să nu alăptați în timpul tratamentului cu Inovelon, deoarece nu se cunoaște dacă rufinamida trece în laptele matern.

În cazul în care sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive în timpul tratamentului cu Inovelon.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament concomitent cu Inovelon.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Inovelon vă poate face să vă simțiți amețit, somnolent sau vă poate afecta vederea, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Dacă vi se întâmplă aceste lucruri, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Inovelon conține lactoză

Dacă medicul v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Inovelon conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Inovelon

Luați întotdeauna Inovelon exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Găsirea dozei optime de Inovelon pentru dumneavoastră poate să dureze un timp. Medicul dumneavoastră vă va calcula doza, care depinde de vârsta dumneavoastră, de greutatea corporală și de utilizarea sau nu a Inovelon împreună cu un alt medicament, numit valproat.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg pe kilogram de greutate corporală pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește o dată la trei zile cu câte 10 mg pe kilogram de greutate corporală.

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de 45 mg pe kilogram de greutate corporală pe zi. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de 30 mg pe kilogram de greutate corporală pe zi.

Copii cu vârsta de 4 ani sau peste și greutate sub 30 kg

Doza inițială recomandată este de 200 mg pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește o dată la trei zile cu câte 200 mg.

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de 1000 mg pe zi. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de 600 mg pe zi.

Adulți, adolescenți și copii cu greutate de 30 kg sau peste

Doza inițială recomandată este de 400 mg pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește la interval de două zile cu câte 400 mg.

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de cel mult 3200 mg, în funcție de greutatea corporală. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de cel mult 2200 mg, în funcție de greutatea corporală.

Unii pacienți pot răspunde la doze mai mici și medicul poate modifica doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

În cazul în care prezentați reacții adverse, medicul poate crește doza mai lent.

Comprimatele de Inovelon trebuie luate cu apă, de două ori pe zi, dimineața și seara. Inovelon trebuie luat împreună cu alimente. Dacă aveți dificultăți la înghițire, puteți sfărâma comprimatul, iar apoi să amestecați pulberea în aproximativ o jumătate de pahar cu apă (100 ml) și să beți imediat soluția rezultată. De asemenea, puteți să rupeți comprimatele în două doze egale și să le înghițiți cu apă.

Nu reduceți doza de medicament și nu întrerupeți definitiv tratamentul, decât în cazul în care medicul vă spune să procedați astfel.

Dacă luați mai mult Inovelon decât trebuie

Dacă este posibil să fi luat mai mult Inovelon decât trebuie, spuneți imediat unei persoane apropiate (rudă sau prieten), medicului sau farmacistului, sau adresați-vă secției de urgențe a celui mai apropiat spital, luând medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Inovelon

Dacă uitați să luați o doză, continuați să luați medicamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați mai mult decât o doză, cereți sfatul medicului.

Dacă încetați să luați Inovelon

Dacă medicul vă recomandă să întrerupeți definitiv tratamentul, urmați instrucțiunile acestuia cu privire la scăderea treptată a dozei de Inovelon, pentru a reduce riscul creșterii numărului de convulsii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Inovelon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave:

Erupții pe piele și/sau febră: acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice. Dacă prezentați aceste reacții, spuneți-i medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital.

Modificare a tipurilor de convulsii apărute/creștere a frecvenței convulsiilor care durează o perioadă lungă (numite stare de rău epileptic). Spuneți-i imediat medicului.

Un mic număr de persoane tratate cu medicamente antiepileptice, cum este Inovelon, au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți în orice moment astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2).

În cazul administrării acestui medicament puteți prezenta următoarele reacții adverse. Spuneți medicului dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Reacțiile adverse foarte frecvente (la mai mult de 1 din 10 pacienți) la Inovelon sunt:

Amețeli, dureri de cap, greață, vărsături, somnolență, oboseală.

Reacțiile adverse frecvente (la mai mult de 1 din 100 de pacienți) la Inovelon sunt:

Probleme la nivelul nervilor, care includ: dificultăți la mers, mișcări anormale, convulsii/crize epileptice, mișcări neobișnuite ale ochilor, vedere încețoșată, tremurături.

Probleme la nivelul stomacului, care includ: dureri de stomac, constipație, indigestie, scaune lichide (diaree), pierdere a poftei de mâncare sau modificări ale poftei de mâncare, scădere în greutate.

Infecții: infecții ale urechii, gripă, congestie nazală, infecții respiratorii.

În plus, unii pacienți au prezentat: anxietate, insomnie, sângerări nazale, acnee, erupții pe piele, dureri de spate, cicluri menstruale neregulate, echimoze (învinețiri), leziuni craniene (ca rezultat al accidentării în timpul unei convulsii).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (între 1 din 100 și 1 din 1000 de pacienți) la Inovelon sunt:

Reacții alergice și creștere a valorilor de laborator care reflectă funcția ficatului (creșteri ale valorilor enzimelor hepatice).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inovelon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice modificare în aspectul medicamentului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Inovelon

- Substanța activă este rufinamida.

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține rufinamidă 100 mg.

Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține rufinamidă 200 mg.

Fiecare comprimat filmat de 400 mg conține rufinamidă 400 mg.

- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460), amidon de porumb, croscarmeloză sodică (E468), hipromeloză (E464), stearat de magneziu, laurilsulfat de sodiu și dioxid de siliciu coloidal anhidru. Filmul conține hipromeloză (E464), macrogol (8000), dioxid de titanu (E171), talc și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Inovelon și conținutul ambalajului

- Comprimatele de Inovelon 100 mg sunt comprimate filmate de culoare roz, ovale, ușor convexe, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu 'C261' pe o față și netede pe cealaltă față. Sunt disponibile în cutii cu 10, 30, 50, 60 și 100 de comprimate filmate.
- Comprimatele de Inovelon 200 mg sunt comprimate filmate de culoare roz, ovale, ușor convexe, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu 'C262' pe o față și netede pe cealaltă față. Sunt disponibile în cutii cu 10, 30, 50, 60 și 100 de comprimate filmate.
- Comprimatele de Inovelon 400 mg sunt comprimate filmate de culoare roz, ovale, ușor convexe, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu 'C263' pe o față și netede pe cealaltă față. Sunt disponibile în cutii cu 10, 30, 50, 60, 100 și 200 de comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Germania

e-mail: medinfo_de@eisai.net

Fabricantul:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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)

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Inovelon 40 mg/ml suspensie orală Rufinamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Inovelon și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inovelon
3. Cum să utilizați Inovelon
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Inovelon
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Inovelon și pentru ce se utilizează

Inovelon conține o substanță activă numită rufinamidă. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice, care se utilizează pentru tratamentul epilepsiei (o afecțiune în care persoana are convulsii sau crize).

Inovelon este utilizat împreună cu alte medicamente în tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut la adulți, adolescenți și copii începând de la vârsta de 1 an. Sindromul Lennox-Gastaut este o denumire pentru un grup de epilepsii severe, în care este posibil să aveți convulsii repetate, de diverse tipuri.

Inovelon v-a fost administrat de către medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul convulsiilor sau al crizelor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inovelon

Nu luați Inovelon:

- dacă sunteți alergic la rufinamidă sau derivați triazolici sau la oricare dintre celelalte componente ale Inovelon (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sindromul de QT scurt congenital sau antecedente familiale privind un astfel de sindrom (tulburări ale conducerii electrice la nivelul inimii), deoarece rufinamida poate înrăutăți această boală.
- aveți probleme cu ficatul. Există informații limitate privind utilizarea rufinamidei la acest grup de pacienți, de aceea ar putea fi necesară o creștere mai lentă a dozei de medicament în cazul dumneavoastră. Dacă boala dumneavoastră de ficat este severă, medicul poate decide că Inovelon nu este recomandat pentru dumneavoastră.

- observați apariția unei erupții pe piele sau a febrei. Acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice. Adresați-vă imediat medicului, deoarece, în cazuri foarte rare, aceste reacții pot deveni grave.
- observați creșterea numărului, severității sau duratei convulsiilor; trebuie să contactați imediat medicul dacă se întâmplă acest lucru.
- aveți dificultăți de mers, mișcări anormale, amețeli sau somnolență; informați medicul dacă se întâmplă oricare dintre aceste lucruri.
- dacă luați acest medicament și aveți în orice moment gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la spital imediat** (vezi pct. 4).

Adresați-vă medicului, chiar dacă aceste evenimente au avut loc în trecut.

Copii

Inovelon nu trebuie administrat copiilor cu vârsta mai mică de 1 an, întrucât nu există suficiente informații cu privire la utilizarea sa la această grupă de vârstă.

Inovelon împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Dacă luați următoarele medicamente: fenobarbital, fosfenitoină, fenitoină sau primidonă, poate fi necesară monitorizarea dumneavoastră timp de două săptămâni, la începutul sau la terminarea tratamentului cu rufinamidă, sau după orice modificare semnificativă a dozei. Poate fi necesară modificarea dozei altor medicamente, deoarece eficacitatea acestora poate fi ușor scăzută când sunt administrate împreună cu rufinamida.

Medicamentele antiepileptice și Inovelon

Dacă medicul vă prescrie sau vă recomandă un alt tratament pentru epilepsie (de exemplu valproat), trebuie să îi spuneți că luați Inovelon, deoarece este posibil să fie necesară modificarea dozei.

La adulți și copii, utilizarea de valproat concomitent cu rufinamida determină concentrații mari de rufinamidă în sânge. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați valproate, întrucât poate fi necesar ca medicul să vă reducă doza de Inovelon.

Spuneți medicului dacă luați contraceptive hormonale/orale, de exemplu „pilula”. Inovelon poate face ca pilula să nu fie eficace în prevenirea sarcinii. Prin urmare, vi se recomandă să utilizați o metodă contraceptivă suplimentară, sigură și eficientă (cum este o metodă de tip barieră, de exemplu prezervativ), atunci când luați Inovelon.

Spuneți medicului dacă luați substanța anticoagulantă numită warfarină. Poate fi necesar ca medicul să modifice doza.

Spuneți medicului dacă luați digoxină (un medicament folosit în tratamentul bolilor de inimă). Poate fi necesar ca medicul să modifice doza.

Inovelon împreună cu alimente și băuturi

Vezi pct. 3 – „Cum să utilizați Inovelon” pentru recomandări privind utilizarea Inovelon împreună cu alimente și băuturi.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Inovelon. Trebuie să urmați tratamentul cu Inovelon în timpul sarcinii numai dacă este recomandat de către medic.

Vi se recomandă să nu alăptați în timpul tratamentului cu Inovelon, deoarece nu se cunoaște dacă rufinamida trece în laptele matern.

În cazul în care sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați metode contraceptive în timpul tratamentului cu Inovelon.

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament concomitent cu Inovelon.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Inovelon vă poate face să vă simțiți amețit, somnolent sau vă poate afecta vederea, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Dacă vi se întâmplă aceste lucruri, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Inovelon conține sorbitol (E420)

Fiecare ml de Inovelon conține sorbitol 175 mg (E420). Sorbitol este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

Sorbitolul poate determina disconfort gastrointestinal și efect laxativ ușor.

Utilizarea de Inovelon cu un alt medicament antiepileptic care conține sorbitol poate afecta modul de acțiune al acestora. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați orice alte medicamente antiepileptice cu sorbitol.

Inovelon conține acid benzoic (E210)

Fiecare ml de Inovelon conține acid benzoic (E210) mai puțin de 0,01 mg. Acidul benzoic poate crește riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuții cu vârsta până la 4 săptămâni.

Inovelon conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

Inovelon conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil

Aceste componente pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

3. Cum să utilizați Inovelon

Luați întotdeauna Inovelon exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Găsirea dozei optime de Inovelon pentru dumneavoastră poate să dureze un timp. Medicul dumneavoastră vă va calcula doza, care depinde de vârsta dumneavoastră, de greutatea corporală și de utilizarea sau nu a Inovelon împreună cu un alt medicament, numit valproat.

Copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani

Doza inițială recomandată este de 10 mg (0,25 ml) pe kilogram de greutate corporală pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește o dată la trei zile cu câte 10 mg (0,25 ml) pe kilogram de greutate corporală.

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de 45 mg (1,125 ml) pe kilogram de greutate corporală pe zi. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de 30 mg (0,75 ml) pe kilogram de greutate corporală pe zi.

Copii cu vârsta de 4 ani sau peste și greutate sub 30 kg

Doza inițială recomandată este de 200 mg (5 ml) pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește o dată la trei zile cu câte 200 mg (5 ml).

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de 1000 mg (25 ml) pe zi. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de 600 mg (15 ml) pe zi.

Adulți, adolescenți și copii cu greutate de 30 kg sau peste

Doza inițială recomandată este de 400 mg (10 ml) pe zi. Aceasta se administrează în două prize egale, jumătate dimineața și jumătate seara. Medicul vă va calcula doza și o poate crește la interval de două zile cu câte 400 mg (10 ml).

Doza zilnică maximă depinde dacă luați sau nu și medicamentul valproat. Doza zilnică maximă pentru persoanele care nu iau valproat este de cel mult 3200 mg (80 ml), în funcție de greutatea corporală. Doza zilnică maximă pentru persoanele care iau valproat este de cel mult 2200 mg (55 ml), în funcție de greutatea corporală.

Unii pacienți pot răspunde la doze mai mici și medicul poate modifica doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

În cazul în care prezentați reacții adverse, medicul poate crește doza mai lent.

Inovelon suspensie orală trebuie luat de două ori în fiecare zi, dimineața și seara. Inovelon trebuie luat împreună cu alimente.

Mod de administrare

Pentru administrarea dozelor, vă rugăm să utilizați seringă și adaptorul furnizate.

Mai jos sunt furnizate instrucțiunile privind utilizarea seringii și adaptorului:



1. A se agita bine înaintea utilizării.
2. Apăsați (1) și răsușiți capacul (2) pentru a deschide flaconul
3. Introduceți adaptorul în gâtul flaconului, până când se efectuează o etanșare compactă.

4. Împingeți pistonul seringii complet în jos
5. Introduceți seringă în deschiderea adaptorului cât mai mult posibil.
6. Răsturnați flaconul și extrageți cantitatea prescrisă de Inovelon din flacon.
7. Întoarceți flaconul vertical și scoateți seringă
8. Lăsați adaptorul pe loc și repuneți capacul pe flacon.
9. După administrarea dozei, separați corpul și pistonul și scufundați complet ambele componente în apă FIERBINTE cu săpun.
10. Scufundați corpul și pistonul în apă pentru a fi îndepărtate orice urme de detergent, scuturați-le pentru a îndepărta excesul de apă și lăsați componentele să se usuce la aer. Nu ștergeți dispenserele.
11. Nu curățați și nu reutilizați seringă după 40 de utilizări sau dacă marcajele de pe seringă se șterg.

Nu reduceți doza de medicament și nu întrerupeți definitiv tratamentul, decât în cazul în care medicul vă spune să procedați astfel.

Dacă luați mai mult Inovelon decât trebuie

Dacă este posibil să fi luat mai mult Inovelon suspensie orală decât trebuie, spuneți imediat medicului sau farmacistului, sau adresați-vă secției de urgențe a celui mai apropiat spital, luând medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Inovelon

Dacă uitați să luați o doză, continuați să luați medicamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați mai mult decât o doză, cereți sfatul medicului.

Dacă încetați să luați Inovelon

Dacă medicul vă recomandă să întrerupeți definitiv tratamentul, urmați instrucțiunile acestuia cu privire la scăderea treptată a dozei de Inovelon, pentru a reduce riscul creșterii numărului de convulsii.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Inovelon poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot fi foarte grave:

Erupții pe piele și/sau febră: acestea ar putea fi semne ale unei reacții alergice. Dacă prezentați aceste reacții, spuneți-i medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital.

Modificare a tipurilor de convulsii apărute/creștere a frecvenței convulsiilor care durează o perioadă lungă (numite stare de rău epileptic). Spuneți-i imediat medicului.

Un mic număr de persoane tratate cu medicamente antiepileptice, cum este Inovelon, au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți în orice moment astfel de gânduri, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 2).

În cazul administrării acestui medicament puteți prezenta următoarele reacții adverse. Spuneți medicului dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Reacțiile adverse foarte frecvente (la mai mult de 1 din 10 pacienți) la Inovelon sunt:

Amețeli, dureri de cap, greață, vărsături, somnolență, oboseală.

Reacțiile adverse frecvente (la mai mult de 1 din 100 pacienți) la Inovelon sunt:

Probleme la nivelul nervilor, care includ: dificultăți la mers, mișcări anormale, convulsii/crize epileptice, mișcări neobișnuite ale ochilor, vedere încețoșată, tremurături.

Probleme la nivelul stomacului, care includ: dureri de stomac, constipație, indigestie, scaune lichide (diaree), pierderea poftei de mâncare sau modificări ale poftei de mâncare, scădere în greutate.

Infecții: infecții ale urechii, gripă, congestie nazală, infecții respiratorii

În plus, unii pacienți au prezentat: anxietate, insomnie, sângerări nazale, acnee, erupții pe piele, dureri de spate, cicluri menstruale neregulate, echimoze (învinețiri), leziuni craniene (ca rezultat al accidentării în timpul unei convulsii).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (între 1 din 100 și 1 din 1000 de pacienți) la Inovelon sunt:

Reacții alergice și creștere a valorilor de laborator care reflectă funcția ficatului (creșteri ale valorilor enzimelor hepatice).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inovelon

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Dacă în flacon a rămas o cantitate de suspensie timp de peste 90 zile de la prima deschidere, nu o utilizați.

Nu utilizați Inovelon dacă observați că aspectul sau mirosul medicamentului s-au modificat. Returnați medicamentul farmacistului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Inovelon

- Substanța activă este rufinamida. Fiecare mililitru conține rufinamidă 40 mg. 5 ml conțin rufinamidă 200 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină și carmeloză sodică, acid citric anhidru, emulsie de simeticonă 30% (conținând apă purificată, ulei de silicon, polisorbit 65, metilceluloză, gel de dioxid de siliciu, polietilenă glicol stearat, acid sorbic, acid benzoic (E210) și acid sulfuric), poloxamer 188, aromă de portocale, hidroxiethylceluloză, parahidroxibenzoat de metil (E218), sorbat de potasiu (E202), parahidroxibenzoat de propil, propilen glicol (E1520), sorbitol (E420), lichid (necristalizant), și apă purificată.

Cum arată Inovelon și conținutul ambalajului

- Inovelon este o suspensie de culoare albă, ușor vâscoasă. Este furnizat într-un flacon de 460 ml cu două seringi identice și un adaptor pentru flacon (PIBA). Seringile prezintă gradații de câte 0,5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul Autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Κύπρος

Arriani Pharmaceuticals S.A.

Τηλ: + 30 210 668 3000

(Ελλάδα)

Latvija

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Vācija)

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)

Sverige

Eisai AB

Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

United Kingdom (Northern Ireland)

Eisai GmbH

Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

(Germany)

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.