

Inovelon, para o que é indicado e para o que serve?

[Rufinamida](#) (substância ativa) é indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões associadas ao síndrome de Lennox-Gastaut, em doentes com 4 anos de idade ou mais.

Quais as contraindicações do Inovelon?

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

Como usar o Inovelon?

A Rufinamida (substância ativa) destina-se a ser utilizada pela via oral. Deve ser tomada duas vezes por dia com água, de manhã e depois à noite, em duas doses igualmente divididas. Dado ter-se observado um efeito com os alimentos, Rufinamida (substância ativa) deve ser administrado com alimentos.

O tratamento com Rufinamida (substância ativa) deve ser iniciado por um médico com a especialidade de Pediatria ou Neurologia com experiência no tratamento de [epilepsia](#).

Rufinamida (substância ativa) suspensão oral e Rufinamida (substância ativa) comprimidos revestidos por película podem ser permutados em doses iguais. Os doentes devem ser monitorizados durante o período de mudança.

Comprimido

Se o doente tiver dificuldade em engolir, os comprimidos podem ser esmagados e administrados com meio copo de água.

Suspensão oral

A suspensão oral deve ser agitada vigorosamente antes de cada administração.

Posologia do Rufinamida

Compromisso renal

Um estudo em doentes com compromisso renal grave indicou não serem necessários ajustes na dose nestes doentes.

Compromisso hepático

A utilização em doentes com compromisso hepático não foi estudada.

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

Interrupção do tratamento

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

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

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

População pediátrica

A eficácia de Rufinamida (substância ativa) em crianças com 4 anos e menos de idade não foi ainda estabelecida.

Comprimido

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

Doentes <30 kg que não estejam a tomar valproato:

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg. De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 200 mg/dia, com uma frequência até cada dois dias, até uma dose máxima recomendada de 1000 mg/dia.

Foram estudadas doses até 3600 mg/dia num número limitado de doentes.

Doentes <30 kg que também estejam a tomar valproato:

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

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

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

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

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

Idosos

A informação sobre a utilização de Rufinamida (substância ativa) em pessoas idosas é limitada. Uma vez que a farmacocinética da Rufinamida (substância ativa) não é alterada nas pessoas idosas (ver secção 5.2), não é necessário

um ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade.

Suspensão oral

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

Doentes com < de 30 kg que não estejam a tomar valproato:

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

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

Doentes com < de 30 kg que também estejam a tomar valproato:

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

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

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 400 mg (a dose de 10 ml de suspensão é administrada em duas doses de 5 ml). De acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia, com

um a frequência não superior a intervalos de dois dias, até uma dose máxima recomendada como indicado na tabela seguinte.

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

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

Idosos

Existe informação limitada sobre a utilização de Rufinamida (substância ativa) em pessoas idosas.

Uma vez que a farmacocinética da Rufinamida (substância ativa) não é alterada nas pessoas idosas (ver secção 5.2), não é necessário um ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade.

Quais cuidados devo ter ao usar o Inovelon?

Estado de mal epilético

Foram observados casos de estado de mal epilético durante o tratamento com Rufinamida (substância ativa) nos estudos de desenvolvimento clínico, os quais não foram observados nos doentes a tomar placebo. Estes episódios levaram à suspensão da Rufinamida (substância ativa) em 20% dos casos.

Caso os doentes venham a desenvolver novos tipos de convulsões e/ou experimentem um aumento na frequência de ocorrência de estado de mal epilético, a razão benefício/risco da terapêutica deve ser reavaliada.

Suspensão de Rufinamida

A Rufinamida (substância ativa) deve ser retirada gradualmente para reduzir a possibilidade de ocorrência de crises epiléticas na paragem do tratamento. Em ensaios clínicos, a interrupção foi feita reduzindo a dose, aproximadamente, 25% em cada

dois dias. Não existem dados suficientes sobre a remoção de medicamentos antiepiléticos concomitantes depois de se conseguir controlar as crises com a introdução de Rufinamida (substância ativa).

Reações do sistema nervoso central

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

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram casos graves de síndrome de hipersensibilidade a medicamentos antiepiléticos incluindo DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) e síndrome de Stevens-Johnson associados à terapêutica com Rufinamida (substância ativa). Os sinais e sintomas desta disfunção foram diversos; no entanto, os doentes apresentavam tipicamente, apesar de não exclusivamente, [febre](#) e erupção cutânea associados ao envolvimento de um outro sistema de órgãos. Outras manifestações associadas incluíram linfadenopatia, resultados anormais nos testes da função hepática e hematúria.

Uma vez que a disfunção é variável na sua expressão, podem ocorrer outros sinais e sintomas de sistemas de órgãos para além dos aqui mencionados. A síndrome de hipersensibilidade a medicamentos antiepiléticos ocorreu numa associação temporal próxima do início da terapêutica com Rufinamida (substância ativa) e na população pediátrica. No caso de se suspeitar desta reação, a Rufinamida (substância ativa) deve ser interrompida e deve iniciar-se um tratamento alternativo. Todos os doentes que desenvolvam erupção cutânea enquanto estiverem a tomar Rufinamida (substância ativa), devem ser monitorizados de perto.

Encurtamento do intervalo QT

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

Mulheres com potencial para engravidar

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

Ideação suicida

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

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

Gravidez

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

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

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

Risco relacionado com a Rufinamida

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

No que respeita à Rufinamida (substância ativa), não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

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

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

No caso de uma mulher em tratamento com Rufinamida (substância ativa) planejar ficar grávida, a utilização continuada

deste produto deve ser cuidadosamente ponderada. Durante a gravidez, a interrupção de um antiepilético eficaz pode ser prejudicial, tanto para a mãe como para o feto, se resultar em agravamento da doença.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos na fertilidade após o tratamento com Rufinamida (substância ativa).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Inovelon?

Resumo do perfil de segurança

O programa de desenvolvimento clínico incluiu mais de 1900 doentes, com diferentes tipos de epilepsia, expostos à Rufinamida (substância ativa). As reações adversas notificadas com maior frequência foram, globalmente, cefaleias, tonturas, [fadiga](#) e sonolência. As reações adversas mais frequentes observadas com uma incidência mais elevada do

que o placebo, em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut, foram sonolência e vômitos.

As reações adversas foram normalmente ligeiras a moderadas em termos de gravidade. A taxa de interrupção em doentes com síndrome de Lennox-Gastaut devido a reações adversas foi de 8,2% nos doentes a receber Rufinamida (substância ativa) e de 0% nos doentes a receber placebo. As reações adversas mais frequentes que resultaram na interrupção no grupo de tratamento com Rufinamida (substância ativa) foram erupção cutânea e vômitos.

Listagem de reações adversas

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

As frequências são definidas como:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$);
- Frequentes ($\geq 1/100 < 1/10$);
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000 < 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infeções e infestações		Pneumonia Gripe Nasofaringite Otite Sinusite Rinite		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade*	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia Disfunções alimentares Diminuição do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Sonolência* Cefaleias Tonturas*	Estado de mal epilético* Convulsões Problemas de coordenação* Nistagmo Hiperatividade psicomotora Tremor		
Afeções oculares		Diplopia Visão turva		
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe		
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vómitos	Dor abdominal superior Obstipação Dipepsia Diarreia		
Afeções hepatobiliares			Aumento das enzimas hepáticas	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea* Acne		
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos		Dores nas costas		
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Oligomenorreia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Perturbação no andar*		
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição de peso		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Lesões na cabeça Contusão		

Informação adicional sobre populações especiais

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

Num estudo multicêntrico, aberto que comparou a adição de Rufinamida (substância ativa) à adição de qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade, com síndrome de Lennox-Gastaut não adequadamente controlada.

Neste estudo, 25 doentes, dos quais 10 indivíduos tinham entre 1 a 2 anos de idade, foram expostos à Rufinamida (substância ativa) como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas.

Os TEAEs (acontecimentos adversos emergentes com o tratamento) mais frequentemente notificados no grupo de tratamento da Rufinamida (substância ativa) (que ocorreram em $\geq 10\%$ dos indivíduos) foram infeção das vias respiratórias superiores e vômitos (28,0% cada), [pneumonia](#) e sonolência (20,0% cada), [sinusite](#), [otite](#) média, [diarreia](#), [tosse](#) e pirexia (16,0% cada), e [bronquite](#), obstipação, congestão nasal, erupção cutânea, irritabilidade, e perda de apetite (12,0% cada).

A frequência, tipo e gravidade destas reações adversas foi semelhante à que se observou em crianças com 4 anos de idade ou mais, em adolescentes e em adultos. A caracterização etária em doentes com menos de 4 anos de idade não foi identificada na base de dados de segurança limitada devido ao pequeno número de doentes no estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Inovelon com outros remédios?

Potencial para a Rufinamida ser afetada por outros medicamentos

Outros medicamentos antiepiléticos

As concentrações de Rufinamida (substância ativa) não são sujeitas a alterações clinicamente relevantes quando coadministrada com medicamentos antiepiléticos que se sabe serem indutores de enzimas.

O início da administração de valproato a doentes em terapêutica com Rufinamida (substância ativa) pode levar a um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de Rufinamida (substância ativa). Os aumentos mais pronunciados foram observados em doentes com baixo peso corporal (<30 kg).

Desta forma, deve ser considerada uma redução na dose de Rufinamida (substância ativa) em doentes com menos de 30 kg que iniciem a terapêutica com [valproato](#).

A adição ou descontinuação destes medicamentos ou o ajuste da sua dose durante a terapêutica com Rufinamida (substância ativa) pode requerer um ajuste na posologia de Rufinamida (substância ativa).

Não foram observadas alterações significativas na concentração de Rufinamida (substância ativa) após coadministração com [lamotrigina](#), [topiramato](#) ou benzodiazepinas.

Potencial para a Rufinamida afetar outros medicamentos

Outros medicamentos antiepiléticos

As interações farmacocinéticas entre a Rufinamida (substância ativa) e outros medicamentos antiepiléticos foram avaliadas em doentes com epilepsia utilizando modelação farmacocinética

populacional. A Rufinamida (substância ativa) não aparenta ter qualquer efeito clinicamente relevante nas concentrações de estado estacionário da [carbamazepina](#), lamotrigina, [fenobarbital](#), topiramato, fenitoína ou valproato.

Contraceptivos orais

A coadministração de Rufinamida (substância ativa) 800 mg b.i.d. e um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 µg e noretindrona 1 mg) durante 14 dias resultou numa diminuição média da AUC₀₋₂₄ do etinilestradiol em 22% e da AUC₀₋₂₄ da noretindrona em 14%. Não foram realizados estudos com outros contraceptivos orais ou implantes. As mulheres em idade fértil a utilizar contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adicional que seja seguro e eficaz.

Enzimas do citocromo P450

A Rufinamida (substância ativa) é metabolizada por hidrólise, não sendo metabolizada em grau apreciável pelas enzimas do citocromo P450. Adicionalmente, a Rufinamida (substância ativa) não inibe a atividade das enzimas do citocromo P450. Desta forma, não é provável que ocorram interações clinicamente significativas da Rufinamida (substância ativa) mediadas pela inibição do sistema do citocromo P450. Demonstrou-se que a Rufinamida (substância ativa) induz a enzima CYP3A4 do citocromo P450 podendo, desta forma, reduzir as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por esta enzima. O efeito é modesto a moderado.

A atividade média da CYP3A4, tal como avaliada pela depuração do triazolam, aumentou 55% após 11 dias de tratamento com Rufinamida (substância ativa) 400 mg b.i.d. A exposição do triazolam foi reduzida em 36%. Doses mais elevadas de Rufinamida (substância ativa) podem resultar numa indução mais pronunciada. Não é de excluir que a Rufinamida (substância ativa) possa também diminuir a exposição de substâncias metabolizadas por outras enzimas

ou transportados por outras [proteínas](#) transportadoras tais como a glicoproteína P.

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

Um estudo específico de interação em indivíduos saudáveis não revelou qualquer influência da Rufinamida (substância ativa) numa dose de 400 mg b.i.d. na farmacocinética da [olanzapina](#), um substrato da CYP1A2.

Exclusivo Suspensão oral

Para-hidroxibenzoatos

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

Sorbitol

Rufinamida (substância ativa) suspensão oral também contém sorbitol, por conseguinte, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à [frutose](#) não devem tomar este medicamento.

Interação alimentícia: posso usar o Inovelon com alimentos?

Não estão disponíveis dados relativos à interação da Rufinamida (substância ativa) com o álcool.

Exclusivo Comprimido

Lactose

Rufinamida (substância ativa) contém lactose, desta forma, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de [lactase](#) de Lapp ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Qual a ação da substância do Inovelon (Rufinamida)?

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico

Antiepiléticos, derivados da carboxamida; código ATC - N03AF03.

Mecanismo de ação

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

Experiência clínica

Rufinamida (substância ativa) foi administrado num estudo com dupla ocultação, controlado por placebo, em doses até 45 mg/kg/dia durante 84 dias, a 139 doentes com crises inadequadamente controladas associadas a síndrome de Lennox-Gastaut (incluindo crises de ausência atípicas e crises atónicas).

Doentes do sexo masculino e feminino (com idades entre os 4 e os 30 anos) eram elegíveis se tivessem antecedentes de múltiplos tipos de crises, que teriam de incluir crises de ausência atípicas e crises atónicas (i.e., crises tónico-atónicas ou astásicas); estivessem a ser tratados com doses fixas de 1 a 3 medicamentos antiepiléticos concomitantes; um mínimo de 90 crises no mês anterior ao período de 28 dias do início do estudo; um [EEG](#) no período de 6 meses antes da entrada para

o estudo que demonstrasse haver um padrão de complexos lentos de ponta-onda (2,5 Hz); um peso de pelo menos 18 kg; e um estudo por TAC ou RM que confirmasse a ausência de uma lesão progressiva. Todas as crises foram classificadas de acordo com a *International League Against Epilepsy Revised Classification of Seizures* (Classificação Revista de Crises da Liga Internacional contra a Epilepsia).

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

Adicionalmente, o Rufinamida (substância ativa) (Rufinamida (substância ativa) suspensão oral) foi administrado num estudo multicêntrico, aberto, que comparou a adição de Rufinamida (substância ativa) à adição de qualquer outro FAE à escolha do investigador com o regime existente de 1 a 3 FAEs em doentes pediátricos, com 1 ano a menos de 4 anos de idade, com SLG não adequadamente controlada. Neste estudo, 25 doentes foram expostos à Rufinamida (substância ativa) como terapêutica adjuvante durante 24 semanas, com uma dose de até 45 mg/kg/dia, em 2 doses divididas. Um total de 12 doentes receberam qualquer outro FAE ao critério do investigador no braço de controlo. O estudo foi concebido principalmente em termos de segurança e não lhe foi conferido o poder adequado para demonstrar uma diferença em relação às variáveis de

eficácia das crises. O perfil de acontecimentos adversos foi semelhante ao perfil que foi observado em crianças com 4 anos de idade, adolescentes e adultos.

Para além disso, o estudo investigou que o desenvolvimento cognitivo, comportamento e desenvolvimento linguístico dos indivíduos tratados com Rufinamida (substância ativa) era comparável ao dos indivíduos a receberem qualquer outro FAE. A alteração da média dos mínimos quadrados na pontuação dos *Child Behaviour Checklist (C B C L.) Total Problems* (problemas totais da lista de verificação do comportamento da criança) após 2 anos de tratamento foi de 53,75 para o grupo de outro FAE qualquer e de 56,35 para o grupo da Rufinamida (substância ativa) (a diferença média dos mínimos quadrados [IC 95%] +2,60 [-10,5;15,7]; P=0,6928), e a diferença entre tratamentos foi de -2,776 (IC 95% : -13,3; 7,8, P=0,5939). Contudo, devido às limitações dos dados disponíveis, o estudo foi inconclusivo no que diz respeito à eficácia.

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Os níveis plasmáticos máximos são alcançados, aproximadamente, 6 horas após a administração. As concentrações de pico (C_{max}) e a AUC plasmática da Rufinamida (substância ativa) aumentam abaixo da proporcionalidade com as doses em indivíduos saudáveis e em doentes, tanto em jejum como em estado pós-prandial, provavelmente devido a um comportamento de absorção limitado pela dose. Após doses únicas, a alimentação aumenta a biodisponibilidade (AUC) da Rufinamida (substância ativa) em aproximadamente 34% e a concentração plasmática de pico em 56%.

Demonstrou-se que Rufinamida (substância ativa) suspensão oral e Rufinamida (substância ativa) comprimidos revestidos por película são bioequivalentes.

Distribuição

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

Biotransformação

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

A Rufinamida demonstrou ter pouca ou nenhuma capacidade significativa *in vitro* para agir como um inibidor por competição ou com base noutro mecanismo das seguintes enzimas humanas do P450:

CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

Eliminação

A semivida de eliminação plasmática é de, aproximadamente, 6-10 horas em indivíduos saudáveis e em doentes com epilepsia. Quando administrada duas vezes por dia, em intervalos de 12 horas, a Rufinamida (substância ativa) acumula-se na extensão prevista pela sua semivida terminal,

indicando que a farmacocinética da Rufinamida (substância ativa) é independente do tempo (i.e., não há qualquer autoindução do metabolismo).

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

Linearidade / não-linearidade

A biodisponibilidade da Rufinamida (substância ativa) é dependente da dose. À medida que a dose aumenta, a biodisponibilidade diminui.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Sexo

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com compromisso hepático, deste modo, o Rufinamida (substância ativa) não deve ser administrado a doentes com compromisso hepático grave.

Idosos

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

Crianças (1-12 anos)

As crianças apresentam geralmente uma depuração mais baixa da Rufinamida (substância ativa) do que os adultos, estando esta diferença relacionada com a superfície corporal. Não foram efetuados quaisquer estudos em recém nascidos ou em bebés e crianças com menos de 1 ano de idade.

Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

A Rufinamida (substância ativa) não demonstrou ser genotóxica e não apresentou qualquer potencial carcinogénico. Um efeito adverso não observado em estudos clínicos mas detetado em animais para níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com uma possível relevância para a espécie humana foi a [mielofibrose](#) da medula óssea no estudo de carcinogenicidade em rato.

Neoplasias ósseas benignas (osteomas) e hiperostose observadas nos ratinhos foram consideradas como um resultado da ativação de um vírus específico da espécie rato pelos iões fluoreto libertados durante o metabolismo oxidativo da Rufinamida (substância ativa).

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

O conteúdo desta bula foi extraído manualmente da bula original, sob supervisão técnica da farmacêutica responsável: Dra. Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612. Consulte a bula original.