

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inovelon 100 mg comprimidos recubiertos con película
Inovelon 200 mg comprimidos recubiertos con película
Inovelon 400 mg comprimidos recubiertos con película
Inovelon 40 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimido oral

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de rufinamida.
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de rufinamida.
Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de rufinamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 20 mg de lactosa (como monohidrato)
Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 40 mg de lactosa (como monohidrato)
Cada comprimido recubierto con película de 400 mg contiene 80 mg de lactosa (como monohidrato)

Suspensión oral

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de rufinamida.

1 frasco de 460 ml contiene 18.400 mg de rufinamida.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de suspensión oral contiene:
175 mg de sorbitol (E420)
1,2 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218)
0,3 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216)
250 mg de sorbitol (E420) Menos de 0,01 mg de ácido benzoico (E210)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

100 mg: rosa, 'ovalado' ligeramente convexo, de aproximadamente 10,2 mm de largo, ranurado en ambos lados, 'C261' grabado en un lado y nada en el otro. El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

200 mg: rosa, 'ovalado' ligeramente convexo, de aproximadamente 15,2 mm de largo, ranurado en ambos lados, 'C262' grabado en un lado y nada en el otro. El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

400 mg: rosa, 'ovalado' ligeramente convexo, de aproximadamente 18,2 mm de largo, ranurado en ambos lados, 'C263' grabado en un lado y nada en el otro. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Suspensión oral

Suspensión ligeramente viscosa de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inovelon está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 1 año de edad o mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con rufinamida deberá iniciarlo un médico especializado en pediatría o neurología con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Inovelon suspensión oral e Inovelon comprimidos recubiertos con película se pueden intercambiar en dosis iguales. Se debe vigilar a los pacientes durante el periodo de cambio.

Posología

Uso en niños de entre un año y menos de cuatro años de edad

Pacientes que no reciben valproato:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día (0,25 ml/kg/día) administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se podrá aumentar la dosis en incrementos de hasta 10 mg/kg/día (0,25 ml/kg/día) cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 45 mg/kg/día (1,125 ml/kg/día) administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 45 mg/kg/día (1,125 ml/kg/día).

Pacientes que reciben valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes a los que se administre valproato de forma conjunta se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/kg/día (0,25 ml/kg/día) administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se podrá aumentar la dosis en incrementos de hasta 10 mg/kg/día (0,25 ml/kg/día) cada tres días hasta llegar a la dosis objetivo de 30 mg/kg/día (0,75 ml/kg/día), administrada en dos dosis iguales con una diferencia aproximada de 12 horas. Para esta población de pacientes, la dosis máxima recomendada es de 30 mg/kg/día (0,75 ml/kg/día).

Si no es posible llegar a la dosis calculada recomendada de Inovelon, entonces se debe administrar la dosis más cercana a un comprimido de 100 mg entero, o a 0,5 ml de rufinamida en el caso de la suspensión oral.

Uso en niños de cuatro años o más y pesen menos de 30 kg

Pacientes de < 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria de 200 mg (5 ml de suspensión administrada en dos dosis de 2,5 ml, una por la mañana y una por la noche). Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis a incrementos de 200 mg/día, a intervalos de al menos tres días, hasta la dosis máxima recomendada de 1.000 mg/día (25 ml/día).

Se han estudiado dosis de hasta 3.600 mg/día (90 ml/día) en un número limitado de pacientes.

Pacientes de < 30 kg que también reciben valproato:

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de rufinamida, en los pacientes de < 30 kg a los que se coadministre valproato se recomienda una dosis máxima más baja de Inovelon. El tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria de 200 mg. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, después de al menos 2 días, la dosis se podrá aumentar en incrementos de 200 mg/día, hasta la dosis máxima recomendada de 600 mg/día (15 ml/día).

Uso en adultos, adolescentes y niños de 4 años o mayores que pesan 30 kg o más

Pacientes > 30 kg que no reciben valproato:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria de 400 mg (10 ml de suspensión administrada en dos dosis de 5 ml). Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se podrá aumentar la dosis en incrementos de 400 mg/día, en días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.800 mg/día o 45 ml/día	2.400 mg/día o 60 ml/día	3.200 mg/día o 80 ml/día

Se han estudiado dosis de hasta 4.000 mg/día (en el rango de 30-50 kg) o 4.800 mg/día (120 ml/día) en la categoría de más de 50 kg en un número limitado de pacientes.

Pacientes >30 kg que también reciben valproato:

El tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria de 400 mg (10 ml de suspensión administrada en dos dosis de 5 ml). Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, se podrá aumentar la dosis en incrementos de 400 mg/día, en días alternos, hasta la dosis máxima recomendada de la forma indicada en la siguiente tabla.

Rango de peso	30,0-50,0 kg	50,1-70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dosis máxima recomendada	1.200 mg/día o 30 ml/día	1.600 mg/día o 40 ml/día	2.200 mg/día o 55 ml/día

Edad avanzada

Hay información limitada sobre el uso de rufinamida en pacientes de edad avanzada. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años, ya que la farmacocinética de rufinamida no se ve alterada en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Un ensayo realizado en pacientes con insuficiencia renal grave indicó que no se requieren ajustes de la dosis en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución y un ajuste cuidadoso de la dosis en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Interrupción de rufinamida

Cuando se vaya a interrumpir el tratamiento con rufinamida, se debe hacer de forma gradual. En los ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento con rufinamida se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días (ver sección 4.4).

En caso de olvidarse una o más dosis, será necesario aplicar un criterio clínico individualizado.

Los ensayos abiertos no controlados indican una eficacia a largo plazo sostenida, aunque no se ha realizado ningún ensayo controlado durante más de 3 meses.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de rufinamida en neonatos o lactantes y niños menores de 1 año. No se dispone de datos (ver la sección 5.2).

Forma de administración

Rufinamida se administra por vía oral

Comprimidos

El comprimido se debe tomar con agua dos veces al día, una por la mañana y otra por la noche, en dos dosis iguales. Inovelon debe administrarse con alimentos (ver sección 5.2). Si el paciente tiene dificultad para tragar los comprimidos, los puede triturar y tomarlos disueltos en medio vaso de agua. Como alternativa, use la ranura para dividirla en dos mitades iguales.

Suspensión oral

La suspensión se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra vez por la noche, en dos dosis iguales. Inovelon se debe administrar con alimentos (ver sección 5.2). Se debe agitar enérgicamente la suspensión oral antes de cada administración. Para más información, consultar la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados triazólicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado epiléptico

Se han observado casos de estado epiléptico durante el tratamiento con rufinamida en los ensayos de desarrollo clínico mientras que no se ha observado ningún caso con placebo. Estos efectos adversos llevaron a la suspensión del tratamiento con rufinamida en el 20 % de los casos. Si los pacientes desarrollan nuevos tipos de crisis convulsivas y/o presentan un aumento de la frecuencia de estado epiléptico que sea diferente de la situación basal del paciente, se debe reevaluar la relación beneficio-riesgo de la terapia.

Retirada de rufinamida

Rufinamida se debe interrumpir de forma gradual para reducir la posibilidad de crisis convulsivas durante la retirada. En los ensayos clínicos, la suspensión se llevó a cabo reduciendo aproximadamente un 25 % de la dosis cada dos días. No hay datos suficientes sobre la interrupción de tratamientos antiepilépticos concomitantes una vez alcanzado el control de las crisis convulsivas con la adición de rufinamida.

Reacciones en el sistema nervioso central

El tratamiento con rufinamida se ha asociado con mareos, somnolencia, ataxia y trastornos de la marcha, lo que puede incrementar la aparición de caídas accidentales en esta población (ver sección 4.8). Los pacientes y cuidadores deben tener precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos de este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido el síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos grave incluyendo DRESS (Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) y síndrome de Stevens-Johnson asociado con la terapia con rufinamida. Los signos y los síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no de forma exclusiva, presentaron fiebre y erupción cutánea asociadas con afectación de otros órganos del sistema. Otras manifestaciones asociadas incluyeron linfadenopatía, anomalías en las pruebas de la función hepática y hematuria. Ya que el trastorno se presenta de diversas formas, pueden producirse signos y síntomas en otros órganos del sistema no citados aquí. Este síndrome de hipersensibilidad a antiepilépticos se asoció temporalmente al comienzo de la terapia con rufinamida y se observó en la población pediátrica. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir la administración de rufinamida y comenzar un tratamiento alternativo. Se debe monitorizar de cerca a todos los pacientes que desarrollen erupción cutánea mientras toman rufinamida.

Acortamiento del intervalo QT

En un estudio minucioso del efecto sobre el intervalo QT, rufinamida produjo un acortamiento del intervalo QTc proporcional a la concentración. Aunque se desconoce el mecanismo subyacente y la relevancia para la seguridad de este hallazgo, los médicos deben seguir un criterio clínico cuando valoren la posible prescripción de rufinamida a pacientes que presenten un riesgo de acortamiento adicional del intervalo QTc (p. ej., síndrome de QT corto congénito o pacientes con una historia familiar de este tipo de síndrome).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Inovelon. Los médicos deben procurar que se utilicen métodos anticonceptivos apropiados, y deben seguir un criterio clínico a la hora de valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de cada paciente (ver las secciones 4.5 y 4.6).

Parahidroxibenzoatos (solo en suspensión oral)

Inovelon suspensión oral contiene parahidroxibenzoatos que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

Sorbitol (E420) (solo en suspensión oral)

Cada miligramo de Inovelon suspensión oral contiene 175 mg de sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Se debe tener precaución al combinar Inovelon suspensión oral con otros medicamentos antiepilépticos que contengan sorbitol, ya que una ingesta combinada de más de 1 g de sorbitol puede afectar a la absorción de algunos medicamentos.

Ácido benzoico (E210) (solo en suspensión oral)

Cada miligramo de Inovelon suspensión oral contiene menos de 0,01 mg de ácido benzoico (E210). El ácido benzoico puede desplazar la bilirrubina de la albumina, lo que da lugar a un aumento de la bilirrubinemia. Esto puede aumentar la ictericia neonatal que puede convertirse en kernicterus (depósitos de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral).

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Lactosa (solo en comprimidos)

Inovelon comprimidos contiene lactosa, por lo tanto los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido en sodio (solo en comprimidos)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Pensamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Asimismo, un metanálisis de ensayos aleatorizados y controlados con placebo de antiepilépticos ha demostrado un pequeño aumento en el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con Inovelon.

Por lo tanto, se debe vigilar a los pacientes por si presentan signos de pensamientos y conductas suicidas y considerar el tratamiento adecuado. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) que acudan al médico si aparecen signos de pensamientos o conductas suicidas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a rufinamida

Otros antiepilépticos

Las concentraciones de rufinamida no están sujetas a cambios clínicamente relevantes al coadministrarse con antiepilépticos que se sabe que inducen enzimas.

En pacientes que estén en tratamiento con Inovelon y que empiecen la terapia con valproato, pueden producirse incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de rufinamida. Por lo tanto, se debe considerar reducir la dosis de Inovelon en pacientes que inicien la terapia con valproato (ver sección 4.2).

La adición o interrupción de estos medicamentos o el ajuste de la dosis de estos medicamentos durante la terapia con rufinamida pueden requerir un ajuste de la dosis de rufinamida (ver sección 4.2).

No se observan cambios significativos en la concentración de rufinamida tras la coadministración de lamotrigina, topiramato o benzodiazepinas.

Posibilidad de que rufinamida afecte a otros medicamentos

Otros antiepilépticos

Las interacciones farmacocinéticas entre rufinamida y otros antiepilépticos se han evaluado en pacientes epilépticos, utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. Rufinamida parece no tener ningún efecto clínicamente relevante en las concentraciones en estado estacionario de carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína o valproato.

Anticonceptivos orales

La coadministración de rufinamida 800 mg dos veces al día junto con un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 microgramos y noretindrona 1 mg) durante 14 días dio lugar a una reducción media del 22 % en el AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol y del 14 % en el AUC₀₋₂₄ de la noretindrona. No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales o implantables. A las mujeres en edad fértil que utilicen anticonceptivos hormonales se les aconseja el uso de un método anticonceptivo seguro y efectivo adicional (ver secciones 4.4 y 4.6).

Enzimas del citocromo P450

Rufinamida se metaboliza mediante hidrólisis y no se metaboliza de forma notable por las enzimas del citocromo P450. Además, rufinamida no inhibe la actividad de las enzimas del citocromo P450 (ver sección 5.2). Por lo tanto, es improbable que rufinamida produzca interacciones clínicamente significativas por la inhibición del sistema del citocromo P450. Se ha demostrado que rufinamida induce la enzima CYP3A4 del citocromo P450, y por lo tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por esta enzima. El efecto fue de pequeño a moderado. La actividad media de CYP3A4, evaluada como el aclaramiento del triazolam, aumentó en un 55 % tras 11 días de tratamiento con 400 mg de rufinamida dos veces al día. La exposición al triazolam se redujo en un 36 %. Dosis de rufinamida más altas pueden dar lugar a una inducción más pronunciada. No se puede descartar la posibilidad de que rufinamida también pueda disminuir la exposición de sustancias metabolizadas por otras enzimas, o transportadas por proteínas de transporte como la glucoproteína-P.

En los pacientes tratados con sustancias metabolizadas por el sistema enzimático CYP3A4, se recomienda una monitorización cuidadosa durante dos semanas al inicio del tratamiento con rufinamida o al finalizar el mismo, o después de cualquier cambio relevante en la dosis. Puede ser

necesario considerar un ajuste de la dosis del medicamento administrado concomitantemente. Estas recomendaciones deben asimismo considerarse cuando se utilice rufinamida concomitantemente con sustancias con un margen terapéutico estrecho como la warfarina y la digoxina.

Un estudio de interacciones específico en sujetos sanos no reveló ninguna influencia de rufinamida a una dosis de 400 mg dos veces al día en la farmacocinética de la olanzapina, un sustrato de CYP1A2.

No hay datos disponibles sobre la interacción de rufinamida con alcohol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y con los antiepilépticos en general:

Se ha demostrado que la prevalencia de malformaciones en los hijos de mujeres epilépticas es dos o tres veces mayor que la tasa de aproximadamente el 3 % en la población general. En la población tratada, se ha observado un aumento de las malformaciones con la politerapia; sin embargo, no se ha elucidado hasta qué punto se debe al tratamiento y/o a la enfermedad.

Además, no se debe interrumpir de forma brusca un tratamiento antiepiléptico eficaz, ya que el agravamiento de la enfermedad va en detrimento tanto de la madre como del feto. El tratamiento con antiepilépticos durante el embarazo se debe abordar, de forma cuidadosa, con el médico.

Riesgo relacionado con rufinamida:

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos aunque sí se observó fetotoxicidad en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

No hay datos clínicos disponibles relativos a rufinamida durante el embarazo.

Teniendo en cuenta estos datos, no debe utilizarse rufinamida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, salvo que fuese claramente necesario.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con rufinamida. Los médicos deben procurar que se utilicen métodos anticonceptivos apropiados, y deben seguir un criterio clínico a la hora de valorar si los anticonceptivos orales o las dosis de los componentes de los anticonceptivos orales son adecuados en función de la situación clínica de cada paciente (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Si las mujeres que reciben tratamiento con rufinamida tienen previsto quedarse embarazadas, se debe sopesar cuidadosamente el uso continuo de este medicamento. Durante el embarazo, la interrupción de un tratamiento antiepiléptico eficaz puede ir en detrimento tanto de la madre como del feto si origina un agravamiento de la enfermedad.

Lactancia

Se desconoce si rufinamida se excreta en la leche materna. Debido a los posibles efectos nocivos para los lactantes, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento de la madre con rufinamida.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos en la fertilidad tras el tratamiento con rufinamida.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rufinamida puede producir mareos, somnolencia y visión borrosa. Dependiendo de la sensibilidad individual, rufinamida puede tener una influencia de pequeña a importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que tengan cuidado en aquellas actividades que requieran mucha concentración, por ejemplo, conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El programa de desarrollo clínico ha incluido a más de 1.900 pacientes, con diferentes tipos de epilepsia, expuestos a rufinamida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en general fueron cefalea, mareos, fatiga y somnolencia. Las reacciones adversas más frecuentes y notificadas con una incidencia mayor que con el placebo en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut fueron somnolencia y vómitos. Las reacciones adversas generalmente presentaron una severidad de leve a moderada. La tasa de suspensión del tratamiento en el síndrome de Lennox-Gastaut debido a las reacciones adversas fue del 8,2 % en los pacientes que recibieron rufinamida y del 0 % en los pacientes que recibieron el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión en el grupo tratado con rufinamida fueron erupción cutánea y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con una incidencia superior al placebo, durante los ensayos de doble ciego en el síndrome de Lennox-Gastaut o en la población global expuesta a rufinamida, se enumeran en la siguiente tabla por término preferente, clasificación de órganos del sistema y frecuencia de MedDRA.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Neumonía Gripe Nasofaringitis Infección de oído Sinusitis Rinitis		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Trastorno alimenticio Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia* Cefalea Mareos*	Estado epiléptico* Convulsión Coordinación anormal* Nistagmo Hiperactividad psicomotora Temblores		
Trastornos oculares		Diplopía Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos	Dolor abdominal superior Estreñimiento Dispepsia Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de las enzimas hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea*		
		Acné		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Oligomenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Trastorno de la marcha*		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Traumatismo craneoencefálico		
		Contusión		

*Ver sección 4.4.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Población pediátrica (de 1 a menos de 4 años)

En un ensayo abierto multicéntrico se comparó la adición de rufinamida con cualquier otro antiepiléptico, a elección del investigador, al tratamiento ya existente de 1 a 3 antiepilépticos en pacientes pediátricos de 1 a menos de 4 años con el síndrome de Lennox-Gastaut no controlado, de forma adecuada. 25 pacientes, de los cuales 10 sujetos tenían entre 1 y 2 años, recibieron rufinamida como tratamiento en asociación durante 24 semanas a una dosis de hasta 45 mg/kg/día, en 2 dosis divididas. Los acontecimientos adversos surgidos del tratamiento comunicados con más frecuencia en el grupo de tratamiento de rufinamida (ocurrieron en ≥ 10 % de los sujetos) fueron infección en las vías respiratorias altas y vómitos (28,0 % cada uno), neumonía y somnolencia (20,0 % cada uno), sinusitis, otitis media, diarrea, tos y pirexia (16,0 % cada uno), y bronquitis, estreñimiento, congestión nasal, exantema, irritabilidad y disminución del apetito (12,0 % cada uno). La frecuencia, el tipo y la gravedad de estas reacciones adversas fueron similares a las observadas en niños de 4 años y mayores, en adolescentes y adultos. No se identificó la caracterización de la edad en pacientes menores de 4 años en la base de datos de seguridad limitada debido al pequeño número de pacientes en el ensayo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Tras una sobredosis aguda, se puede vaciar el estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de vómitos. No hay ningún antídoto específico para rufinamida. El tratamiento debe ser de apoyo y puede incluir hemodiálisis (ver sección 5.2).

La administración de dosis múltiples de 7.200 mg/día no se asoció a signos o síntomas importantes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, derivados de la carboxamida; código ATC: N03AF03.

Mecanismo de acción

Rufinamida modula la actividad de los canales de sodio, prolongando el estado inactivo. Rufinamida es activa en diversos modelos animales de epilepsia.

Experiencia clínica

En un ensayo de doble ciego y controlado con placebo, se administró Inovelon (comprimidos de rufinamida) en dosis de hasta 45 mg/kg/día durante 84 días, a 139 pacientes con crisis convulsivas no controladas adecuadamente asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (incluidas crisis de ausencia atípica y episodios de caída). Se podían elegir pacientes de ambos sexos (de 4 a 30 años) con antecedentes de múltiples tipos de crisis, entre las que debía haber crisis atípicas de ausencia y episodios de caída (es decir, crisis tónico-atónicas o astáticas), en tratamiento con 1 a 3 antiepilépticos concomitantes a dosis fijas, un mínimo de 90 crisis en el mes anterior al periodo basal de 28 días, un ECG en los 6 meses anteriores a la entrada en el ensayo que demostrara un patrón de complejos de picos y ondas lentos (2,5 Hz), un peso de al menos 18 kg y un estudio mediante TC o RM que confirmara la ausencia de una lesión progresiva. Se clasificaron todas las crisis de acuerdo con la Clasificación Revisada de Epilepsia de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Ya que es difícil para los cuidadores diferenciar de forma precisa las crisis tónicas de las atónicas, el panel de expertos internacionales formado por neurólogos pediátricos acordó agrupar estos tipos de crisis y llamarlos a todos ellos crisis tónico-atónicas o “episodios de caída”. Por esto, los episodios de caída fueron utilizados como una de las variables principales. Se observó una mejoría significativa en los tres criterios de valoración principales: el cambio porcentual en la frecuencia total de crisis convulsivas cada 28 días durante la fase de mantenimiento respecto a la frecuencia basal (-35,8 % con Inovelon frente al -1,6 % con placebo, $p = 0,0006$), el número de crisis convulsivas tónicas-atónicas (-42,9 % con Inovelon frente al 2,2 % con placebo, $p = 0,0002$), y la puntuación de la severidad de las crisis convulsivas a partir de la Evaluación Global realizada por los padres/representante legal al final de la fase de doble ciego (mejoría grande o muy grande en el 32,2 % con Inovelon frente al 14,5 % en el grupo de placebo, $p = 0,0041$).

Además, se administró Inovelon (rufinamida suspensión oral) en un ensayo abierto, multicéntrico que compara la adición de rufinamida con la adición de cualquier otro antiepiléptico, a elección del investigador, al tratamiento ya existente de 1 a 3 antiepilépticos en pacientes pediátricos de 1 a menos de 4 años con el síndrome de Lennox-Gastaut no controlado, de forma adecuada. En este ensayo, 25 pacientes recibieron rufinamida como tratamiento en asociación durante 24 semanas a una dosis de hasta 45 mg/kg/día, en 2 dosis divididas. Un total de 12 pacientes recibieron otro antiepiléptico a discreción del investigador en el grupo de control. El ensayo estaba principalmente diseñado para

evaluar la seguridad y carecía de la potencia adecuada para mostrar una diferencia con respecto a las variables de eficacia en las crisis. El perfil de acontecimientos adversos fue similar al observado en niños de 4 años y mayores, adolescentes y adultos. Además, el ensayo investigó el desarrollo cognitivo, la conducta y el desarrollo del lenguaje de los sujetos tratados con rufinamida comparados con los sujetos tratados con otro antiepiléptico. El cambio en la media por mínimos cuadrados de la puntuación en *Total problemas* de la escala de Evaluación del Comportamiento Infantil [*Child Behaviour Checklist, CBCL*] después de 2 años de tratamiento fue de 53,75 en el grupo tratado con otro antiepiléptico y de 56,35 en el grupo tratado con rufinamida (diferencia en la media por mínimos cuadrados [IC del 95 %] +2,60 [-10,5; 15,7]; $p = 0,6928$), y la diferencia entre los tratamientos fue de -2,776 (IC del 95 %: -13,3; 7,8; $p = 0,5939$).

Los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales demostraron que la reducción de las frecuencias de las crisis convulsivas totales y las crisis convulsivas tónicas-atónicas, la mejoría de la evaluación global de la severidad de las crisis convulsivas y el aumento de la probabilidad de reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas dependieron de las concentraciones de rufinamida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente 6 horas después de la administración. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el AUC de rufinamida en plasma aumentan menos que proporcionalmente con las dosis administradas a sujetos sanos tanto en ayunas como con alimentos y a pacientes, probablemente debido a la absorción limitada de la dosis. Tras dosis únicas, los alimentos aumentan la biodisponibilidad (AUC) de rufinamida en aproximadamente el 34 % y la concentración plasmática máxima en el 56 %.

Inovelon suspensión oral e Inovelon comprimidos recubiertos con película han demostrado ser bioequivalentes.

Distribución

En los estudios *in vitro*, solo una pequeña fracción de rufinamida (34 %) se unió a las proteínas séricas humanas de las que la albúmina representa aproximadamente el 80 % de esta unión. Esto indica un riesgo mínimo de interacciones medicamentosas debidas al desplazamiento de los sitios de unión durante la administración concomitante de otras sustancias. Rufinamida presentó una distribución uniforme entre los eritrocitos y el plasma.

Biotransformación

Rufinamida se elimina de forma casi exclusiva a través del metabolismo. La vía principal de metabolismo es la hidrólisis del grupo carboxilamida para formar el derivado ácido farmacológicamente inactivo, CGP 47292. El metabolismo mediado por el citocromo P450 es muy pequeño. No se puede excluir por completo la formación de pequeñas cantidades de conjugados con glutatión.

In vitro, rufinamida ha demostrado tener una capacidad pequeña o insignificante para actuar como un inhibidor competitivo o un inhibidor basado en el mecanismo de las siguientes enzimas P450 humanas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o CYP4A9/11-2.

Eliminación

La semivida de eliminación plasmática es aproximadamente de 6-10 horas en sujetos sanos y en pacientes con epilepsia. Cuando se administra dos veces al día a intervalos de 12 horas, rufinamida se acumula en el grado previsto a partir de su semivida terminal, lo que indica que la farmacocinética de rufinamida es independiente del tiempo (es decir, no hay ninguna autoinducción del metabolismo).

En un ensayo con marcadores radiactivos en tres voluntarios sanos, el compuesto original (rufinamida) fue el principal componente radiactivo en el plasma, representando aproximadamente el 80 % de la radiactividad total, y el metabolito CGP 47292 solo supuso el 15 % aproximadamente. La excreción

renal fue la vía predominante de eliminación para el material relacionado con el principio activo, representando el 84,7 % de la dosis.

Linealidad/no linealidad

La biodisponibilidad de rufinamida es dependiente de la dosis. Al aumentar la dosis, disminuye la biodisponibilidad.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Sexo

Se han utilizado modelos farmacocinéticos poblacionales para evaluar la influencia del sexo en la farmacocinética de rufinamida. Estas evaluaciones indican que el sexo no afecta a la farmacocinética de rufinamida en un grado clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de una sola dosis de 400 mg de rufinamida no se vio alterada en sujetos con insuficiencia renal crónica y grave en comparación con voluntarios sanos. Sin embargo, los niveles plasmáticos disminuyeron en aproximadamente un 30 % al utilizar la hemodiálisis tras la administración de rufinamida, lo que sugiere que puede tratarse de un procedimiento útil en caso de sobredosis (ver secciones 4.2 y 4.9).

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos en pacientes con insuficiencia hepática y, por tanto, Inovelon no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Edad avanzada

Un estudio farmacocinético en voluntarios sanos de edad avanzada no mostró ninguna diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos comparados con los de adultos más jóvenes.

Niños (1-12 años)

En general, los niños presentan un menor aclaramiento de rufinamida que los adultos, y esta diferencia está relacionada con el tamaño corporal, ya que el aclaramiento de rufinamida aumenta con el peso corporal.

Un reciente análisis farmacocinético en la población sobre rufinamida basado en datos agrupados de 139 sujetos (115 pacientes con SLG y 24 sujetos sanos), incluidos 83 pacientes pediátricos con SLG (10 pacientes tenían entre 1 y < 2 años, 14 pacientes tenían entre 2 y < 4 años, 14 pacientes tenían entre 4 y < 8 años, 21 pacientes tenían entre 8 y < 12 años y 24 pacientes tenían entre 12 y < 18 años), determinó que, sobre la base de mg/kg/día cuando rufinamida se administraba en sujetos con SLG de entre 1 y < 4 años, se lograba una exposición comparable en los pacientes con SLG de ≥ 4 años, en los cuales ya se había demostrado su eficacia.

No se han realizado ensayos en neonatos o en lactantes ni en niños menores de 1 año.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales a las dosis clínicamente relevantes.

Las toxicidades observadas en perros con niveles similares a la exposición humana con la dosis máxima recomendada fueron cambios hepáticos que incluyeron trombos biliares, colestasis y aumento de las enzimas hepáticas, que se cree que están relacionados con un aumento de la secreción biliar en esta especie. No hubo evidencia de ningún riesgo asociado en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos.

En los estudios de toxicidad para la reproducción y de toxicidad durante el desarrollo, se redujo la supervivencia y crecimiento fetales y hubo algunos casos de mortinatalidad secundaria a la toxicidad

materna. Sin embargo, no se observaron efectos en la morfología y función, incluidos el aprendizaje o la memoria, en la descendencia. Rufinamida no fue teratogénica en ratones, ratas o conejos.

El perfil de toxicidad de rufinamida en animales jóvenes fue similar al observado en animales adultos. Se observó una disminución del aumento de peso en ratas y perros tanto jóvenes como adultos. Se observó toxicidad hepática leve en animales tanto jóvenes como adultos a niveles de exposición inferiores o similares a los alcanzados en los pacientes. Se demostró que todos estos hallazgos eran reversibles al dejar el tratamiento.

Rufinamida no resultó genotóxica y no presenta potencial carcinogénico. Una reacción adversa no observada en los ensayos clínicos aunque sí observadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia para el uso humano fueron mielofibrosis de la médula ósea en el estudio de carcinogenicidad con ratón. Las neoplasias óseas benignas (osteomas) y las hiperostosis observadas en ratones se consideraron el resultado de la activación de un virus específico de los ratones por los iones de fluoruro liberados durante el metabolismo oxidativo de rufinamida.

Con respecto al potencial inmunotóxico, en un estudio en perros de 13 semanas de duración se observaron timo pequeño e involución del timo con respuesta significativa a la dosis alta en los machos. En el estudio de 13 semanas, se notificaron con incidencia baja cambios en la médula ósea y linfoides en hembras que recibieron la dosis alta. En ratas, se observaron disminución de la celularidad de la médula ósea y atrofia del timo solo en el estudio de carcinogenicidad.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA):

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que rufinamida persiste mucho en el medio ambiente (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Celulosa, microcristalina (E460)
Almidón de maíz
Croscarmelosa sódica (E468)
Hipromelosa (E464)
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal, anhidra

Recubrimiento:

Hipromelosa (E464)
Macrogol (8000)
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Óxido férrico rojo (E172)

Suspensión oral

Celulosa microcristalina (E460)
Carmelosa sódica (E466)
Ácido cítrico, anhidro (E330)

Simeticona emulsión, 30 % que contiene agua purificada, aceite de silicona, polisorbato 65 (E436), metilcelulosa (E461), silica gel, estearato de polietilenglicol, ácido sórbico (E200), ácido benzoico (E210) y ácido sulfúrico (E513).

Poloxámero 188

Aroma de naranja

Hidroxietilcelulosa

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Sorbato de potasio (E202)

Parahidroxibenzoato de propilo

Propilenglicol (E1520)

Sorbitol (E420), líquido (no cristalizante)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Comprimidos: 4 años

Suspensión oral: 3 años.

Después de la primera apertura: 90 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Comprimidos

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Suspensión oral

No requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos

Blistér de aluminio/aluminio, envases de 10, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Suspensión oral

Frasco de tereftalato de polietileno orientado (o-PET) con un cierre de polipropileno (PP) de seguridad; cada frasco contiene 460 ml de suspensión en una caja exterior de cartón.

Cada caja contiene un frasco, dos jeringas idénticas de administración oral calibradas y un adaptador para el frasco a presión (PIBA). Las jeringas de administración oral están graduadas en incrementos de 0,5 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

Este medicamento podría tener un riesgo potencial para el medio ambiente. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local (ver sección 5.3).

Suspensión oral

Preparación: el adaptador para el frasco a presión (PIBA) que se suministra en la caja del producto se debe introducir firmemente en el cuello del frasco antes de usar, y debe permanecer ahí durante el uso del frasco. La jeringa de administración se debe introducir en el PIBA y extraer la dosis con el frasco invertido. Después de cada uso, se debe volver a poner el tapón. El tapón encaja perfectamente con el PIBA colocado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/378/001-005
EU/1/06/378/006-010
EU/1/06/378/011-016
EU/1/06/378/017

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2007
Fecha de la última renovación: 09/enero/ 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación reducida (con cóctero). Con visado de inspección.

PRESENTACIONES Y PVP IVA:

Medicamento	PVP IVA €
Inovelon 40 mg/ml suspensión oral 460 ml	140,17
Inovelon 100 mg 10 comprimidos recubiertos con película	8,06
Inovelon 200 mg 60 comprimidos recubiertos con película	92,37
Inovelon 400 mg 100 comprimidos recubiertos con película	246,73

Inovelon®: Registro de embarazo: Para poder proporcionar información sobre los efectos en el útero debidos a la exposición de Inovelon®, se aconseja a los facultativos que inscriban en el registro internacional de fármacos antiepilépticos y embarazo (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP) a las pacientes embarazadas que tomen Inovelon®. Para más información: <http://eurapinternational.org/>. Eisai Pharmaceuticals patrocina EURAP Pregnancy Registry para ampliar el conocimiento científico sobre seguridad y resultados en mujeres embarazadas tratadas con fármacos antiepilépticos, incluyendo rufinamida (Inovelon®), y para responder al requerimiento del Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) para disponer de datos de seguridad en el embarazo.