

Inovelon®
rufinamida

United Medical Ltda.

Comprimido revestido
200 mg, 400 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Inovelon®
rufinamida

APRESENTAÇÕES

Inovelon® é um comprimido revestido que contém 200 mg ou 400 mg de rufinamida. Cada embalagem contém 60 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém: 200 mg ou 400 mg de rufinamida.

Excipientes:

Núcleo do comprimido: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido de milho, croscarmelose sódica, hipromelose, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e dióxido de silício.

Filme de revestimento: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro vermelho.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Inovelon® é indicado como tratamento adjuvante das convulsões associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em crianças acima de 4 anos e com mais de 18 kg e adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Efetividade nas convulsões associadas com Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

A rufinamida foi administrada em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, em doses de até 45 mg/kg/dia por 84 dias, a 139 pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut com idades de 4 anos ou mais, que estavam tomando de uma a três drogas antiepiléticas concomitantes. Uma redução altamente significativa foi vista nas variáveis primárias: a alteração percentual na frequência total de convulsão por 28 dias relativa à linha de base (-32,7% na rufinamida vs. -11,7% no placebo, $p = 0,0015$), o número de convulsões tônicas-atônicas (-42,5% na rufinamida vs. 1,4% no placebo, $p < 0,0001$), e a pontuação da gravidade da convulsão da Avaliação Global realizada pelos pais/cuidadores ao final da fase duplo-cego (muita melhora ou muitíssima melhora em 32,2% no braço rufinamida vs. 14,5% no braço placebo, $p = 0,0041$). Medidas secundárias de resultados que mostraram um benefício do tratamento com rufinamida sobre o placebo incluíram: uma redução nas convulsões com ausência e com ausência atípica ($p = 0,022$); 42,5% na rufinamida vs. 16,7% no placebo ($p = 0,002$) experimentaram uma redução de 50% ou maior na frequência de convulsão tônica-atônica. Adicionalmente, uma redução nos outros tipos de convulsão associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut foi observada (convulsões mioclônicas, convulsões tônicas-clônicas generalizadas).

O modelo de farmacocinética/farmacodinâmica populacional demonstrou que a redução das frequências total e de convulsões tônicas-atônicas, a melhora da avaliação global da gravidade da convulsão e o aumento na probabilidade da redução da frequência de convulsão foram dependentes das concentrações de rufinamida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual a rufinamida exerce seu efeito antiepilético é desconhecido. Os resultados de estudos in vitro sugerem que o mecanismo de ação principal da rufinamida é a modulação dos canais de sódio e, em particular, a prolongação do estado inativo do canal. A rufinamida ($\geq 1 \mu\text{M}$) significativamente tornou mais lenta a recuperação do

canal de sódio da inativação após um pré-pulso prolongado em neurônios corticais cultivados, e limitou o disparo repetitivo sustentado de potenciais de ação dependente de sódio (EC50 de 3,8 μ M). Portanto, a rufinamida modula a atividade dos canais de sódio, prolongando seu estado inativo. Rufinamida é ativa em uma gama de modelos animais de epilepsia.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Níveis plasmáticos máximos são alcançados aproximadamente 6 horas após administração. A concentração máxima (C_{max}) e AUC plasmática da rufinamida aumentam menos que proporcionalmente com doses em sujeitos saudáveis em jejum e alimentados e em pacientes, provavelmente devido ao comportamento de absorção dose-limitado. A coadministração de um único comprimido de 400 mg com alimento aumentou a extensão da absorção (AUC (0- ∞)) da rufinamida em 34% e pico de concentração plasmática (C_{max}) em 56%.

Distribuição

Em estudos *in vitro*, somente uma pequena fração da rufinamida (34%) foi ligada às proteínas séricas humanas com a albumina sendo responsável por aproximadamente 80% desta ligação. Isto indica um risco mínimo de interações droga-droga pelo deslocamento dos sítios de ligação durante a administração de outras drogas. A rufinamida foi uniformemente distribuída entre eritrócitos e plasma. O volume aparente de distribuição é dependente da dose e varia com a área de superfície corpórea. O volume aparente de distribuição foi de aproximadamente 50 L a uma dose de 3200 mg/dia.

Biotransformação

A rufinamida é quase exclusivamente eliminada pelo metabolismo. A via principal do metabolismo é hidrólise do grupo carboxilamida ao derivado ácido CGP 47292 farmacologicamente inativo. O metabolismo mediado pelo citocromo P450 é muito pequeno. A formação de pequenas quantidades de conjugados de glutatona não podem ser completamente excluídos.

Baseado em estudos *in vitro*, rufinamida mostra pequena ou nenhuma inibição da maioria das enzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes, com inibição fraca do CYP2E1.

Baseado em estudos de interação medicamentosa *in vivo* com triazolam e contraceptivos orais, rufinamida é um indutor fraco da enzima CYP 3A4 e pode diminuir a exposição das drogas que são substratos da CYP3A4.

Porque a rufinamida é metabolizada por carboxilesterases, as drogas que induzem a atividade das carboxilesterases podem aumentar o clearance (depuração) da rufinamida. Indutores de amplo espectro tais como carbamazepina e fenobarbital podem ter efeitos menores sobre o metabolismo de rufinamida via este mecanismo. Drogas que são inibidoras das carboxilesterases podem diminuir o metabolismo da rufinamida.

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmáticas é aproximadamente 6 – 10 horas em sujeitos saudáveis e pacientes com epilepsia. Quando administrada duas vezes ao dia com intervalos de 12 horas, a rufinamida acumula à extensão prevista pela sua meia-vida terminal, indicando que a farmacocinética da rufinamida é independente do tempo (ou seja, sem autoindução do metabolismo).

Em um estudo de radiomarcados em três voluntários sadios, o composto mãe (rufinamida) foi o principal componente radioativo no plasma, representando cerca de 80% da radioatividade total, com o metabólito CGP 47292 constituindo somente cerca de 15%. A excreção renal foi a rota de eliminação predominante para o material relacionado à droga, contando por 84,7% da dose.

Linearidade/não-linearidade

A biodisponibilidade da rufinamida é dependente da dose. A biodisponibilidade reduz com o aumento da dose.

Farmacocinética em Populações Especiais

Sexo

O modelo de farmacocinética populacional foi usado para avaliar a influência do sexo na farmacocinética da rufinamida. Tais avaliações indicam que o sexo não tem qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da rufinamida.

Insuficiência renal

A farmacocinética de uma dose única de 400 mg de rufinamida não foi alterada em sujeitos com insuficiência renal crônica e grave comparada a voluntários saudáveis. Entretanto, os níveis plasmáticos foram reduzidos em aproximadamente 30% quando foi aplicada hemodiálise após administração da rufinamida, sugerindo que isto pode ser um procedimento útil em caso de superdose.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática e, portanto, a rufinamida não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave.

Crianças (2 – 12 anos)

Crianças geralmente têm um clearance (depuração) mais baixo de rufinamida que adultos, e esta diferença é relacionada ao tamanho do corpo. Estudos em bebês recém-nascidos ou bebês e crianças menores de 2 anos de idade não foram conduzidos.

Idosos

Um estudo de farmacocinética em voluntários saudáveis idosos não mostrou uma diferença significativa nos parâmetros farmacocinéticos comparados com adultos mais jovens.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Inovelon® é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rufinamida, derivados de triazol, ou a quaisquer excipientes usados na formulação.

Inovelon® é contraindicado para pacientes com diagnóstico ou histórico familiar de Síndrome do Intervalo QT Curto.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 4 anos.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais para o uso Estado de mal epilético

Casos de estado de mal epilético foram observados durante os estudos de desenvolvimento clínico com a rufinamida enquanto nenhum caso foi observado com o placebo. Esses eventos levaram à descontinuação da rufinamida em 20% dos casos. Se o paciente desenvolver novos tipos de convulsão e/ou experimentar um aumento na frequência do estado de mal epilético que seja diferente da condição inicial do paciente, então a relação de risco benefício deve ser reavaliada.

Retirada da rufinamida

Medicamentos antiepiléticos, incluindo rufinamida, devem ser descontinuados gradualmente para reduzir a possibilidade de convulsões na retirada. Em estudos clínicos, a descontinuação foi alcançada pela redução da dose em aproximadamente 25% a cada dois dias. Não há dados suficientes sobre a retirada de medicações antiepiléticas concomitantes uma vez que o controle da convulsão foi atingido com a adição da rufinamida.

Reações do sistema nervoso central

O tratamento com rufinamida foi associado com tontura, sonolência, ataxia e transtornos da marcha, que poderia aumentar a ocorrência de quedas acidentais em pacientes com SLG. Pacientes e cuidadores devem ter cautela até que eles estejam familiares com os efeitos potenciais da medicação.

Reações de hipersensibilidade

Síndrome de hipersensibilidade grave a droga antiepilética incluindo DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – Reação à Droga com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos) e síndrome de Stevens-Johnson ocorreram em associação com a terapia com rufinamida. Os sinais e sintomas deste transtorno foram diversos; entretanto, os pacientes tipicamente, embora não exclusivamente, apresentaram febre e erupção cutânea associado com o envolvimento de outros sistemas de órgãos. Outras manifestações associadas incluíram linfadenopatia, anormalidades nos testes de função hepática e hematúria. Porque este distúrbio é variável nesta expressão, outros sinais e sintomas de sistema de órgãos não notados aqui podem ocorrer. A síndrome de hipersensibilidade à droga antiepilética ocorreu em associação temporal próxima ao início da terapia com rufinamida e na população pediátrica. Se houver suspeita de síndrome de

hipersensibilidade à droga antiepilética, a rufinamida deve ser descontinuada e um tratamento alternativo iniciado. Todos os pacientes que desenvolverem uma erupção cutânea enquanto tomarem rufinamida devem ser supervisionados de perto.

Encurtamento QT

Em um estudo exaustivo do QT, a rufinamida produziu uma diminuição do intervalo QTc proporcional à concentração. Embora o mecanismo subjacente e a relevância de segurança deste achado não sejam conhecidos, os médicos devem utilizar seu juízo clínico para avaliar se prescrever a rufinamida a pacientes que tenham risco de encurtar ainda mais sua duração do QT (p.ex.: Síndrome do QT Curto Congênito ou pacientes com histórico familiar de tal síndrome).

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos eficazes de contracepção durante o tratamento com Inovelon®. Os médicos devem tentar assegurar que seja usado método contraceptivo adequado, e devem usar juízo clínico quando avaliarem se contraceptivos orais, ou as doses dos componentes dos contraceptivos orais, são adequados para situação clínica do paciente individual. Mulheres que usam contraceptivos orais devem considerar também o uso de métodos contraceptivos não hormonais, como por exemplo, métodos de barreira, espermicidas, dispositivos intrauterinos, etc.

A descontinuação de tratamentos antiepiléticos pode resultar em piora da doença, que pode ser prejudicial para a mãe e o feto. É recomendado que mulheres com potencial de engravidar usem contracepção adequada durante o tratamento com rufinamida e por 1 mês após a descontinuação.

Ideação suicida

Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise de estudos randomizados placebo controlados com drogas antiepiléticas mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de aumento de risco para o Inovelon®.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados para os sinais e sintomas de ideação e comportamento suicida e deve-se considerar um tratamento apropriado. Pacientes (e cuidadores de pacientes) devem ser aconselhados a buscar ajuda médica assim que surgirem sinais de ideação ou comportamento suicida.

Dados de segurança pré-clínica

Estudos convencionais de farmacologia de segurança não revelaram danos especiais em doses clinicamente relevantes. Toxicidades observadas em cães em níveis similares à exposição humana na dose máxima recomendada foram alterações hepáticas, incluindo trombos de bile, colestase e elevações de enzimas hepáticas suspeitas de estarem relacionadas ao aumento da secreção de bile nestas espécies. Não foi identificada evidência de um risco associado nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos.

Em estudos de toxicidade de desenvolvimento, houve reduções no crescimento e sobrevivência fetal, e alguns natimortos secundários à toxicidade materna. Entretanto, não foram observados na prole efeitos na morfologia e função, incluindo aprendizagem e memória. A rufinamida não foi teratogênica em camundongos, ratos ou coelhos.

A rufinamida não foi genotóxica e não teve potencial carcinogênico. Eventos adversos não observados em estudos clínicos, mas visto em animais em níveis de exposição semelhante aos níveis clínicos de exposição e com possível relevância para uso humano foi mielofibrose de medula óssea no estudo de carcinogenicidade em rato. Tumores ósseos benignos (osteomas) e hiperostose vistos em camundongos foram considerados um resultado da ativação de um vírus específico de rato por íons de flúor liberados durante o metabolismo oxidativo da rufinamida.

Sobre o potencial imunotóxico, timo pequeno e involução do timo foram observados em cães em um estudo de 13 semanas com resposta significativa com a dose alta em machos. No estudo de 13 semanas, alterações da medula óssea e linfóides são relatadas na dose alta com uma fraca incidência em fêmeas. Em ratos, foram observados diminuição da celularidade da medula óssea e atrofia tímica apenas no estudo de carcinogenicidade.

Gravidez

Categoria C

Risco relacionado à epilepsia e medicamentos antiepiléticos em geral:

Mostrou-se que na prole de mulheres com epilepsia, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior que a taxa de aproximadamente 3% na população em geral. Na população tratada, um aumento nas malformações foi notado com politerapia; entretanto, a extensão na qual o tratamento e/ou a doença são responsáveis, não foi elucidada.

Adicionalmente, a descontinuação da terapia antiepilética efetiva pode resultar em piora da doença, que pode ser danosa para a mãe e o feto.

Risco relacionado à rufinamida:

Estudos em animais não revelaram efeito teratogênico, mas ocorreu fetotoxicidade na presença de toxicidade materna. O risco potencial para humanos é desconhecido.

Para rufinamida, não há dados clínicos disponíveis durante exposição na gravidez.

Considerando estes dados, a rufinamida não deve ser usada na gravidez a menos que claramente necessária ou em mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando medidas contraceptivas adequadas.

Mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas contraceptivas durante o tratamento com rufinamida. Médicos devem tentar garantir que a contracepção adequada é usada e deve usar o juízo clínico, ao avaliar se os contraceptivos orais, ou as doses dos componentes do contraceptivo oral são adequadas com base na situação clínica de pacientes individuais.

Se mulheres tratadas com rufinamida planejarem engravidar, a indicação deste produto deve ser cuidadosamente pesada. Durante a gravidez, um tratamento antiepilético com rufinamida efetivo não deve ser interrompido, desde que o agravamento da doença não seja prejudicial para a mãe e para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação

Dados pré-clínicos sugerem que a rufinamida ou seus metabólitos podem ser excretados com o leite durante a lactação. Estudos animais mostraram uma recaptção da radioatividade nas glândulas mamárias em ratos e coelhos. Por causa do potencial para reações adversas graves à rufinamida em lactentes, uma decisão deve ser tomada se descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento levando em consideração a importância da droga para a mãe.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas

Inovelon® pode causar tontura e sonolência e, portanto, pode influenciar a habilidade de dirigir ou usar máquinas. Os pacientes são aconselhados a não dirigir, operar maquinário complexo ou envolver-se em atividades potencialmente perigosas até que saibam se a medicação afeta sua habilidade de realizar estas tarefas.

Este medicamento contém LACTOSE.

Lactose

Inovelon® contém lactose, portanto, pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a lactose, mal absorção de gluco-galactose ou deficiência de galactose não devem tomar este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial para outros medicamentos afetarem a rufinamida

Outras drogas antiepiléticas

As concentrações da rufinamida podem ser diminuídas pela coadministração com carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, vigabatrina ou primidona.

As concentrações de rufinamida podem ser aumentadas pela coadministração com valproato. Em crianças com altas concentrações de valproato (mediana de 100 microgramas/mL), os níveis de rufinamida podem ser elevados em até 70%. A adição ou retirada destas drogas durante a terapia com rufinamida pode requerer um ajuste na dose de rufinamida.

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

Potencial para rufinamida afetar outros medicamentos

Outras drogas antiepiléticas

As interações farmacocinéticas entre rufinamida e outras drogas antiepiléticas foram avaliadas em pacientes com epilepsia usando o modelo de farmacocinética populacional. A rufinamida não teve efeito clinicamente relevante nas concentrações de estado de equilíbrio de carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, topiramato, fenitoína ou valproato.

Contraceptivos orais

Um estudo de interação foi conduzido para determinar o efeito da rufinamida sobre contraceptivos orais de baixa dose coadministrados (Ortho-Novum 1/35) em voluntárias saudáveis. A coadministração de rufinamida e Ortho-Novum 1/35 resultou em uma diminuição média na AUC (0-24h) de etinil estradiol de 22% e na AUC (0-24) de noretindrona de 14%. Estudos com outros contraceptivos orais ou implantes não foram conduzidos. Estas alterações no etinil estradiol e noretindrona são pequenas e improváveis de resultar em uma eficácia clínica diminuída. Entretanto, testes para ovulação não foram usados neste estudo.

Mulheres com potencial para engravidar usando contraceptivos hormonais são aconselhadas a usarem um método contraceptivo adicional seguro e eficaz.

Enzimas do citocromo P450

A rufinamida é hidrolizada pelas carboxilesterases, e não é metabolizada em nenhum grau notável pelas enzimas do citocromo P450. Adicionalmente, a rufinamida mostra pequena ou nenhuma inibição da maioria das enzimas do citocromo P450 em concentrações clinicamente relevantes, com inibição fraca do CYP2E1. Portanto, interações clinicamente significantes mediadas através da inibição do sistema citocromo P450 pela rufinamida são improváveis de ocorrerem. A rufinamida mostrou induzir a enzima CYP3A4 do citocromo P450 e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas das drogas que são metabolizadas por esta enzima. O efeito foi modesto a moderado. A atividade média da CYP3A4, avaliada como clearance (depuração) de triazolam, foi aumentada em 55% após 11 dias de tratamento com rufinamida 400 mg duas vezes ao dia. A exposição do triazolam foi reduzida em 36%. Um estudo de interação específica em sujeitos saudáveis não revelou influência da rufinamida em uma dose de 400 mg duas vezes ao dia na farmacocinética da olanzapina, um substrato da CYP1A2.

Alimento

Os níveis plasmáticos máximos foram alcançados aproximadamente 6 horas após administração. A concentração máxima (C_{max}) e a AUC plasmática da rufinamida aumentam menos que proporcionalmente com doses em sujeitos saudáveis em jejum ou alimentados, provavelmente devido ao comportamento de absorção dose-limitado. A coadministração de um único comprimido de 400 mg com alimento aumentou a extensão da absorção (AUC (0-∞)) da rufinamida em 34% e pico de concentração plasmática (C_{max}) em 56%.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Sob esta condição a data de validade é 36 meses após a data de fabricação. A data de expiração refere-se ao último dia do mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de Inovelon® 200 mg são comprimidos revestidos rosa, ovais, levemente convexos, ranhurados em ambos os lados, gravados 'C262' de um lado e nenhuma descrição do outro lado.

Os comprimidos de Inovelon® 400 mg são comprimidos revestidos rosa, ovais, levemente convexos, ranhurados em ambos os lados, gravados 'C263' de um lado e nenhuma descrição do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos revestidos de rufinamida são para uso oral. A rufinamida deve ser administrada duas vezes ao dia.

Terapia adjuvante em pacientes com convulsões associadas com Síndrome de Lennox-Gastaut (4 anos de idade ou mais e acima de 18 kg).

Uso em crianças e adultos com menos de 30 kg

O tratamento deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg dividida em duas doses diárias separadas por aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos

de 200 mg/dia até a dose máxima recomendada de 1000 mg/dia. Em estudos clínicos, a dose foi aumentada a cada dois dias. Doses de até 3600 mg/dia foram estudadas em um número limitado de pacientes e foram geralmente bem toleradas. A dose diária deve ser dividida em duas administrações diárias separadas por aproximadamente 12 horas.

O tratamento em pacientes que também tomam valproato deve ser iniciado com uma dose diária de 200 mg. De acordo com a resposta e tolerabilidade, após um mínimo de 2 dias a dose deve ser aumentada em 200 mg/dia, até a dose máxima recomendada de 600 mg/dia.

Uso em adultos e crianças de 30 kg ou mais

O tratamento deve ser iniciado em uma dose diária de 400 mg dividida em duas doses diárias separadas por aproximadamente 12 horas. De acordo com a resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada em incrementos de 400 mg/dia à dose máxima recomendada como indicado na tabela abaixo. Em estudos clínicos, a dose foi aumentada a cada dois dias. A dose diária deve ser dividida em duas administrações diárias separadas por aproximadamente 12 horas.

Faixa de peso	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥70,1 kg
Dose máxima recomendada (mg/dia)	1800	2400	3200

Doses de até 4000 mg/dia (na faixa de 30 – 50 kg) ou 4800 mg/dia (acima de 50 kg) foram estudadas em um número limitado de pacientes e foram geralmente bem toleradas.

Idosos

Há informação limitada sobre o uso da rufinamida em idosos. Como a farmacocinética da rufinamida não é alterada em idosos, não é necessário ajuste de dose em pacientes acima de 65 anos de idade.

Pacientes com insuficiência renal

Um estudo em pacientes com insuficiência renal grave indicou que não é necessário ajuste de dose para estes pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática

O uso em pacientes com insuficiência hepática não foi estudado.

O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Cautela e titulação de dose cuidadosa são recomendadas quando tratar pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Efeito do alimento

A rufinamida deve ser tomada com alimento.

Descontinuação da rufinamida

Quando o tratamento com rufinamida precisar ser descontinuado, esta deve ser retirada gradualmente. Em estudos clínicos, a descontinuação da rufinamida foi obtida pela redução de aproximadamente 25% a cada dois dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O programa de desenvolvimento clínico incluiu mais de 1.900 pacientes, com tipos diferentes de epilepsia, expostos à rufinamida. As reações adversas comumente relatadas no geral foram dor de cabeça, tontura, fadiga e sonolência. As reações adversas mais comuns observadas em uma incidência mais alta que com o placebo em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut foram sonolência e vômito.

As reações adversas foram usualmente leves a moderadas em gravidade. A taxa de descontinuação na síndrome de Lennox-Gastaut devida a reações adversas foi 8,2% para pacientes recebendo rufinamida e 0% para pacientes recebendo placebo. As reações adversas mais comuns resultando em descontinuação no grupo de tratamento com rufinamida foram erupção cutânea e vômito.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas com uma incidência maior que placebo, durante os estudos duplo-cegos na síndrome de Lennox-Gastaut ou na população geral exposta à rufinamida, estão listadas na tabela abaixo pelo termo preferido MedDRA, classe de sistema de órgãos e por frequência.

As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100 < 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000 < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Classe de Sistema de Órgão	Muito comum	comum	Incomum	Rara
Infecções e infestações		Pneumonia Influenza Nasofaringite Infecção de ouvido Sinusite Rinites		
Transtornos do sistema imune			Hipersensibilidade	
Transtornos de metabolismo e nutrição		Anorexia Transtorno alimentar Apetite diminuído		
Transtornos psiquiátricos		Ansiedade Insônia		
Transtornos do sistema nervoso	Sonolência Dor de cabeça Tontura	Estado epiléptico Convulsão Coordenação anormal Nistagmo Hiperatividade psicomotora Tremor		
Transtornos do olho		Diplopia Visão borrada		
Transtornos do ouvido e labirinto		Vertigem		
Transtornos respiratórios, torácico e do mediastino		Epistaxe		
Transtornos gastrointestinais	Náusea Vômito	Dor abdominal superior Constipação Dispepsia Diarreia		
Transtornos hepatobiliares			Aumento de enzima hepática	
Transtornos da pele e tecidos subcutâneos		Erupção cutânea Acne		
Transtornos musculoesqueléticos		Dor nas costas		

os, tecido conectivo e ossos				
Transtornos do sistema reprodutivo e mamas		Oligomenorreia		
Transtornos gerais e condições do local de administração	Fadiga	Transtornos da marcha		
Investigações		Diminuição de peso		
Injúria, intoxicação e complicações de procedimento		Injúria na cabeça Contusão		

Experiência Pós-Comercialização

Peso diminuído foi relatado em pacientes recebendo rufinamida na presença ou ausência de sintomas gastrointestinais.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto específico para superdose com rufinamida. Se indicado, a eliminação da droga não absorvida pode ser tentada por lavagem gástrica ou pela indução de vômito.

O tratamento deve ser de suporte e pode incluir hemodiálise conforme o estado clínico do paciente. Dose múltipla de 7.200 mg/dia não foi associada com sinais e sintomas maiores.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Reg. M.S. - 1.2576.0028

Farmacêutica Responsável: Gladys Tiemi Morishita Silva - CRF/SP: 48.054

Fabricado por:

Bushu Pharmaceuticals Ltd. Misato Factory, 950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken, Japão

Embalado por:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Reino Unido

Ou

Selenin S.A., Ruta 101, Km 23.500, Canelones, Uruguai

Importado por:

United Medical Ltda.

Av. dos Imarés, 401

São Paulo, SP CEP 04085-000

CNPJ: 68.949.239/0001-46

www.unitedmedical.com.br

Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-770-5180

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/09/2022

Papel reciclável
CCDS v.07 Fev2018

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2019	2218648194	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/03/2018	0246403189	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/06/2018	Todos	VP/VPS	Comprimido revestido 200 mg, 400 mg
29/03/2021	1200331210	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9.Reações adversas Vigimed	VPS	Comprimido revestido 200 mg, 400 mg
27/09/2022	-	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido 200 mg, 400 mg