

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 100 mg comprimés pelliculés  
Inovelon 200 mg comprimés pelliculés  
Inovelon 400 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### Comprimé

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de rufinamide.  
Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de rufinamide.  
Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de rufinamide.

### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de lactose (sous forme de monohydrate).  
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme de monohydrate).  
Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

100 mg : comprimés roses, ovales, sécables, légèrement convexes, d'environ 10,2 mm de long, avec « E261 » gravé sur une face, l'autre étant lisse. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

200 mg : comprimés rose, ovales, sécables, légèrement convexes, d'environ 15,2 mm de long, avec « E262 » gravé sur une face, l'autre face étant lisse. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

400 mg : comprimés rose, ovales, sécables, légèrement convexes, d'environ 18,2 mm de long, avec « E263 » gravé sur une face, l'autre face étant lisse.  
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Inovelon est indiqué en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez les patients âgés de 1 an ou plus.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par le rufinamide doit être instauré par un médecin spécialisé en pédiatrie ou en neurologie et expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.

Inovelon comprimés pelliculés et Inovelon suspension buvable sont interchangeables à doses égales. Les patients doivent être surveillés pendant la période de relais.

## Posologie

### **Utilisation chez les enfants âgés d'1 an à moins de 4 ans**

#### *Patients ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à une posologie de 10 mg/kg/jour divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée de 10 mg/kg/jour au maximum tous les trois jours jusqu'à une posologie cible de 45 mg/kg/jour divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. Pour cette population de patients, la posologie maximale recommandée est de 45 mg/kg/jour.

#### *Patients recevant du valproate :*

Le valproate diminuant significativement la clairance du rufinamide, il est recommandé de diminuer la dose maximale d'Inovelon chez les patients recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à une posologie de 10 mg/kg/jour divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée de 10 mg/kg/jour au maximum tous les trois jours jusqu'à une posologie cible de 30 mg/kg/jour divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. Pour cette population de patients, la posologie maximale recommandée est de 30 mg/kg/jour.

Si la posologie calculée recommandée d'Inovelon ne peut pas être atteinte, la dose doit être administrée au comprimé de 100 mg complet le plus proche.

### **Utilisation chez les enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant moins de 30 kg**

#### *Patients pesant moins de 30 kg ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à une dose journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 200 mg/jour, tous les trois jours, jusqu'à la dose maximale recommandée de 1 000 mg/jour.

Des doses pouvant atteindre 3 600 mg/jour ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

#### *Patients pesant moins de 30 kg recevant également du valproate :*

Le valproate diminuant significativement la clairance du rufinamide, il est recommandé de diminuer la dose maximale d'Inovelon chez les patients de moins de 30 kg recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, après un intervalle de temps d'au moins deux jours, la posologie peut être augmentée de 200 mg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour.

### **Utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant 30 kg ou plus**

#### *Patients pesant plus de 30 kg ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour, tous les deux jours, jusqu'à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose maximale recommandée	1 800 mg/jour	2 400 mg/jour	3 200 mg/jour

Des doses pouvant atteindre 4 000 mg/jour (pour un poids corporel compris entre 30 et 50 kg) ou 4 800 mg/jour (pour un poids supérieur à 50 kg) ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

*Patients pesant plus de 30 kg recevant également du valproate :*

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour, tous les deux jours, jusqu'à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose maximale recommandée	1 200 mg/jour	1 600 mg/jour	2 200 mg/jour

#### *Sujets âgés*

Il existe peu de données sur l'utilisation du rufinamide chez les sujets âgés. Les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide n'étant pas altérés chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère a indiqué qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation du rufinamide chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. La prudence s'impose et il est recommandé d'augmenter la dose avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

#### *Arrêt du rufinamide*

En cas d'arrêt, l'arrêt du traitement par le rufinamide doit être progressif. Dans les essais cliniques, le traitement par le rufinamide a été arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, une évaluation clinique est nécessaire.

Des études non contrôlées en ouvert suggèrent un maintien de l'efficacité à long terme, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été conduite sur des périodes de plus de trois mois.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du rufinamide chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Le rufinamide est administré par voie orale.

Le comprimé doit être pris avec de l'eau deux fois par jour, le matin et le soir, en deux doses égales.

Inovelon doit être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2). Si le patient a des difficultés pour avaler, il est possible d'écraser les comprimés et de les administrer avec un demi-verre d'eau. Sinon, utiliser la barre de cassure pour casser le comprimé en deux moitiés égales.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif, aux dérivés triazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### État de mal épileptique

Lors des études de développement clinique, il a été observé des cas d'état de mal épileptique lors du traitement par le rufinamide, alors qu'aucun cas n'a été observé avec le placebo. Ces événements ont conduit à l'arrêt du rufinamide dans 20 % des cas. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué si de nouveaux types de crises d'épilepsie apparaissent et (ou) si la fréquence de l'état de mal épileptique augmente par rapport à l'état initial du patient.

### Sevrage du rufinamide

Le rufinamide doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque possible de crises d'épilepsie à l'arrêt. Dans les études cliniques, le traitement était arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours. Les données sur l'arrêt des traitements antiépileptiques associés, une fois l'épilepsie contrôlée par l'ajout du rufinamide, sont insuffisantes.

### Effets sur le système nerveux central

Le traitement par le rufinamide a été associé à des vertiges, une somnolence, une ataxie et des troubles de la marche, qui pourraient augmenter la survenue de chutes accidentelles dans cette population (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent exercer leur vigilance jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles de ce médicament.

### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de syndrome grave d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques incluant des syndromes DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de Stevens-Johnson (SJS) sont survenus en association avec le traitement par rufinamide. Les signes et symptômes étaient variés ; cependant les patients présentaient généralement, mais pas exclusivement, de la fièvre et une éruption cutanée associés à une atteinte d'autres organes / systèmes. Parmi les autres manifestations on peut citer une lymphadénopathie, des anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques et une hématurie. Les manifestations du trouble étant variables, d'autres signes et symptômes d'organes / systèmes non observés jusqu'ici peuvent apparaître. Le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques (MAE) s'est produit peu de temps après l'instauration du traitement par le rufinamide et dans la population pédiatrique. En cas de suspicion de cette réaction, il convient d'arrêter le rufinamide et d'instaurer un autre traitement. Tous les patients développant une éruption cutanée sous rufinamide doivent être étroitement surveillés.

### Raccourcissement de l'intervalle QT

Dans le cadre d'une étude approfondie portant sur l'intervalle QT, le rufinamide a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc, proportionnel à sa concentration. Bien que le mécanisme sous-jacent et la pertinence de ce résultat en terme d'innocuité ne soient pas connus, les cliniciens doivent utiliser leur jugement clinique avant de prescrire du rufinamide à des patients exposés à un risque accru de raccourcissement de l'intervalle QTc (par exemple, dans le cas d'un syndrome congénital du QT court ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de ce syndrome).

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Inovelon. Les médecins doivent tenter de s'assurer de l'utilisation d'un moyen de contraception approprié et doivent exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique particulier de la patiente (voir rubriques 4.5 et 4.6).

## Lactose

Inovelon contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

## Idées suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Inovelon.

Il convient donc de surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et d'envisager un traitement approprié. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets possibles d'autres médicaments sur le rufinamide

#### *Autres médicaments antiépileptiques*

Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations du rufinamide n'a été observée lors de l'administration concomitante de médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques.

Chez les patients traités par Inovelon, l'instauration du valproate peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rufinamide. Par conséquent, une diminution de la dose d'Inovelon chez les patients doit être envisagée lors de l'instauration d'un traitement par le valproate (voir rubrique 4.2).

L'introduction ou l'arrêt de ces médicaments ou l'adaptation de leur posologie pendant le traitement par le rufinamide peut nécessiter une adaptation de la posologie du rufinamide (voir rubrique 4.2).

Aucune modification significative de la concentration de rufinamide n'est observée après l'administration concomitante de lamotrigine, de topiramate ou de benzodiazépines.

### Effet possible du rufinamide sur d'autres médicaments

#### *Autres médicaments antiépileptiques*

Les interactions pharmacocinétiques entre le rufinamide et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées chez les patients épileptiques en utilisant un modèle de pharmacocinétique de population. Le rufinamide ne semble pas avoir un effet clinique pertinent sur les concentrations à l'équilibre de la carbamazépine, de la lamotrigine, du phénobarbital, du topiramate, de la phénytoïne ou du valproate.

#### *Contraceptifs oraux :*

L'administration concomitante pendant 14 jours de 800 mg de rufinamide deux fois par jour et d'un contraceptif oral combiné comprenant 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone a entraîné une diminution de l'ASC<sub>0-24</sub> moyenne de 22 % pour l'éthinylestradiol et de 14 % pour la noréthindrone. Aucune étude n'a été menée avec les autres contraceptifs oraux et avec les implants contraceptifs. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et sous contraceptif hormonal d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire sûr et efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

### *Enzymes du cytochrome P450*

Le rufinamide est métabolisé par hydrolyse et n'est pas métabolisé de façon importante par les enzymes du cytochrome P450. De plus, le rufinamide n'inhibe pas l'activité des enzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). Des interactions cliniquement significatives dues à l'inhibition du système du cytochrome P450 par le rufinamide sont donc peu probables. Le rufinamide est un inducteur de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette enzyme. L'effet a été léger à modéré. L'activité moyenne du CYP3A4, évaluée par la clairance du triazolam, a été augmentée de 55 % après 11 jours de traitement par le rufinamide à raison de 400 mg deux fois par jour. L'exposition au triazolam a été réduite de 36 %. Des doses plus élevées de rufinamide peuvent entraîner une induction plus importante. La possibilité que le rufinamide puisse également diminuer l'exposition à des médicaments métabolisés par d'autres enzymes ou transportés par des protéines de transport telles que la glycoprotéine P ne peut pas être exclue.

Il est recommandé de surveiller attentivement les patients traités par des médicaments métabolisés par le système enzymatique CYP3A4, pendant deux semaines, au début ou après l'arrêt du traitement par le rufinamide ou après une variation importante de la posologie. Une adaptation de la posologie du médicament administré de façon concomitante peut s'avérer nécessaire. Ces recommandations doivent également être prises en considération lorsque le rufinamide est utilisé en même temps que des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que la warfarine ou la digoxine.

Une étude d'interaction spécifique chez des sujets sains n'a pas mis en évidence d'influence du rufinamide à la dose de 400 mg deux fois par jour sur la pharmacocinétique de l'olanzapine, un substrat du CYP1A2.

Il n'existe pas de données concernant les interactions entre le rufinamide et l'alcool.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :*

Il a été démontré que dans la descendance de femmes épileptiques, la prévalence de malformations est deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été constatée sous polythérapie. Toutefois, la part respective de responsabilité du traitement et/ou de la maladie n'a pas été établie.

De plus, le traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu brutalement, car l'aggravation de la maladie est préjudiciable à la mère et au fœtus. Le traitement antiépileptique pendant la grossesse doit faire l'objet d'une discussion attentive avec le médecin traitant.

#### *Risque lié au rufinamide :*

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, mais une fœtotoxicité en présence d'une toxicité maternelle a été observée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Pour le rufinamide, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Compte tenu de ces données, le rufinamide ne doit pas être administré pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception à moins d'une nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le rufinamide. Les médecins doivent tenter de s'assurer de l'utilisation d'un moyen de contraception approprié et doivent exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique particulier de la patiente (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Si les femmes traitées par le rufinamide planifient une grossesse, la poursuite de l'utilisation de ce produit doit être pesée minutieusement. Pendant la grossesse, l'interruption du traitement antiépileptique peut être préjudiciable à la mère et au fœtus si elle entraîne une aggravation de la maladie.

### Allaitement

On ne sait pas si le rufinamide est excrété dans le lait maternel. En raison de ses effets délétères possibles sur le nourrisson allaité, il convient d'éviter l'allaitement pendant le traitement de la mère par le rufinamide.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets sur la fertilité après un traitement par le rufinamide.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Inovelon peut provoquer vertiges, somnolence et vision trouble. En fonction de la sensibilité individuelle, le rufinamide peut avoir une influence mineure à importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de se montrer prudents au cours des activités nécessitant une grande vigilance, comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Synthèse du profil de tolérance

Pendant le programme de développement clinique, plus de 1 900 patients présentant différents types d'épilepsie ont été exposés au rufinamide. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, vertiges, fatigue et somnolence. Chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, les effets indésirables les plus fréquents, observés à une incidence plus élevée que sous placebo, ont été somnolence et vomissements. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut, les taux d'arrêt du traitement dus à des effets indésirables ont été de 8,2 % chez les patients recevant le rufinamide et de 0 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe traité par le rufinamide ont été des éruptions cutanées et des vomissements.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés à une incidence plus élevée qu'avec le placebo dans les études en double aveugle dans le syndrome de Lennox-Gastaut ou dans la population globale exposée au rufinamide sont présentés dans le tableau ci-dessous par terme préférentiel MedDRA, classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ).

<b>Classe de système organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Infections et infestations		Pneumonie Grippe Rhinopharyngite Infection auriculaire Sinusite Rhinite		



<b>Classe de système organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie Troubles de l'alimentation Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Anxiété Insomnie		
Affections du système nerveux	Somnolence* Céphalées Vertiges*	État de mal épileptique* Convulsions Troubles de la coordination* Nystagmus Hyperactivité psychomotrice Tremblement		
Affections oculaires		Diplopie Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Douleurs abdominales hautes  Constipation Dyspepsie Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Élévation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée*  Acné		
Affections musculo-squelettiques et systémiques et infections osseuses :		Mal de dos		
Affections des organes de reproduction et du sein		Oligoménorrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Trouble de la marche*		
Investigations		Perte de poids		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Traumatisme crânien Contusion		

\* Se référer à la rubrique 4.4.

## Informations supplémentaires concernant les populations particulières

### Population pédiatrique (de 1 an à moins de 4 ans)

Une étude multicentrique en ouvert a été menée afin de comparer l'ajout du rufinamide à un autre médicament antiépileptique (MAE) choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. 25 patients, dont 10 étaient âgés de 1 à 2 ans, ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) les plus fréquemment rapportés dans le groupe de traitement par le rufinamide (survenus chez  $\geq 10$  % des patients) étaient : infection des voies respiratoires supérieures et vomissements (28,0 % chacun), pneumonie et somnolence (20,0 % chacun), sinusite, otite moyenne, diarrhée, toux et pyrexie (16,0 % chacun) et bronchite, constipation, congestion nasale, éruption cutanée, irritabilité et diminution de l'appétit (12,0 % chacun). La fréquence, la nature et la sévérité de ces effets indésirables étaient comparables à celles observées chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes. La caractérisation de l'âge chez les patients de moins de 4 ans n'a pas été identifiée dans la base de données de sécurité limitées en raison du faible nombre de patients dans l'étude.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Après un surdosage aigu, l'estomac peut être vidé par lavage gastrique ou par induction des vomissements. Il n'existe pas d'antidote spécifique du rufinamide. Un traitement symptomatique doit être instauré et peut comprendre une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

L'administration répétée de 7 200 mg/jour n'a été associée à aucun signe ou symptôme majeur.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés du carboxamide, code ATC : N03AF03.

#### Mécanisme d'action

Le rufinamide module l'activité des canaux sodiques, prolongeant leur état inactif. Le rufinamide est actif chez divers modèles animaux d'épilepsie.

#### Expérience clinique

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, Inovelon (rufinamide comprimés) a été administré à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour pendant 84 jours, chez 139 patients présentant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (comportant à la fois des absences atypiques et des chutes subites) mal contrôlées. Des patients de deux sexes (âgés de 4 à 30 ans) étaient éligibles s'ils présentaient les critères suivants : antécédents de différents types de crises, qui devaient inclure des absences atypiques et des chutes subites (c'est-à-dire crises toniques/atoniques ou atatiques) ; traitement concomitant par 1 à 3 médicaments antiépileptiques à dose fixe ; au moins 90 crises dans le mois précédant la période de 28 jours précédant l'entrée dans l'étude ; EGG réalisé au cours des 6 mois précédant l'entrée dans l'étude montrant un profil de complexes pointes-ondes lentes (2,5 Hz) ; poids d'au moins 18 kg ; et TDM ou IRM confirmant l'absence de lésion progressive. Toutes les crises étaient classées selon les critères de

classification révisés des crises convulsives de l'International League Against Epilepsy. Comme il est difficile pour les aidants de différencier précisément les crises toniques et atoniques, le panel d'experts internationaux de neuropédiatres a convenu de regrouper ces types de crises et de les appeler crises toniques/atoniques ou « chutes subites ». De ce fait, les chutes subites étaient l'un des critères d'évaluation principaux. Une amélioration significative a été observée pour les trois critères principaux : la variation en pourcentage de la fréquence totale des crises d'épilepsie par période de 28 jours pendant la phase d'entretien par rapport à la fréquence initiale (-35,8 % sous Inovelon *versus* -1,6 % sous placebo,  $p = 0,0006$ ), le nombre de crises toniques/atoniques (-42,9 % sous Inovelon *versus* 2,2 % sous placebo,  $p = 0,0002$ ) et le score d'intensité des crises à partir de l'évaluation globale effectuée par le parent/tuteur à la fin de la phase en double aveugle (amélioration importante ou très importante chez 32,2 % des patients sous Inovelon *versus* 14,5 % dans le bras placebo,  $p = 0,0041$ ).

De plus, Inovelon (rufinamide suspension buvable) a été administré dans une étude multicentrique en ouvert visant à comparer l'ajout du rufinamide à l'ajout d'un autre MAE choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. Dans cette étude, 25 patients ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Au total, 12 patients ont reçu un autre MAE choisi par l'investigateur dans le groupe comparateur. L'étude visait essentiellement à évaluer la sécurité et n'avait pas la puissance suffisante pour montrer une différence dans les paramètres d'efficacité sur les crises. Le profil d'événements indésirables a été comparable à celui observé chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut âgés de 4 ans et plus. De plus, l'étude a évalué le développement cognitif, le comportement et le développement du langage chez les patients traités par le rufinamide par rapport aux patients recevant tout autre MAE. Après 2 ans de traitement, la variation de la moyenne des moindres carrés du score total de problèmes du questionnaire Child Behaviour Checklist (CBCL) était de 53,75 pour le groupe recevant tout autre MAE et de 56,35 pour le groupe recevant le rufinamide (différence de la moyenne des MC [IC à 95 %] +2,60 [-10,5 ; 15,7] ;  $p = 0,6928$ ) et la différence entre traitements était de -2,776 (IC à 95 % : -13,3 ; 7,8,  $p = 0,5939$ ).

Le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population a démontré que la réduction de la fréquence des crises totales et des crises toniques/atoniques, l'amélioration de l'évaluation globale de l'intensité des crises et l'augmentation de la probabilité de réduction de la fréquence des crises étaient dépendantes des concentrations du rufinamide.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 6 heures après l'administration. L'augmentation du pic de concentration ( $C_{max}$ ) et de l'ASC plasmatique du rufinamide est proportionnellement inférieure à la dose chez des sujets sains à jeun ou non et chez les patients, probablement en raison d'une absorption limitée par la dose. Après des doses uniques, les aliments augmentent la biodisponibilité (ASC) du rufinamide d'environ 34 % et le pic de concentration plasmatique de 56 %.

Inovelon comprimés pelliculés et d'Inovelon suspension buvable sont bioéquivalents.

### Distribution

Dans les études *in vitro*, seule une petite fraction de rufinamide (34 %) était liée aux protéines sériques humaines, l'albumine représentant environ 80 % de cette liaison. Ceci indique un risque minimum d'interactions médicamenteuses par déplacement à partir des sites de liaison lors de l'administration concomitante d'autres médicaments. Le rufinamide était distribué de façon homogène entre les érythrocytes et le plasma.

## Biotransformation

Le rufinamide est presque exclusivement éliminé par métabolisme. La principale voie de métabolisme est l'hydrolyse du groupe carboxylamide en dérivé acide le CGP 47292, pharmacologiquement inactif. Le métabolisme via le cytochrome P450 est négligeable. La formation de petites quantités de conjugués au glutathion ne peut être totalement exclue.

*In vitro*, la capacité du rufinamide à agir comme inhibiteur compétitif ou de par son mécanisme d'action s'est avérée faible ou négligeable pour les enzymes du P450 humain suivantes : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

## Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6 à 10 heures chez les sujets sains et les patients épileptiques. Administré deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, le rufinamide s'accumule dans la limite prédite par sa demi-vie terminale, ce qui indique que les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide sont indépendants du temps (pas d'auto-induction du métabolisme).

Dans une étude de radiomarquage chez trois volontaires sains, la molécule mère (rufinamide) était le principal composant radioactif dans le plasma, représentant environ 80 % de la radioactivité totale et le métabolite CGP 47292 ne constituant que 15 % environ. L'excrétion rénale était la voie prédominante d'élimination des substances apparentées à la substance active, représentant 84,7 % de la dose.

## Linéarité/non-linéarité

La biodisponibilité du rufinamide est dépendante de la dose. Lorsque la dose augmente, la biodisponibilité diminue.

## Pharmacocinétique dans les populations particulières de patients

### *Sexe*

Le modèle de pharmacocinétique de population a été utilisé pour évaluer l'influence du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide. Ces évaluations indiquent que le sexe n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du rufinamide.

### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de 400 mg, la pharmacocinétique du rufinamide n'a pas été modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique et sévère par rapport aux volontaires sains. Cependant, les concentrations plasmatiques étaient réduites d'environ 30 % lorsqu'une hémodialyse a été pratiquée après l'administration de rufinamide, ce qui laisse penser que cette technique peut se révéler utile en cas de surdosage (voir rubriques 4.2 et 4.9).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Inovelon ne doit donc pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

### *Sujets âgés*

Une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains âgés n'a pas mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques par rapport aux adultes plus jeunes.

### *Population pédiatrique (de 1 à 12 ans)*

La clairance du rufinamide est généralement plus faible chez les enfants que chez les adultes ; cette différence est liée à la taille corporelle, la clairance du rufinamide augmentant avec le poids corporel.

Une récente analyse pharmacocinétique de population du rufinamide conduite sur des données regroupées de 139 sujets (115 patients atteints du syndrome de Lennox Gastaut et 24 sujets sains), parmi lesquels 83 patients pédiatriques atteints du syndrome de Lennox Gastaut (dont 10 patients

étaient âgés de 1 à < 2ans, 14 patients de 2 à < 4 ans, 14 patients de 4 à < 8 ans, 21 patients de 8 à < 12 ans et 24 patients de 12 à < 18 ans) indiquait que lorsque le rufinamide est administré en mg/kg/jour chez les sujets atteints du syndrome de Lennox Gastaut âgés de 1 à < 4 ans, l'exposition est comparable à celle des patients atteints de ce même syndrome et âgés de 4 ans ou plus, pour lesquels l'efficacité a été démontrée.

Aucune étude n'a été réalisée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 1 an.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses cliniquement pertinentes.

Les toxicités observées chez le chien à des doses comparables à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée ont été des anomalies hépatiques comprenant des thrombus biliaires, une cholestase et une élévation des enzymes hépatiques considérés comme étant dus à une augmentation de la sécrétion biliaire chez cette espèce. Aucun signe de risque associé n'a été identifié dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe.

Dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement, une diminution de la croissance fœtale et de la survie des fœtus et quelques cas de mortinatalité secondaire à la toxicité maternelle ont été observés. Cependant, aucun effet sur la morphologie et les fonctions, y compris l'apprentissage ou la mémoire, n'a été observé dans la descendance. Le rufinamide n'a pas été tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

Le profil de toxicité du rufinamide a été comparable à celui observé chez les animaux adultes. Chez le rat et le chien, une diminution du poids a été constatée chez les animaux adultes et juvéniles. Une toxicité hépatique modérée a été observée chez animaux adultes et juvéniles à des niveaux d'exposition inférieurs ou comparables à ceux atteints chez les patients. La réversibilité de toutes les anomalies après l'arrêt du traitement a été démontrée.

Le rufinamide n'a pas été génotoxique et n'a pas montré de potentiel carcinogène. Dans l'étude de cancérogénèse chez la souris, l'effet indésirable observé chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapporté au cours des essais cliniques et qui pourrait avoir une signification clinique a été une myélofibrose. Les tumeurs osseuses bénignes (ostéomes) et l'hyperostose observées chez la souris ont été considérées comme le résultat de l'activation d'un virus spécifique de la souris par les ions fluorures libérés au cours du métabolisme oxydatif du rufinamide.

En termes de potentiel immunotoxique, un petit thymus et une involution thymique ont été observés chez le chien lors d'une étude sur 13 semaines avec une réponse significative à la dose la plus élevée chez les mâles. Dans l'étude de 13 semaines, des modifications de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes ont été décrites chez les femelles à la dose élevée, mais avec une incidence faible. Chez le rat, une aplasie médullaire et une atrophie du thymus n'ont été observées que dans l'étude de cancérogénèse.

#### Évaluation du risque environnemental :

Les études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que le rufinamide est très persistant dans l'environnement (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Amidon de maïs  
Croscarmellose sodique  
Hypromellose  
Stéarate de magnésium  
Laurilsulfate de sodium  
Silice colloïdale anhydre

#### Pelliculage

Hypromellose,  
Macrogols (8000),  
Dioxyde de titane (E171),  
Talc  
Oxyde de fer rouge (E172)].

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, boîtes de 10, 30, 50, 60 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Ce médicament pourrait représenter un risque potentiel pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 5.3).

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main  
Allemagne  
e-mail : medinfo\_de@eisai.net

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 janvier 2007  
Date de dernier renouvellement : 9 janvier 2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Inovelon 40 mg/ml suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un (1) ml de suspension buvable contient 40 mg de rufinamide.

Un flacon de 460 ml contient 18 400 mg de rufinamide.

### Excipients à effet notoire :

Chaque ml de suspension buvable contient :

1,2 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218),

0,3 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216)

250 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension blanche légèrement visqueuse.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Inovelon est indiqué en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez les patients âgés de 1 an ou plus.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le rufinamide doit être instauré par un médecin spécialisé en pédiatrie ou neurologie et expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie.

Inovelon suspension buvable et Inovelon comprimés pelliculés sont interchangeables à doses égales. Les patients doivent être surveillés pendant la période de relais.

Posologie

#### *Utilisation chez les enfants âgés d'1 an à moins de 4 ans*

##### *Patients ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à une posologie de 10 mg/kg/jour (0,25 ml/kg/jour) divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée de 10 mg/kg/jour au maximum (0,25 ml/kg/jour) tous les trois jours jusqu'à une posologie cible de 45 mg/kg/jour (1,125 ml/kg/jour) divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. Pour cette population de patients, la posologie maximale recommandée est de 45 mg/kg/jour (1,125 ml/kg/jour).

##### *Patients recevant du valproate :*

Le valproate diminuant significativement la clairance du rufinamide, il est recommandé de diminuer la



dose maximale d’Inovelon chez les patients recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à une posologie de 10 mg/kg/jour (0,25 ml/kg/jour) divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée de 10 mg/kg/jour au maximum (0,25 ml/kg/jour) tous les trois jours jusqu'à une posologie cible de 30 mg/kg/jour (0,75 ml/kg/jour) divisée en deux doses égales administrées à 12 heures d'intervalle environ. Pour cette population de patients, la posologie maximale recommandée est de 30 mg/kg/jour (0,75 ml/kg/jour).

Si la posologie calculée recommandée d’Inovelon ne peut pas être atteinte, la dose doit être administrée au palier de 0,5 ml de rufinamide le plus proche.

**Utilisation chez les enfants âgés de 4 ans et plus et pesant moins de 30 kg**

*Patients pesant moins de 30 kg ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à une dose journalière de 200 mg (5 ml de suspension administrée en deux doses de 2,5 ml le matin et le soir). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 200 mg/jour tous les trois jours, jusqu’à la dose maximale recommandée de 1 000 mg/jour (25 ml/jour).

Des doses pouvant atteindre 3 600 mg/jour (90 ml/jour) ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

*Patients pesant moins de 30 kg recevant également du valproate :*

Le valproate diminuant significativement la clairance du rufinamide, il est recommandé de diminuer la dose maximale d’Inovelon chez les patients de moins de 30 kg recevant un traitement concomitant par le valproate. Le traitement doit être instauré à une posologie journalière de 200 mg. En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée de 200 mg/jour à intervalles d’au moins deux jours jusqu’à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour (15 ml/jour).

**Utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant plus de 30 kg ou plus**

*Patients pesant plus de 30 kg ne recevant pas de valproate :*

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg (10 ml de suspension administrée en deux doses de 5 ml). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour tous les deux jours, jusqu’à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids	30,0 - 50,0 kg	50,1 - 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose maximale recommandée	1 800 mg/jour ou 45 ml/jour	2 400 mg/jour ou 60 ml/jour	3 200 mg/jour ou 80 ml/jour

Des doses pouvant atteindre 4 000 mg/jour (100 ml/jour) pour un poids compris entre 30 et 50 kg ou 4 800 mg/jour (120 ml/jour) pour un poids supérieur à 50 kg ont été étudiées chez un nombre limité de patients.

*Patients pesant plus de 30 kg recevant également du valproate :*

Le traitement doit être instauré à la posologie journalière de 400 mg (10 ml de suspension administrée en deux doses de 5 ml). En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la posologie peut être augmentée par paliers de 400 mg/jour tous les deux jours, jusqu’à la dose maximale recommandée indiquée dans le tableau ci-dessous.

Poids	30,0 – 50,0 kg	50,1 – 70,0 kg	≥ 70,1 kg
Dose maximale recommandée	1 200 mg/jour ou 30 ml/jour	1 600 mg/jour ou 40 ml/jour	2 200 mg/jour ou 55 ml/jour

### *Sujets âgés*

Il existe peu de données sur l'utilisation du rufinamide chez les sujets âgés. Les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide n'étant pas altérés chez les sujets âgés (voir rubrique 5.2), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients de plus de 65 ans.

### *Insuffisance rénale*

Une étude réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère a indiqué qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation du rufinamide chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. La prudence s'impose et il est recommandé d'augmenter la dose avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

### *Arrêt du traitement par le rufinamide*

L'arrêt du traitement par le rufinamide doit être progressif. Dans les essais cliniques, le traitement par le rufinamide a été arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours (voir rubrique 4.4).

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, une évaluation clinique est nécessaire.

Des études non contrôlées en ouvert suggèrent une efficacité maintenue à long terme, bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été conduite sur des périodes de plus de trois mois.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du rufinamide chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

Le rufinamide est administré par voie orale.

La suspension doit être prise deux fois par jour, le matin et le soir, en deux doses égales.

Inovelon doit être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2).

La suspension buvable doit être bien agitée avant chaque administration. Voir la rubrique 6.6 pour plus d'informations.

La dose prescrite d'Inovelon sous forme de suspension buvable peut être administrée via une sonde d'alimentation entérale. Suivre les instructions du fabricant de la sonde d'alimentation pour administrer le médicament. Pour garantir une posologie adéquate, après administration de la suspension buvable, la sonde d'alimentation entérale doit être rincée au moins une fois avec 1 ml d'eau.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif, aux dérivés triazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### État de mal épileptique

Lors des études de développement clinique, des cas d'état de mal épileptique ont été observés lors du traitement par le rufinamide, alors qu'aucun cas n'a été observé avec le placebo. Ces événements ont

conduit à l'arrêt du rufinamide dans 20 % des cas. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué si de nouveaux types de crises d'épilepsie apparaissent et/ou si la fréquence de l'état de mal épileptique augmente par rapport à l'état initial du patient.

### Sevrage du rufinamide

Le rufinamide doit être arrêté progressivement afin de réduire le risque possible de crises d'épilepsie lors du sevrage. Dans les études cliniques, le traitement a été arrêté en réduisant la dose d'environ 25 % tous les deux jours. Les données concernant l'arrêt des médicaments antiépileptiques associés, une fois l'épilepsie contrôlée par l'ajout du rufinamide, sont insuffisantes.

### Effets sur le système nerveux central

Le traitement par le rufinamide a été associé à des sensations vertigineuses, une somnolence, une ataxie et des troubles de la marche, susceptibles d'augmenter la survenue de chutes accidentelles dans cette population (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles de ce médicament.

### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de syndrome grave d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques incluant des syndromes DRESS (éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de Stevens-Johnson (SJS) sont survenus en association avec le traitement par le rufinamide. Les signes et symptômes étaient variés ; cependant, les patients présentaient généralement, mais pas exclusivement, de la fièvre et une éruption cutanée associées à une atteinte d'autres systèmes d'organes. Les autres manifestations associées sont notamment une lymphadénopathie e, des anomalies du bilan hépatique et une hématurie. Le tableau clinique de ce syndrome étant variable, d'autres signes et symptômes systémiques non mentionnés ici peuvent survenir. Le syndrome d'hypersensibilité aux médicaments antiépileptiques (MAE) est survenu en relation temporelle étroite avec l'instauration du traitement par le rufinamide et dans la population pédiatrique. En cas de suspicion de cette réaction, il convient d'arrêter le rufinamide et d'instaurer un autre traitement. Tous les patients développant une éruption cutanée sous rufinamide doivent être étroitement surveillés.

### Raccourcissement de l'intervalle QT

Dans une étude approfondie portant sur l'intervalle QT, le rufinamide a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc proportionnel à sa concentration. Bien que le mécanisme sous-jacent et la pertinence de cette observation en termes de sécurité ne soient pas connus, les cliniciens doivent exercer leur jugement clinique avant de prescrire le rufinamide chez des patients ayant un risque de raccourcissement supplémentaire de l'intervalle QTc (par exemple en cas de syndrome du QT court congénital ou chez les patients ayant des antécédents familiaux de ce syndrome).

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par Inovelon. Les médecins doivent tenter de s'assurer qu'une méthode contraceptive appropriée est utilisée et exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique de chaque patiente (voir rubriques 4.5 et 4.6).

### Parahydroxybenzoates

Inovelon suspension buvable contient des parahydroxybenzoates, qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

## Sorbitol

Inovelon suspension buvable contient également du sorbitol et il est donc contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

## Idées suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées et contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un risque accru avec Inovelon.

Il convient donc de surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires et d'envisager un traitement approprié. Les patients (et leurs aidants) doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Effets possibles d'autres médicaments sur le rufinamide

#### *Autres médicaments antiépileptiques*

Aucune modification cliniquement pertinente des concentrations du rufinamide n'a été observée lors de l'administration concomitante de médicaments antiépileptiques connus pour être des inducteurs enzymatiques.

Chez les patients traités par Inovelon, l'instauration du valproate peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rufinamide.

Par conséquent, une diminution de la dose d'Inovelon doit être envisagée chez les patients lors de l'instauration d'un traitement par le valproate (voir rubrique 4.2).

L'introduction ou l'arrêt de ces médicaments ou l'adaptation de leur posologie pendant le traitement par le rufinamide peut nécessiter une adaptation de la posologie du rufinamide (voir rubrique 4.2).

Aucune modification significative de la concentration du rufinamide n'est observée après l'administration concomitante de lamotrigine, de topiramate ou de benzodiazépines.

### Effets possibles du rufinamide sur d'autres médicaments

#### *Autres médicaments antiépileptiques*

Les interactions pharmacocinétiques entre le rufinamide et les autres médicaments antiépileptiques ont été évaluées chez des patients épileptiques en utilisant un modèle de pharmacocinétique de population. Le rufinamide ne semble pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur les concentrations à l'équilibre de la carbamazépine, de la lamotrigine, du phénobarbital, du topiramate, de la phénytoïne ou du valproate.

#### *Contraceptifs oraux*

L'administration concomitante pendant 14 jours de 800 mg de rufinamide deux fois par jour et d'un contraceptif oral combiné contenant 35 µg d'éthinylestradiol et 1 mg de noréthindrone a entraîné une diminution de l'ASC<sub>0-24</sub> moyenne de 22 % pour l'éthinylestradiol et de 14 % pour la noréthindrone. Aucune étude n'a été menée avec d'autres contraceptifs oraux et avec les implants contraceptifs. Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer et sous contraceptif hormonal d'utiliser un moyen de contraception supplémentaire sûr et efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

### *Enzymes du cytochrome P450*

Le rufinamide est métabolisé par hydrolyse et n'est pas métabolisé de façon importante par les enzymes du cytochrome P450. De plus, le rufinamide n'inhibe pas l'activité des enzymes du cytochrome P450 (voir rubrique 5.2). Des interactions cliniquement significatives dues à l'inhibition du système du cytochrome P450 par le rufinamide sont donc peu probables. Le rufinamide est un inducteur de l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et il peut donc diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par cette enzyme. L'effet a été léger à modéré. L'activité moyenne du CYP3A4, évaluée par la clairance du triazolam, a été augmentée de 55 % après 11 jours de traitement par le rufinamide à raison de 400 mg deux fois par jour. L'exposition au triazolam a été réduite de 36 %. Des doses plus élevées de rufinamide peuvent entraîner une induction plus importante. La possibilité que le rufinamide puisse également diminuer l'exposition aux médicaments métabolisés par d'autres enzymes ou transportés par des protéines de transport telles que la glycoprotéine P ne peut pas être exclue.

Il est recommandé de surveiller attentivement les patients traités par des médicaments métabolisés par le système enzymatique CYP3A4 pendant les deux premières semaines ou après l'arrêt du traitement par le rufinamide ou après une modification importante de la dose. Une adaptation de la posologie du médicament administré de façon concomitante peut s'avérer nécessaire. Ces recommandations doivent également être prises en considération lorsque le rufinamide est administré avec des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que la warfarine et la digoxine.

Une étude d'interaction spécifique chez des sujets sains n'a pas mis en évidence d'influence du rufinamide à la dose de 400 mg deux fois par jour sur la pharmacocinétique de l'olanzapine, un substrat du CYP1A2.

Il n'existe pas de données concernant les interactions entre le rufinamide et l'alcool.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général :*

Il a été démontré que dans la descendance de femmes épileptiques, la prévalence des malformations est deux à trois fois supérieure au taux d'environ 3 % observé dans la population générale. Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été constatée sous polythérapie ; cependant, la part respective de responsabilité du traitement et/ou de la maladie n'a pas été établie.

De plus, le traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu brutalement, car l'aggravation de la maladie est préjudiciable à la mère et au fœtus. Le traitement antiépileptique pendant la grossesse doit faire l'objet d'une discussion attentive avec le médecin traitant.

#### *Risque lié au rufinamide :*

Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène, mais une fœtotoxicité en présence d'une toxicité maternelle a été observée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Pour le rufinamide, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Compte-tenu de ces données, le rufinamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, ou chez les femmes n'utilisant pas de moyens de contraception, à moins d'une nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le rufinamide. Les médecins doivent tenter de s'assurer qu'une méthode contraceptive appropriée est utilisée et exercer leur jugement clinique pour évaluer si les contraceptifs oraux, ou les doses des composants du contraceptif oral, sont adaptés à l'état clinique de chaque patiente (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Si les femmes traitées par le rufinamide planifient une grossesse, la poursuite de l'utilisation l'indication de ce produit doit être pesée attentivement. Pendant la grossesse, l'interruption du traitement antiépileptique peut être préjudiciable à la mère et au fœtus si elle entraîne une aggravation de la maladie.

### Allaitement

On ne sait pas si le rufinamide est excrété dans le lait maternel. En raison de ses effets délétères possibles sur le nourrisson allaité, il convient d'éviter l'allaitement pendant le traitement de la mère par le rufinamide.

### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets sur la fertilité après un traitement par le rufinamide.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Inovelon peut provoquer vertiges, somnolence et vision trouble. En fonction de la sensibilité individuelle, le rufinamide peut avoir une influence mineure à importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de conseiller aux patients de se montrer prudents au cours des activités nécessitant une grande vigilance, comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Synthèse du profil de tolérance

Pendant le programme de développement clinique, plus de 1 900 patients présentant différents types d'épilepsie, ont été exposés au rufinamide. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été céphalées, vertiges, fatigue et somnolence. Chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, les effets indésirables les plus fréquents, observés à une incidence plus élevée que sous placebo, ont été une somnolence et des vomissements. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère à modérée. Chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut, les taux d'arrêts du traitement dus à des effets indésirables ont été de 8,2 % chez les patients recevant le rufinamide et de 0 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe traité par le rufinamide ont été des éruptions cutanées et des vomissements.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés à une incidence plus élevée qu'avec le placebo dans les études en double aveugle menées chez des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ou dans la population globale exposée au rufinamide sont présentés dans le tableau ci-dessous par terme préférentiel MedDRA, classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Infections et infestations		Pneumonie Grippe Rhinopharyngite Infection auriculaire Sinusite Rhinite		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie Troubles de l'alimentation Diminution de l'appétit		
Affections psychiatriques		Anxiété Insomnie		
Affections du système nerveux	Somnolence* Céphalées Sensations vertigineuses*	État de mal épileptique* Convulsions Troubles de la coordination* Nystagmus Hyperactivité psychomotrice Tremblement		
Affections oculaires		Diplopie Vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Épistaxis		
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Douleurs abdominales hautes Constipation Dyspepsie Diarrhée		
Affections hépatobiliaires			Élévation des enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée*		
		Acné		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Mal de dos		
Affections des organes de reproduction et du sein		Oligoménorrhée		

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Trouble de la marche*		
Investigations		Perte de poids		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Traumatisme crânien Contusion		

\* Voir rubrique 4.4.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

#### Population pédiatrique (de 1 an à moins de 4 ans)

Une étude multicentrique en ouvert a été menée afin de comparer l'ajout du rufinamide à un autre MAE choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. 25 patients, dont 10 étaient âgés de 1 à 2 ans, ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Les événements indésirables apparus sous traitement (EIA) les plus fréquemment rapportés dans le groupe de traitement par le rufinamide (survenus chez  $\geq 10$  % des patients) étaient : infection des voies respiratoires supérieures et vomissements (28,0 % chacun), pneumonie et somnolence (20,0 % chacun), sinusite, otite moyenne, diarrhée, toux et pyrexie (16,0 % chacun) et bronchite, constipation, congestion nasale, éruption cutanée, irritabilité et diminution de l'appétit (12,0 % chacun). La fréquence, la nature et la sévérité de ces effets indésirables étaient comparables à celles observées chez les enfants âgés de 4 ans et plus, les adolescents et les adultes. La caractérisation de l'âge chez les patients de moins de 4 ans n'a pas été identifiée dans la base de données de sécurité limitées en raison du faible nombre de patients dans l'étude

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Après un surdosage aigu, l'estomac peut être vidé par un lavage gastrique ou par induction des vomissements. Il n'existe pas d'antidote spécifique du rufinamide. Un traitement symptomatique doit être instauré et peut comprendre une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

L'administration répétée de 7 200 mg/jour n'a été associée à aucun signe ou symptôme majeur.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, dérivés du carboxamide, code ATC : N03AF03.



## Mécanisme d'action

Le rufinamide module l'activité des canaux sodiques, en prolongeant leur état inactif. Le rufinamide est actif chez différents modèles animaux d'épilepsie.

## Expérience clinique

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, Inovelon (rufinamide comprimés) a été administré à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour pendant 84 jours chez 139 patients présentant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (comportant à la fois des absences atypiques et des chutes subites) mal contrôlées. Des patients de deux sexes (âgés de 4 à 30 ans) étaient éligibles s'ils présentaient les critères suivants : antécédents de différents types de crises, qui devaient inclure des absences atypiques et des chutes subites (c'est-à-dire crises toniques/atoniques ou atatiques) ; traitement concomitant par 1 à 3 médicaments antiépileptiques à dose fixe ; au moins 90 crises dans le mois précédant la période de 28 jours précédant l'entrée dans l'étude ; EGG réalisé au cours des 6 mois précédant l'entrée dans l'étude montrant un profil de complexes pointes-ondes lentes (2,5 Hz) ; poids d'au moins 18 kg ; et TDM ou IRM confirmant l'absence de lésion progressive. Toutes les crises étaient classées selon les critères de classification révisés des crises convulsives de l'International League Against Epilepsy. Comme il est difficile pour les aidants de différencier précisément les crises toniques et atoniques, le panel d'experts internationaux de neuropédiatres a convenu de regrouper ces types de crises et de les appeler crises toniques/atoniques ou « chutes subites ». De ce fait, les chutes subites étaient l'un des critères d'évaluation principaux. Une amélioration significative a été observée pour les trois critères principaux : la variation en pourcentage de la fréquence totale des crises par période de 28 jours pendant la phase d'entretien par rapport à la fréquence initiale (-35,8 % sous Inovelon *versus* -1,6 % sous placebo ;  $p = 0,0006$ ), le nombre de crises toniques/atoniques (-42,9 % sous Inovelon *versus* 2,2 % sous placebo,  $p = 0,0002$ ) et le score d'intensité des crises à partir de l'évaluation globale effectuée par le parent/tuteur à la fin de la phase en double aveugle (amélioration importante ou très importante chez 32,2 % des patients sous Inovelon *versus* 14,5 % dans le bras placebo,  $p = 0,0041$ ).

De plus, Inovelon (rufinamide suspension buvable) a été administré dans une étude multicentrique en ouvert visant à comparer l'ajout du rufinamide à l'ajout d'un autre MAE choisi par l'investigateur au traitement actuel par 1 à 3 MAE chez des enfants âgés de 1 an à moins de 4 ans présentant un syndrome de Lennox-Gastaut mal contrôlé. Dans cette étude, 25 patients ont été exposés au rufinamide en traitement adjuvant pendant 24 semaines à une dose allant jusqu'à 45 mg/kg par jour en deux doses fractionnées. Au total, 12 patients ont reçu un autre MAE choisi par l'investigateur dans le groupe comparateur. L'étude visait essentiellement à évaluer la sécurité et n'avait pas la puissance suffisante pour montrer une différence dans les paramètres d'efficacité sur les crises. Le profil d'événements indésirables a été comparable à celui observé chez les patients présentant un syndrome de Lennox-Gastaut âgés de 4 ans et plus. De plus, l'étude a évalué le développement cognitif, le comportement et le développement du langage chez les patients traités par le rufinamide par rapport aux patients recevant tout autre MAE. Après 2 ans de traitement, la variation de la moyenne des moindres carrés du score total de problèmes du questionnaire Child Behaviour Checklist (CBCL) était de 53,75 pour le groupe recevant tout autre MAE et de 56,35 pour le groupe recevant le rufinamide (différence de la moyenne des MC [IC à 95 %] +2,60 [-10,5 ; 15,7] ;  $p = 0,6928$ ) et la différence entre traitements était de -2,776 (IC à 95 % : -13,3 ; 7,8,  $p = 0,5939$ ).

Le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population a démontré que la réduction de la fréquence des crises totales et des crises toniques/atoniques, l'amélioration de l'évaluation globale de l'intensité des crises et l'augmentation de la probabilité de réduction de la fréquence des crises étaient dépendantes des concentrations du rufinamide.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 6 heures après l'administration. Le pic de concentration ( $C_{max}$ ) et l'ASC plasmatique du rufinamide augmentent en proportions moins importantes que la dose chez des sujets sains à jeun ou non et chez les patients, probablement en raison d'une absorption limitée par la dose. Après des doses uniques, les aliments augmentent la biodisponibilité (ASC) du rufinamide d'environ 34 % et le pic de concentration plasmatique de 56 %.

La bioéquivalence d'Inovelon suspension buvable et d'Inovelon comprimés pelliculés a été démontrée.

### Distribution

Dans les études *in vitro*, seule une faible fraction de rufinamide (34 %) était liée aux protéines sériques humaines, l'albumine représentant environ 80 % de cette liaison. Cela indique un risque minimal d'interactions médicamenteuses par déplacement à partir des sites de liaison lors de l'administration concomitante d'autres médicaments. Le rufinamide était distribué de façon homogène entre les érythrocytes et le plasma.

### Biotransformation

Le rufinamide est presque exclusivement éliminé par métabolisme. La principale voie de métabolisme est l'hydrolyse du groupe carboxylamide en dérivé acide CGP 47292, pharmacologiquement inactif. Le métabolisme par le cytochrome P450 est négligeable. La formation de petites quantités de conjugués au glutathion ne peut être totalement exclue.

*In vitro*, la capacité du rufinamide à agir comme inhibiteur compétitif ou de par son mécanisme d'action s'est avérée faible ou négligeable pour les enzymes du P450 humain suivantes : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11-2.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6 à 10 heures chez les sujets sains et les patients épileptiques. Administré deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, le rufinamide s'accumule dans la limite prédite par sa demi-vie terminale, ce qui indique que les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide sont indépendants du temps (pas d'auto-induction du métabolisme).

Dans une étude de radiomarquage chez trois volontaires sains, la molécule mère (rufinamide) a été le principal composant radioactif dans le plasma, représentant environ 80 % de la radioactivité totale, le métabolite CGP 47292 ne constituant qu'environ 15 %. L'excrétion rénale a été la voie d'élimination prédominante des substances apparentées à la substance active et représentait 84,7 % de la dose.

### Linéarité/non-linéarité

La biodisponibilité du rufinamide est dose-dépendante. Lorsque la dose augmente, la biodisponibilité diminue.

### Pharmacocinétique dans les populations particulières de patients

#### *Sexe*

Le modèle de pharmacocinétique de population a été utilisé pour évaluer l'influence du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques du rufinamide. Ces évaluations indiquent que le sexe n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du rufinamide.

### *Insuffisance rénale*

Après administration d'une dose unique de 400 mg, la pharmacocinétique du rufinamide n'a pas été modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale chronique sévère par rapport aux volontaires sains. Cependant, les concentrations plasmatiques ont été réduites d'environ 30 % lorsqu'une hémodialyse a été pratiquée après l'administration de rufinamide, ce qui laisse penser que cette technique peut se révéler utile en cas de surdosage (voir rubriques 4.2 et 4.9).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques. Inovelon ne doit donc pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

### *Sujets âgés*

Une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains âgés n'a pas mis en évidence de différence significative des paramètres pharmacocinétiques par rapport aux adultes plus jeunes.

### *Population pédiatrique (de 1 à 12 ans)*

La clairance du rufinamide est généralement plus faible chez les enfants que chez les adultes, cette différence étant liée à la taille corporelle, la clairance du rufinamide augmentant avec le poids corporel.

Une récente analyse pharmacocinétique de population du rufinamide conduite sur des données regroupées de 139 sujets (115 patients atteints du syndrome de Lennox Gastaut et 24 sujets sains), parmi lesquels 83 patients pédiatriques atteints du syndrome de Lennox Gastaut (dont 10 patients étaient âgés de 1 à < 2ans, 14 patients de 2 à < 4 ans, 14 patients de 4 à < 8 ans, 21 patients de 8 à < 12 ans et 24 patients de 12 à < 18 ans) indiquait que lorsque le rufinamide est administré en mg/kg/jour chez les sujets atteints du syndrome de Lennox Gastaut âgés de 1 à < 4 ans, l'exposition est comparable à celle des patients atteints de ce même syndrome et âgés de 4 ans ou plus, pour lesquels l'efficacité a été démontrée.

Aucune étude n'a été réalisée chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins de 1 an.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme aux doses cliniquement pertinentes.

Les toxicités observées chez le chien à des doses comparables à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée ont été des anomalies hépatiques incluant des thrombus biliaires, une cholestase et une élévation des enzymes hépatiques considérés comme étant dus à une augmentation de la sécrétion biliaire chez cette espèce. Aucun signe de risque associé n'a été identifié dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe.

Dans les études de toxicité sur la reproduction et le développement, une diminution de la croissance fœtale et de la survie des fœtus et quelques cas de mortinatalité secondaire à la toxicité maternelle ont été observés. Cependant, aucun effet sur la morphologie et les fonctions, y compris l'apprentissage ou la mémoire, n'a été observé dans la descendance. Le rufinamide n'a pas été tératogène chez la souris, le rat ou le lapin.

Le profil de toxicité du rufinamide a été comparable à celui observé chez les animaux adultes. Chez le rat et le chien, une diminution du poids a été constatée chez les animaux adultes et juvéniles. Une toxicité hépatique modérée a été observée chez animaux adultes et juvéniles à des niveaux d'exposition inférieurs ou comparables à ceux atteints chez les patients. La réversibilité de toutes les anomalies après l'arrêt du traitement a été démontrée.

Le rufinamide n'a pas été génotoxique et n'a pas montré de potentiel carcinogène. L'effet indésirable observé chez l'animal à des expositions semblables à celles de l'homme mais non rapporté au cours des essais cliniques et qui pourrait avoir une signification clinique a été une myélofibrose dans l'étude

de cancérogenèse chez la souris. Les tumeurs osseuses bénignes (ostéomes) et l'hyperostose observées chez la souris ont été considérées comme le résultat de l'activation d'un virus spécifique à la souris par les ions fluorure libérés au cours du métabolisme oxydatif du rufinamide.

En termes de potentiel immunotoxique, un petit thymus et une involution thymique ont été observés chez le chien lors d'une étude de 13 semaines, avec une réponse significative à la dose la plus élevée chez les mâles. Dans l'étude de 13 semaines, des modifications de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes ont été décrites chez les femelles à la dose élevée, mais avec une incidence faible. Chez le rat, une aplasie médullaire et une atrophie du thymus n'ont été observées que dans l'étude de cancérogenèse.

#### Évaluation du risque environnemental :

Les études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que le rufinamide est très persistant dans l'environnement (voir rubrique 6.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)

Carmellose sodique (E466)

Hydroxyéthylcellulose

Acide citrique anhydre (E330)

Emulsion de siméthicone à 30 % contenant : acide benzoïque, cyclotétrasiloxane, diméthicone, stéarate de glycol et distéarate de glycéryle, méthylcellulose, PEG-40 stéarate (polyéthylène glycol stéarate), polysorbate 65, gel de silice, acide sorbique, acide sulfurique et eau.

Poloxamère 188

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Propylène glycol (E1520)

Sorbate de potassium (E202)

Sorbitol (E420) liquide (non cristallisant)

Arôme orange

Eau

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après première ouverture : 90 jours.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène téréphtalate orienté (o-PET) avec bouchon de sécurité enfants en polypropylène (PP) ; chaque flacon contenant 460 ml de suspension est conditionné dans une boîte en carton.

Chaque boîte contient un flacon, deux seringues graduées pour administration orale identiques et un adaptateur à pression pour flacon (PIBA). Les seringues pour administration orale sont graduées par paliers de 0,5 ml.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Préparation : l'adaptateur à pression pour flacon (PIBA) qui est fourni dans la boîte doit être inséré fermement dans le goulot du flacon avant utilisation et rester en place pendant toute la durée d'utilisation du flacon. Insérer la seringue pour administration orale dans l'adaptateur, retourner le flacon et prélever la dose. Replacer le bouchon après chaque utilisation. Le bouchon s'adapte correctement lorsque l'adaptateur est en place.

Sonde nasogastrique (NG) : sonde en chlorure de polyvinyle (PVC) de 40 cm de longueur au maximum et de 5 Fr (1,67 mm) de diamètre. Pour garantir une posologie adéquate, après administration de la suspension buvable, la sonde d'alimentation entérale doit être rincée au moins une fois avec 1 ml d'eau.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Ce médicament pourrait représenter un risque potentiel pour l'environnement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique 5.3).

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/378/017

#### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 janvier 2007  
Date de dernier renouvellement : 9 janvier 2012

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERNE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 100 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 100 mg de rufinamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**10**

10 comprimés pelliculés

**30**

30 comprimés pelliculés

**50**

50 comprimés pelliculés

**60**

60 comprimés pelliculés

**100**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/378/001-005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Inovelon 100 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 100 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERNE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 200 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de rufinamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**10**

10 comprimés pelliculés

**30**

30 comprimés pelliculés

**50**

50 comprimés pelliculés

**60**

60 comprimés pelliculés

**100**

100 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/378/006-010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Inovelon 200 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 200 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EXTERNE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 400 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé contient 400 mg de rufinamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

**10**

10 comprimés pelliculés

**30**

30 comprimés pelliculés

**50**

50 comprimés pelliculés

**60**

60 comprimés pelliculés

**100**

100 comprimés pelliculés

**200**

200 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/378/011-016

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Inovelon 400 mg comprimés

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 400 mg comprimés pelliculés  
Rufinamide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eisai

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Inovelon 40 mg/ml suspension buvable  
Rufinamide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

1 ml d'Inovelon suspension buvable contient 40 mg de rufinamide.  
1 flacon contient 18 400 mg de rufinamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), sorbitol (E420).

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension buvable, 460 ml.  
Chaque boîte contient 1 flacon, 2 seringues et 1 adaptateur à pression pour flacon (PIBA).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Bien agiter avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :  
Après première ouverture : utiliser dans les 90 jours.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/378/017

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**B. NOTICE**

## **Notice : information de l'utilisateur**

**Inovelon 100 mg comprimés pelliculés**  
**Inovelon 200 mg comprimés pelliculés**  
**Inovelon 400 mg comprimés pelliculés**  
Rufinamide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Inovelon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inovelon
3. Comment utiliser Inovelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Inovelon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce que Inovelon et dans quel cas est-il utilisé ?**

Inovelon contient un médicament appelé rufinamide. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques, qui sont utilisés pour traiter l'épilepsie (une maladie dans laquelle le patient présente des crises ou des convulsions).

Inovelon est utilisé avec d'autres médicaments pour traiter les crises convulsives associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 1 an. Le syndrome de Lennox-Gastaut est le nom donné à un groupe d'épilepsies sévères au cours desquelles les patients peuvent présenter des crises répétées de différents types.

Inovelon vous a été prescrit par votre médecin pour réduire le nombre de crises convulsives.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inovelon ?**

#### **Ne prenez jamais Inovelon :**

- si vous êtes allergique au rufinamide, aux dérivés triazolés ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Inovelon :

- si vous présentez un syndrome du QT court congénital ou si vous avez des antécédents familiaux de ce syndrome (troubles de la conduction cardiaque), car le traitement par le rufinamide pourrait l'aggraver.
- si vous avez des problèmes de foie. Les informations concernant l'utilisation du rufinamide dans ce cas sont limitées et il donc peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de votre

médicament plus lentement. Si votre maladie de foie est sévère, le médecin décidera peut-être qu'Inovelon n'est pas recommandé pour vous.

- si vous développez une éruption cutanée ou de la fièvre. Elles peuvent être les signes d'une réaction allergique. Consultez un médecin immédiatement car dans de très rares cas, cela pourrait devenir grave.
- si le nombre, la durée ou l'intensité de vos crises d'épilepsie augmentent, contactez immédiatement un médecin.
- en cas de difficultés pour marcher, de mouvements anormaux, de vertiges ou de somnolence, informez un médecin.
- si vous avez des pensées d'automutilation ou de suicide (vous infliger des blessures ou vous donner la mort) alors que vous prenez ce médicament, **contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement** (voir la rubrique 4).

Consultez votre médecin, même si ces faits sont survenus à un moment quelconque dans le passé.

### **Enfants**

Inovelon ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 1 an, car il n'existe pas de données suffisantes sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et Inovelon**

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Si vous prenez les médicaments suivants, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne ou primidone, il pourra être nécessaire de vous surveiller étroitement pendant les deux semaines suivant le début du traitement par le rufinamide ou après la fin du traitement, ou après une modification importante de la dose. Une modification de la dose des autres médicaments pourra être nécessaire car ces médicaments peuvent être un peu moins efficaces lorsqu'ils sont administrés avec le rufinamide.

### Médicaments antiépileptiques et Inovelon

Si le médecin vous prescrit ou recommande un traitement supplémentaire pour l'épilepsie (comme le valproate), vous devez lui indiquer que vous prenez Inovelon car votre dose peut nécessiter un ajustement.

Chez les enfants et les adultes, l'utilisation de valproate entraîne des concentrations élevées de rufinamide dans le sang. Informez votre médecin si vous prenez du valproate, car il se peut qu'il doive diminuer la posologie d'Inovelon.

Informez le médecin si vous prenez des contraceptifs oraux/hormonaux, par exemple la « pilule ». Inovelon peut rendre la pilule inefficace pour éviter une grossesse. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire sûre et efficace (telle qu'une méthode barrière, par exemple des préservatifs) pendant le traitement par Inovelon.

Informez le médecin si vous prenez de la warfarine, un médicament pour fluidifier le sang, car il pourra être nécessaire d'ajuster la dose.

Informez le médecin si vous prenez de la digoxine (un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques), car il pourra être nécessaire d'ajuster la dose.



## **Inovelon avec des aliments et boissons**

Voir la rubrique 3 – « Comment utiliser Inovelon » pour des recommandations sur la prise d’Inovelon avec des aliments et boissons.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre Inovelon pendant votre grossesse sans avis médical.

Il est conseillé de ne pas allaiter pendant le traitement par Inovelon car on ne sait pas si le rufinamide passe dans le lait maternel.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant votre traitement par Inovelon.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament en même temps qu’Inovelon.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Inovelon peut provoquer des vertiges, une somnolence et une vision trouble, en particulier en début de traitement ou après une augmentation de la dose. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines.

### **Inovelon contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d’une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment utiliser Inovelon ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Trouver la posologie d’Inovelon qui vous convient le mieux peut prendre un certain temps. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et dépendra de votre âge, de votre poids et de la prise ou non d’un autre médicament contenant du valproate en même temps qu’Inovelon.

### Enfants âgés d’1 à 4 ans

La posologie initiale recommandée est de 10 mg par kilo de poids corporel par jour, en deux prises égales, une moitié le matin et l’autre moitié le soir. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée jusqu’à 10 mg par kilo de poids corporel tous les trois jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 45 mg par kilo de poids corporel par jour. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 30 mg par kg de poids corporel par jour.

### Enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant moins de 30 kg

La posologie initiale recommandée est de 200 mg par jour en deux prises égales, une moitié le matin et l’autre moitié le soir. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée jusqu’à 200 mg tous les trois jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 1 000 mg par jour. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 600 mg par jour.

#### Adultes, adolescents et enfants pesant 30 kg ou plus

La posologie initiale recommandée est de 400 mg par jour en deux prises égales, une moitié le matin et l'autre moitié le soir. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée de 400 mg tous les deux jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 3 200 mg, en fonction de votre poids. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 2 200 mg, en fonction de votre poids.

Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles et votre médecin pourra ajuster la dose en fonction de la façon dont vous répondez au traitement.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra augmenter la dose plus lentement.

Les comprimés d'Inovelon doivent être pris avec de l'eau deux fois par jour, le matin et le soir. Inovelon doit être pris avec les aliments. Si vous avez du mal à avaler, vous pouvez écraser le comprimé, puis mélanger la poudre avec environ la moitié d'un verre (100 ml) d'eau et boire le mélange immédiatement. Vous pouvez également casser les comprimés en deux moitiés égales et les avaler avec de l'eau.

Ne diminuez pas la dose ou n'arrêtez pas ce médicament sans avis médical.

#### **Si vous avez pris plus d'Inovelon que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Inovelon que vous n'auriez dû, informez immédiatement un médecin ou un pharmacien ou contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche, en emportant votre médicament avec vous.

#### **Si vous oubliez de prendre Inovelon**

Si vous oubliez de prendre une dose, continuez à prendre le médicament comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié de prendre plusieurs doses, demandez conseil à votre médecin.

#### **Si vous arrêtez de prendre Inovelon**

Si votre médecin vous conseille d'arrêter le traitement, suivez ses recommandations en ce qui concerne la diminution progressive d'Inovelon afin de réduire le risque d'augmentation des crises d'épilepsie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, Inovelon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent être très graves :

Eruption cutanée et/ou fièvre. Elles peuvent être les signes d'une réaction allergique. Dans ce cas, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement.

Modification du type de vos crises/crises convulsives répétées durant longtemps (appelées état de mal épileptique). Informez immédiatement votre médecin.

Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques tels qu'Inovelon ont développé des idées autodestructrices ou suicidaires. Si à tout moment, vous avez de telles idées, contactez immédiatement votre médecin (voir la rubrique 2).

Vous pourrez présenter les effets indésirables mentionnés ci-dessous avec ce médicament. Informez le médecin si vous présentez l'un des effets suivants :

Les effets indésirables très fréquents (affectant plus de 1 patient sur 10) d'Inovelon sont :

Vertiges, maux de tête, nausées, vomissements, somnolence, fatigue.

Les effets indésirables fréquents (affectant plus de 1 patient sur 100) d'Inovelon sont :

Problèmes liés aux nerfs comprenant : difficultés à marcher, mouvements anormaux, convulsions / crises d'épilepsie, mouvements anormaux des yeux, vision floue, tremblements.

Problèmes associés à l'estomac comprenant : Maux d'estomac, constipation, indigestion, selles molles (diarrhée), perte ou modification de l'appétit, perte de poids.

Infections : infection de l'oreille, grippe, congestion nasale, infection pulmonaire.

Autres effets : anxiété, insomnie, saignements de nez, acné, éruption cutanée, mal de dos, règles peu abondantes, bleus, traumatisme crânien (dû à une blessure accidentelle pendant une crise convulsive).

Les effets indésirables peu fréquents (affectant de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000) d'Inovelon sont :

Réactions allergiques et élévation des marqueurs de la fonction hépatique (augmentation des enzymes hépatiques).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Inovelon**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement de l'aspect des comprimés.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Inovelon**

- Le principe actif est le rufinamide.

Chaque comprimé pelliculé dosé à 100 mg contient 100 mg de rufinamide.

Chaque comprimé pelliculé dosé à 200 mg contient 200 mg de rufinamide.

Chaque comprimé pelliculé dosé à 400 mg contient 400 mg de rufinamide.

- Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, la croscarmellose sodique, l'hypromellose, le stéarate de magnésium, le laurilsulfate de sodium et la silice colloïdale anhydre. Le pelliculage est composé d'hypromellose, de macrogols (8000), de dioxyde de titane (E171), de talc et d'oxyde de fer rouge (E172).

### **Qu'est-ce que Inovelon et contenu de l'emballage extérieur**

- Les comprimés d'Inovelon à 100 mg sont des comprimés pelliculés roses, ovales, sécables, légèrement convexes, avec « C261 » gravé sur une face, l'autre étant lisse. Ils existent en boîtes de 10, 30, 50, 60 et 100 comprimés pelliculés.
- Les comprimés d'Inovelon à 200 mg sont des comprimés pelliculés roses, ovales, sécables, légèrement convexes, avec « C262 » gravé sur une face, l'autre étant lisse. Ils existent en boîtes de 10, 30, 50, 60 et 100 comprimés pelliculés.
- Les comprimés d'Inovelon à 400 mg sont des comprimés pelliculés roses, ovales, sécables, légèrement convexes, avec « C263 » gravé sur une face, l'autre étant lisse.

Ils existent en boîtes de 10, 30, 50, 60, 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Allemagne

e-mail : medinfo\_de@eisai.net

Fabricant :

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **Notice : information de l'utilisateur**

### **Inovelon 40 mg/ml suspension buvable** Rufinamide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Inovelon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inovelon
3. Comment utiliser Inovelon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Inovelon
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Inovelon et dans quel cas est-il utilisé ?**

Inovelon contient un médicament appelé rufinamide. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques, qui sont utilisés pour traiter l'épilepsie (une maladie dans laquelle le patient présente des crises ou des convulsions).

Inovelon est utilisé avec d'autres médicaments pour traiter les crises convulsives associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 1 an. Le syndrome de Lennox-Gastaut est le nom donné à un groupe d'épilepsies sévères au cours desquelles les patients peuvent présenter des crises répétées de différents types. Inovelon vous a été prescrit par votre médecin pour réduire le nombre de crises convulsives.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Inovelon ?**

##### **Ne prenez jamais Inovelon :**

- si vous êtes allergique au rufinamide, aux dérivés triazolés ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Inovelon

- si vous présentez un syndrome du QT court congénital ou si vous avez des antécédents familiaux de ce syndrome (troubles du système électrique du cœur), car le traitement par le rufinamide pourrait l'aggraver.
- si vous avez des problèmes de foie. Les informations concernant l'utilisation du rufinamide dans ce cas sont limitées et il peut donc s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de votre médicament plus lentement. Si votre maladie de foie est sévère, le médecin décidera peut-être qu'Inovelon n'est pas recommandé pour vous.

- si vous développez une éruption cutanée ou de la fièvre. Elles peuvent être les signes d'une réaction allergique. Consultez un médecin immédiatement car dans de très rares cas, cela pourrait devenir grave.
- si le nombre, la durée ou l'intensité de vos crises d'épilepsie augmentent, contactez immédiatement un médecin.
- en cas de difficultés pour marcher, de mouvements anormaux, de vertiges ou de somnolence, informez un médecin.
- si vous avez des pensées d'automutilation ou de suicide (vous infliger des blessures ou vous donner la mort) alors que vous prenez ce médicament, **contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement** (voir la rubrique 4).

Consultez votre médecin, même si ces faits sont survenus à un moment quelconque dans le passé.

## **Enfants**

Inovelon ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 1 an car il n'existe pas de données suffisantes sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

## **Autres médicaments et Inovelon**

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. Si vous prenez les médicaments suivants, phénobarbital, fosphénytoïne, phénytoïne ou primidone, il pourra être nécessaire de vous surveiller étroitement pendant les deux semaines suivant le début du traitement par le rufinamide ou après la fin du traitement, ou après une modification importante de la dose. Une modification de la dose des autres médicaments pourra être nécessaire car ces médicaments peuvent être un peu moins efficaces lorsqu'ils sont administrés avec le rufinamide.

### Médicaments antiépileptiques et Inovelon

Si le médecin vous prescrit ou recommande un traitement supplémentaire pour l'épilepsie (comme le valproate), vous devez lui indiquer que vous prenez Inovelon car votre dose peut nécessiter un ajustement.

Chez les enfants et les adultes, l'utilisation de valproate à doses élevées entraîne des concentrations élevées de rufinamide dans le sang. Informez votre médecin si vous prenez du valproate, car il se peut qu'il doive diminuer la dose d'Inovelon.

Informez le médecin si vous prenez des contraceptifs oraux/hormonaux, par ex. la « pilule ». Inovelon peut rendre la pilule inefficace pour éviter une grossesse. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception sûre et efficace supplémentaire (telle qu'une méthode barrière, par exemple des préservatifs) pendant le traitement par Inovelon.

Informez le médecin si vous prenez de la warfarine, un médicament pour fluidifier le sang, car il pourra être nécessaire d'ajuster la dose.

Informez le médecin si vous prenez de la digoxine (un médicament utilisé pour traiter les maladies cardiaques) car il pourra être nécessaire d'ajuster la dose.

## **Inovelon avec des aliments et boissons**

Voir la rubrique 3 – « Comment utiliser Inovelon » pour des recommandations sur la prise d'Inovelon avec des aliments et boissons.



### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas prendre Inovelon pendant votre grossesse sans avis médical.

Il est conseillé de ne pas allaiter pendant le traitement par Inovelon car on ne sait pas si le rufinamide passe dans le lait maternel.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant votre traitement par Inovelon.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament en même temps qu'Inovelon.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Inovelon peut provoquer des vertiges, une somnolence et une vision trouble, en particulier en début de traitement ou après une augmentation de la dose. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines.

### **Inovelon contient du sorbitol**

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

### **Inovelon contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216)**

Ces composants peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

## **3. Comment utiliser Inovelon ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Trouver la posologie d'Inovelon qui vous convient le mieux peut prendre un certain temps. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et dépendra de votre âge, de votre poids et de la prise ou non d'un autre médicament appelé valproate en même temps qu'Inovelon.

#### Enfants âgés d'1 à 4 ans

La posologie initiale recommandée est de 10 mg (0,25 ml) par kg de poids corporel par jour, en deux prises égales, une moitié le matin et l'autre moitié le soir. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée jusqu'à 10 mg (0,25 ml) par kg de poids corporel tous les trois jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 45 mg (1,125 ml) par kg de poids corporel par jour. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 30 mg (0,75 ml) par kg de poids corporel par jour.

#### Enfants âgés de 4 ans ou plus et pesant moins de 30 kg

La posologie initiale recommandée est de 200 mg par jour, en deux prises égales, une moitié le matin et l'autre moitié le soir.

La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée jusqu'à 200 mg tous les trois jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 1 000 mg (25 ml) par jour. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 600 mg (15 ml) par jour.

#### Adultes, adolescents et enfants pesant 30 kg ou plus

La posologie initiale recommandée est de 400 mg (10 ml) par jour, en deux prises égales, une moitié le matin et l'autre moitié le soir. La posologie sera calculée en fonction de vos besoins par votre médecin et peut être augmentée jusqu'à 400 mg (10 ml) tous les deux jours.

La posologie journalière maximale dépendra de la prise concomitante ou non de valproate. La posologie journalière maximale, si vous ne prenez pas de valproate, est de 3 200 mg (80 ml) par jour, en fonction de votre poids. La posologie journalière maximale, si vous prenez du valproate, est de 2 200 mg (55 ml) par jour, en fonction de votre poids.

Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles et votre médecin pourra ajuster la dose en fonction de la façon dont vous répondez au traitement.

Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra augmenter la dose plus lentement.

Inovelon suspension buvable doit être pris deux fois par jour, le matin et le soir, avec des aliments.

#### Mode d'administration

Pour l'administration, veuillez utiliser la seringue et l'adaptateur fournis.

Les instructions d'utilisation de la seringue et de l'adaptateur sont présentées ci-dessous :



1. Agitez convenablement avant utilisation.
2. Appuyez sur le bouchon (1) en tournant (2) pour ouvrir le flacon.
3. Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon jusqu'à obtention d'un joint étanche.
4. Enfoncez complètement le piston de la seringue.
5. Insérez la seringue au maximum dans l'orifice de l'adaptateur.
6. Retournez l'ensemble et prélevez la quantité prescrite d'Inovelon à partir du flacon.
7. Retournez le flacon et retirez la seringue.
8. Laissez l'adaptateur en place et remettez le bouchon sur le flacon.
9. Après administration de la dose, séparez le corps et le piston de la seringue et immergez-les complètement dans de l'eau savonneuse CHAUDE.
10. Immergez le corps et le piston de la seringue dans de l'eau afin d'éliminer tout résidu de savon. Égouttez-les et laissez-les sécher à l'air libre. Ne les essuyez pas.
11. Ne nettoyez pas et ne réutilisez pas la seringue au-delà de 40 utilisations, ou si les repères figurant sur la seringue s'effacent.

Ne réduisez pas la dose ou n'arrêtez pas ce médicament sans avis médical.

### **Si vous avez pris plus d'Inovelon que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Inovelon que vous n'auriez dû, informez immédiatement un médecin ou un pharmacien ou contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche, en emportant votre médicament avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Inovelon**

Si vous oubliez de prendre une dose, continuez à prendre votre médicament comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié de prendre plusieurs doses, demandez conseil à un médecin.

### **Si vous arrêtez de prendre Inovelon**

Si le médecin vous conseille d'arrêter le traitement, suivez ses recommandations en ce qui concerne la diminution progressive d'Inovelon afin de réduire le risque d'augmentation des crises d'épilepsie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, Inovelon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent être très graves :

Eruption cutanée et/ou fièvre. Elles peuvent être les signes d'une réaction allergique. Dans ce cas, contactez votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement.

Modifications des types de vos crises/crises convulsives répétées durant longtemps (appelées état de mal épileptique). Informez immédiatement votre médecin.

Un petit nombre de patients traités par des antiépileptiques tels qu'Inovelon ont développé des idées d'automutilation (s'infliger des blessures) ou de suicide. Si à tout moment, vous avez de telles idées, contactez immédiatement votre médecin (voir la rubrique 2).

Vous pourrez présenter les effets indésirables mentionnés ci-dessous avec ce médicament. Informez votre médecin si vous présentez l'un des effets suivants :

Les effets indésirables très fréquents (affectant plus de 1 patient sur 10) d'Inovelon sont :

Vertiges, maux de tête, nausées, vomissements, somnolence, fatigue.

Les effets indésirables fréquents (affectant plus de 1 patient sur 100) d'Inovelon sont :

Problèmes liés au système nerveux incluant : difficultés pour marcher, mouvements anormaux, convulsions / crises d'épilepsie, mouvements anormaux des yeux, vision trouble, tremblements.

Problèmes liés à l'estomac incluant : maux d'estomac, constipation, indigestion, selles molles (diarrhée), perte ou modification de l'appétit, perte de poids.

Infections : infection de l'oreille, grippe, congestion nasale, infection pulmonaire.

Autres effets : anxiété, insomnie, saignements de nez, acné, éruption cutanée, mal de dos, règles peu fréquentes, bleus, traumatisme crânien (dû à une blessure accidentelle pendant une crise convulsive).

Les effets indésirables peu fréquents (affectant de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000) d'Inovelon sont :

Réactions allergiques et élévation des marqueurs de la fonction hépatique (augmentation des enzymes hépatiques).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Inovelon**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

S'il reste de la suspension dans le flacon plus de 90 jours après la première ouverture du flacon, ne l'utilisez pas.

N'utilisez pas la suspension si vous remarquez un changement de l'aspect ou de l'odeur de votre médicament. Rapportez le médicament à votre pharmacien.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Inovelon**

- Le principe actif est le rufinamide. Chaque millilitre contient 40 mg de rufinamide. Cinq (5) ml contiennent 200 mg de rufinamide.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline et carmellose sodique, acide citrique anhydre, émulsion de siméthicone à 30 % (contenant : acide benzoïque, cyclotétrasiloxane, diméthicone, stéarate de glycol et distéarate de glycéryle, méthylcellulose, PEG-40 stéarate (polyéthylène glycol stéarate), polysorbate 65, gel de silice, acide sorbique, acide sulfurique et eau), poloxamère 188, hydroxyéthylcellulose, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), sorbate de potassium, propylène glycol (E1520), sorbitol liquide (non cristallisant), arôme orange et eau.

### **Qu'est-ce que Inovelon et contenu de l'emballage extérieur**

- Inovelon est une suspension blanche légèrement visqueuse. Le médicament est présenté en flacon de 460 ml avec deux seringues identiques et un adaptateur à pression pour flacon. Les seringues sont graduées par paliers de 0,5 ml.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :  
Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizačni složka  
Tel: + 420 242 485 839

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: + 356 2277 8000

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.