

20/05/2014

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Rufinamida

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AF03

Mecanismo de acción

La *rufinamida* es un derivado triazólico, no relacionado estructuralmente con otros medicamentos antiepilépticos. Estudios *in vitro* sugieren que modula la actividad de los canales de sodio y subsecuentemente prolonga el estado inactivo de ese canal. Con ello se bloquea la actividad de las células cerebrales y se impide que se propague por todo el cerebro una actividad eléctrica anómala, disminuyendo así la probabilidad de que se produzcan convulsiones.

Dosificación

Personas de 4 años o mayores que pesen 30 kg o más

La dosis inicial recomendada es de: 400 mg/día, vía oral (VO), repartidos en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche. Se recomienda que se administre con los alimentos.

Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, podrá aumentarse la dosis en incrementos de 400 mg/día, después de al menos 2 días, hasta la dosis máxima recomendada según el rango de peso del paciente. (Tabla N°1). (Prospecto del Producto)¹

Tabla N° 1: Dosis recomendada de *rufinamida* según rango de peso

Rango de peso	30,0 – 50,0 Kg	50,1 – 70,0 Kg	≥ 70,1 Kg
Dosis máxima recomendada	1800 mg/día	2400 mg/día	3200 mg/día

La dosis inicial recomendada es de: 10 mg/kg/día VO, dividida en 2 tomas iguales, con los alimentos. La dosis se puede incrementar en 10 mg/kg, día por medio, hasta llegar a una dosis de 45 mg/kg/día. (Micromedex)

- *Uso concomitante con valproato*

En pacientes tratados concomitantemente con valproato, el tratamiento con *rufinamida* debe iniciarse con una dosis inferior a 400 mg/día (para pacientes estabilizados con valproato). Esto se debe a que en la administración conjunta, la exposición a *rufinamida* puede aumentarse (< 16% hasta 70%). (Micromedex)

¹ ANMAT. Disposición 5035/13. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2013/Dispo_5035-13.pdf

Personas de 4 años o mayores que pesen menos de 30 kg

La dosis inicial recomendada es de: 200 mg/día, repartidos en 2 tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a incrementos de 200 mg/día, cada dos días, hasta la dosis máxima recomendada de 1000 mg/día. (*Prospecto del Producto*)¹

- *Uso concomitante con valproato*

Como el valproato disminuye significativamente el aclaramiento de la *rufinamida*, en los pacientes de <30 kg a los que se coadministre valproato se recomienda una dosis máxima más baja de *rufinamida*. El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 200 mg, repartidos en 2 tomas. Según la respuesta clínica y la tolerabilidad, después de al menos 2 días, la dosis podrá aumentarse en incrementos de 200 mg/día, hasta la dosis máxima recomendada de 600 mg/día. (*Prospecto del Producto*)¹

En los niños tratados concomitantemente con valproato, el tratamiento con *rufinamida* debe iniciarse con una dosis inferior a 10 mg/kg/día (para los pacientes estabilizados con valproato). Esto se debe a que en la administración conjunta, la exposición a *rufinamida* puede aumentarse hasta en un 70 %. (*Micromedex*)

Interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento con *rufinamida*, debe hacerse gradualmente. En los ensayos clínicos se llevó a cabo reduciendo, aproximadamente, un 25 % de la dosis cada dos días.

Niños

La seguridad y efectividad de la *rufinamida* no ha sido determinada en niños menores de 4 años de edad.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 30 mL/min).

Pacientes en diálisis

Se debe considerar el ajuste de dosis en este grupo de pacientes, debido a que la exposición a la *rufinamida* se puede reducir en aproximadamente un 30% durante la diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y no se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad oral fue del 85%, luego de una dosis de 600 mg, administrada con los alimentos. La biodisponibilidad disminuyó con el aumento de dosis, tanto para dosis simple como múltiple.

Distribución: la unión a proteínas fue del 34%, predominantemente a la albúmina (27%). El Vd fue dosis dependiente y varió con la superficie corporal.

Metabolismo: hepático extenso. No depende del sistema del Cit. P450 (CIP) ni del glutatión. La principal vía metabólica es la hidrólisis del grupo carboxilamida dando el ácido derivado, inactivo. Esta reacción está mediada por las carboxilesterasas. Se identificaron derivados acil-glucurónidos, como metabolitos minoritarios.

La *rufinamida* es un inhibidor débil del CIP2E1 y un inductor débil del CIP3A4. No inhibe otras isoenzimas del CIP.

Excreción: renal, 85%. El 66% de la dosis es eliminado como metabolito ácido y 2% como droga sin cambios.

Tiempo de vida media: 6-10 hs.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: acortamiento del intervalo QT, de hasta en 20 mseg. (46-65%).

Efectos dermatológicos: prurito (3%), rash (4%).

Se recomienda el monitoreo cuidadoso en pacientes que desarrollan rash y están recibiendo *rufinamida* debido a que se han reportado casos de síndrome de hipersensibilidad multiorgánica. Un paciente desarrolló rash, urticaria, edema facial, fiebre, eosinofilia, estado de estupor y hepatitis severa luego de 29 días de instaurado el tratamiento con *rufinamida*. Estos síntomas se resolvieron 11 días después de la interrupción del tratamiento.

Otros casos posibles de síndrome de hipersensibilidad multiorgánica ocurrieron en pacientes menores de 12 años de edad quienes presentaron rash y al menos algún otro síntoma, incluyendo fiebre, alteración de la función hepática y linfadenopatía. Estos casos se produjeron dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento y se resolvieron o mejoraron con la discontinuación del fármaco.

Efectos endócrinos/metabólicos: pérdida de peso anormal (47%).

Efectos gastrointestinales: pérdida del apetito (5%), náuseas (7-12%), vómito (5-17%).

Efectos hematológicos: anemia ($\geq 1\%$).

Efectos inmunológicos: se reportaron casos de síndrome de hipersensibilidad multiorgánica.

Efectos musculoesqueléticos: dolor de espalda (3%).

Efectos neurológicos: dificultad en la marcha (1,4-3%), ataxia (4-5,4%), mareos (2,7-19%), dolor de cabeza (16-27%), somnolencia (11-24,3%), estado epiléptico (0,9-4,1%).

Efectos oftálmicos: visión borrosa (6%), diplopía (4-9%).

Efectos psiquiátricos: los pacientes que se administran fármacos antiepilépticos presentan mayor riesgo de pensamientos o comportamiento suicidas.

Efectos renales: aumento en la frecuencia de micción ($\geq 1\%$).

Se ha informado polaquiuria en al menos 1% de los pacientes que recibieron *rufinamida* en los ensayos clínicos.

Otros: fatiga (9-16%).

Embarazo

Se desconoce si la *rufinamida* atraviesa la placenta.

Rufinamida ha sido clasificada, **según la FDA**, como **Categoría C en el embarazo en todos los trimestres** (estudios en animales han mostrado un efecto adverso sobre el feto pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada).

El fármaco debe ser administrado sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Estudios con animales, mostraron toxicidad en el desarrollo a dosis clínicas relevantes.

Lactancia

El riesgo en el lactante no ha sido determinado.

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo para el niño cuando se utiliza durante la lactancia. Se recomienda evaluar los beneficios potenciales del tratamiento contra los riesgos potenciales antes de prescribir

rufinamida durante la lactancia. Como es probable que *rufinamida* se excrete en la leche materna humana y existe la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes expuestos, las madres lactantes deben interrumpir la lactancia o suspender la *rufinamida*.

Precauciones

- Se debería evitar la interrupción abrupta del tratamiento, para reducir al mínimo el riesgo de convulsiones.
- En las mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de formas no-hormonales de anticoncepción; dado que la eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir con el tratamiento con *rufinamida*.
- Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes en hemodiálisis.
- No está recomendado el uso en la insuficiencia hepática severa.
- Suspender el tratamiento si se sospecha de reacciones de hipersensibilidad multiorgánica. La aparición de rash puede ser un indicio del desarrollo de este tipo de reacción.
- Aumento en el riesgo de acortamiento del intervalo QT con el uso concomitante de fármacos que presentan este efecto adverso.
- Se ha notificado estado epiléptico, se recomienda el control del paciente.
- Pueden producirse conductas o ideas suicidas; controlar a los pacientes para detectar la aparición o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la *rufinamida* o a alguno de los componentes del producto.
- En pacientes con el síndrome de QT corto familiar; ya que puede aumentar el riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la **ANMAT**:

- como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut² en pacientes de 4 años o mayores.

Usos aprobados por la **FDA**:

- para el tratamiento adyuvante de las crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en adultos y en niños mayores de 4 años de edad.

Producto comercializado en Argentina: Saikel[®]

Laboratorio: Bagó S.A.

Bibliografía

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Saikel[®] (*rufinamida*). Prospecto. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/BAGO/DISPO_5035-13_C57227.PDF
- Micromedex Inc-2014

² Síndrome epiléptico de la infancia. Se manifiesta por crisis mioclónicas, ausencias rebeldes al tratamiento, o ataques convulsivos generalizados. El cuadro se inicia entre los 2 y 5 años de edad y tiene un patrón electroencefalográfico característico: puntas-ondas con una frecuencia de 2 ciclos por segundo.