

Prospecto médico

XCOPRI®

CENOBAMATO 12,5 mg – Comprimidos

CENOBAMATO 50 mg – 100 mg – 200 mg – Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XCOPRI® 12,5 mg** contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 0,28 mg, lactosa monohidrato 39,67 mg, estearato de magnesio 0,59 mg, celulosa microcristalina 43,15 mg y glicolato sódico de almidón 3,81 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 50 mg** contiene:

Cenobamato 50,0 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,12 mg, lactosa monohidrato 158,68 mg, estearato de magnesio 2,36 mg, celulosa microcristalina 172,60 mg, glicolato sódico de almidón 15,24 mg, óxido de hierro amarillo 0,42 mg, polietilenglicol 3350 2,42 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 4,80 mg, talco 1,78 mg y dióxido de titanio 2,58 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 100 mg** contiene:

Cenobamato 100,0 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,12 mg, lactosa monohidrato 108,68 mg, estearato de magnesio 2,36 mg, celulosa microcristalina 172,60 mg, glicolato sódico de almidón 15,24 mg, índigo carmín laca aluminica 0,20 mg, óxido de hierro rojo 0,42 mg, óxido de hierro amarillo 0,42 mg, polietilenglicol 3350 2,42 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 4,80 mg, talco 1,78 mg y dióxido de titanio 1,96 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 200 mg** contiene:

Cenobamato 200,0 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 2,24 mg, lactosa monohidrato 217,36 mg, estearato de magnesio 4,72 mg, celulosa microcristalina 345,20 mg, glicolato sódico de almidón 30,48 mg, óxido de hierro rojo 0,07 mg, óxido de hierro amarillo 0,29 mg, polietilenglicol 3350 4,85 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 9,60 mg, talco 3,55 mg y dióxido de titanio 5,64 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico. Código ATC: N03AX25

INDICACIONES:

XCOPRI® está indicado para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes adultos.

Prospecto médico

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con convulsiones de inicio parcial. Se ha demostrado que el cenobamato reduce la activación neuronal repetitiva al inhibir las corrientes de sodio voltaje dependientes. También es un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido γ - aminobutírico (GABA_A).

Farmacodinamia

Interacciones con el alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en las pruebas de atención objetiva, rendimiento psicomotor y memoria, además de otras pruebas subjetivas del SNC, tras el uso concomitante de XCOPRI® y etanol (preparación de etanol al 40 % en jugo de naranja dosificado a 0,7 g / kg para hombres y 0,57 g / kg para mujeres) en sujetos sanos.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio de QT controlado con placebo en voluntarios sanos, se observó un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcF con XCOPRI® [ver *Advertencias y Precauciones*]. La media de Δ QTc es de - 11 [- 13, - 8] mseg para 200 mg una vez al día y de - 18 [- 22, - 15] mseg para 500 mg una vez al día (1,25 veces la dosis máxima recomendada). Un mayor porcentaje de sujetos tratados con XCOPRI® (31 % a 200 mg y 66 % a 500 mg) tuvieron un acortamiento del intervalo QT de más de 20 mseg en comparación con el placebo (6 - 17 %). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 mseg.

Farmacocinética

El AUC de cenobamato aumenta de 5 a 750 mg (0,0125 a 1,88 veces la dosis máxima recomendada). La C_{max} de cenobamato aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente dos semanas de administración una vez al día.

La farmacocinética del cenobamato es similar cuando se utiliza como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial, excepto que la exposición a dosis múltiples de cenobamato plasmático (C_{max}, AUC) disminuyó con la administración concomitante de fenitoína en un 27 - 28 %.

Absorción

Al menos el 88 % de XCOPRI® se absorbe después de la administración oral, con una mediana de T_{max} que oscila entre 1 y 4 horas.

La C_{max} plasmática y el AUC de los comprimidos triturados con XCOPRI® mezclados con agua, administrados por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, fueron similares a los comprimidos enteros. La mediana de T_{max} para los comprimidos triturados es de 0,5 horas.

Prospecto medico

Efecto de los alimentos:

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del cenobamato tras la administración de una comida rica en grasas (800 - 1000 calorías con 50 % de grasa).

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_d / F) de cenobamato después de la administración oral de XCOPRI® es de aproximadamente 40 - 50 l. La unión a proteínas plasmáticas de cenobamato es del 60 % e independiente de la concentración *in vitro*. El cenobamato se une principalmente a la proteína albúmina humana.

Eliminación

La vida media terminal aparente del cenobamato es de 50 - 60 horas y el clearance oral aparente es de aproximadamente 0,45 - 0,63 l / hora en un rango de dosis de 100 mg / día a 400 mg / día.

Metabolismo

El cenobamato se metaboliza ampliamente. Las vías metabólicas primarias son por glucuronidación vía UGT2B7 y en menor medida por UGT2B4, y por oxidación vía CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, y en menor medida por CYP2C19 y CYP3A4 / 5.

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, el cenobamato inalterado representó más del 98 % del AUC total de radiactividad en el plasma. El cenobamato inalterado representó el 6,8 % de la dosis, que se excretó principalmente en la orina (6,4 %).

Excreción

Tras la administración de cenobamato radiomarcado, se recuperó una media del 93,0 % de la dosis radiactiva total en la orina (87,8 %) y las heces (5,2 %). Más del 50 % de la radiactividad se excretó dentro de las 72 horas posteriores a la dosificación.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del cenobamato en función de la edad, con datos de sujetos de 18 a 77 años, el sexo o la raza / etnia en los datos de los sujetos clasificados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanos u otros.

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC plasmático de cenobamato fue de 1,4 a 1,5 veces mayor en los sujetos con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a menos de 90 ml / min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 ml / min) después de una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI® en comparación con los controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr menor de 30 ml / min), el AUC plasmático de cenobamato no cambió significativamente en comparación con los controles sanos después de una dosis oral única de 100 mg de XCOPRI® [ver *Uso en poblaciones específicas*]. No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del cenobamato.

Prospecto medico

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC plasmático de cenobamato fue 1,9 veces; 2,3 veces y 4,2 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5 - 6 puntos, clase A de Child - Pugh), moderada (7 - 9 puntos, clase B de Child - Pugh) y grave (10 - 15 puntos, clase C de Child - Pugh), respectivamente, después de una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI® en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada y una dosis de 100 mg de XCOPRI® en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con controles *sanos emparejados* [ver *Dosificación. Modo de administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Alcohol:

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas para el cenobamato o el alcohol cuando se administraron concomitantemente.

Fármacos Antiepilépticos (FAEs):

Dosis múltiples de XCOPRI® 200 mg, concomitantes, una vez al día aumentaron la Cmax y el AUC medios de fenitoína en un 70 % y un 84 % , respectivamente, y la Cmax y el AUC medios de fenobarbital en un 34 % y un 37 % , respectivamente [ver *Interacciones medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI® 200 mg, concomitantes, una vez al día disminuyeron la Cmax media de carbamazepina y el AUC en un 23 % cada uno [ver *Interacciones medicamentosas*].

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se utilizaron concomitantemente con cenobamato: ácido valproico, levetiracetam o lacosamida.

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos de la población, durante el tratamiento dentro del rango de dosis de XCOPRI® de 100 - 400 mg / día, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en un 21 - 52 % [ver *Interacciones medicamentosas*]; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en un 4 - 13 %. No es esperable que esto sea clínicamente significativo.

En los sujetos tratados con XCOPRI® en el Estudio 1 y el Estudio 2, no hubo una relación clara entre la eficacia y el uso concomitante de oxcarbazepina. Por lo tanto, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no respaldan la existencia de una interacción clínicamente relevante perpetrada por XCOPRI® contra la oxcarbazepina.

Sustratos del CYP :

Dosis múltiples de XCOPRI® 200 mg, concomitantes, una vez al día disminuyeron la Cmax y el AUC medios de bupropiona total (sustrato del CYP2B6) en un 23 % y un 39 % , respectivamente, y disminuyeron la Cmax y el AUC medios de midazolam (sustrato del CYP3A) en un 61 % y un 72 % , respectivamente [ver *Interacciones medicamentosas*]. Múltiples dosis de XCOPRI® 200 mg concomitantes una vez al día aumentaron la Cmax media y el AUC del omeprazol (sustrato CYP2C19) en un 83 % y un 107 % , respectivamente [ver *Interacciones medicamentosas*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la warfarina (sustrato del CYP2C9) cuando se utilizó concomitantemente con cenobamato.

Prospecto medico

Los efectos de los FAE concomitantes en la PK de cenobamato:

La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato (Cmax, AUC) disminuyó con la administración concomitante de fenitoína en un 27 - 28 %. Sin embargo, la administración múltiple de valproato, fenobarbital y carbamazepina no tuvo ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

Estudios In Vitro

Enzimas CYP :

El cenobamato inhibe el CYP2B6, el CYP2C19 y el CYP3A, pero el cenobamato no inhibe el CYP1A2, el CYP2C8, el CYP2C9 o el CYP2D6.

El cenobamato induce CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, pero el cenobamato no induce CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19.

Sistemas de Transportadores:

El cenobamato no fue un sustrato de P - gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2 - K, y el cenobamato no inhibió P - gp, OAT1, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, OAT3 o OATP1B1.

TOXICOLOGÍA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0; 5; 15 o 35 mg / kg / día) a ratones Tg.rasH2 durante un máximo de 26 semanas no dio lugar a un aumento de los tumores. La administración oral de cenobamato (0; 4; 8 o 20 mg / kg / día) a ratas macho y hembra durante un máximo de 87 o 90 semanas, respectivamente, no dio lugar a un aumento de los tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta probada en ratas fue menor que la de los humanos a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 400 mg / día.

Mutagénesis

El cenobamato fue negativo para genotoxicidad en ensayos in vitro (Ames, linfoma de ratón) e in vivo (micronúcleo de médula ósea de rata).

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de cenobamato (0; 11; 22 o 44 mg / kg / día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuando en las hembras hasta el día 6 de gestación no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo general o el desarrollo embrionario temprano. La exposición

Prospecto medico

plasmática (AUC) a la dosis más alta probada en ensayada fue menor que la de los humanos en la MRHD.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de XCOPRI® para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes inscritos en los estudios tuvieron convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria y no se controlaron adecuadamente con 1 a 3 FAE concomitantes. Durante un período de referencia de 8 semanas, se requirió que los pacientes tuvieran al menos 3 o 4 convulsiones de inicio parcial por 28 días en promedio, sin un período sin convulsiones que excediera las 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una duración media de la epilepsia de aproximadamente 24 años y una mediana de frecuencia inicial de las convulsiones de 8,5 convulsiones cada 28 días. Más del 80 % de los pacientes tomaban 2 o más FAE concomitantes.

El estudio 1 (NCT01397968) comparó dosis de XCOPRI® 200 mg / día con placebo. El estudio 2 (NCT01866111) comparó dosis de XCOPRI® 100 mg / día, 200 mg / día y 400 mg / día con placebo. Ambos estudios tuvieron un período de referencia de 8 semanas para establecer una frecuencia inicial de las convulsiones, después del cual los pacientes fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento. Los pacientes entraron en un período de tratamiento que constaba de una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase de mantenimiento posterior (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la recomendada actualmente) y posteriormente se aumentó en 50 mg / día cada dos semanas, hasta que se alcanzó la dosis objetivo diaria final de 200 mg / día. En el Estudio 2, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la recomendada actualmente) y posteriormente se aumentó en 50 mg / día cada semana (una titulación más rápida de lo que se recomienda actualmente) hasta que se alcanzaron 100 mg / día o 200 mg / día y luego se aumentó 100 mg / día cada semana en los pacientes aleatorizados a 400 mg / día [*ver Dosificación. Modo de administración, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*].

El resultado primario de eficacia en el Estudio 1 y el Estudio 2 fue el cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de las convulsiones cada 28 días en el período de tratamiento. En la Tabla 1 se resumen los resultados del criterio de valoración primario de XCOPRI® en cada estudio.

Prospecto medico

Tabla 1: Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de las convulsiones cada 28 días en el periodo de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

	N	Mediana de cambio porcentual desde el valor de referencia en la frecuencia de convulsiones cada 28 días (%)*	Valor p (En comparación con el Placebo)
Estudio 1			
Placebo	108	- 21,5	- -
XCOPRI® 200 mg / día	113	- 55,6	< 0,0001**
Estudio 2			
Placebo	106	- 24,3	- -
XCOPRI® 100 mg / día	108	- 36,3	0,006**
XCOPRI® 200 mg / día	109	- 55,2	< 0,001**
XCOPRI® 400 mg / día	111	- 55,3	< 0,001**

* Un cambio porcentual negativo desde el inicio en la frecuencia de las convulsiones indica una reducción en la frecuencia de las convulsiones desde el inicio.

** Estadísticamente significativo en comparación con placebo

Las Figuras 1 y 2 muestran la proporción de pacientes con diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al valor basal en el Estudio 1 y el Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en los que la frecuencia de las convulsiones aumentó se muestran en la columna de la izquierda como "peores". Los pacientes en los que la frecuencia de las convulsiones disminuyó se muestran en las cuatro categorías restantes.

Prospecto medico

Figura 1: Proporción de pacientes que exhibieron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento comparado con la línea de base en el Estudio 1

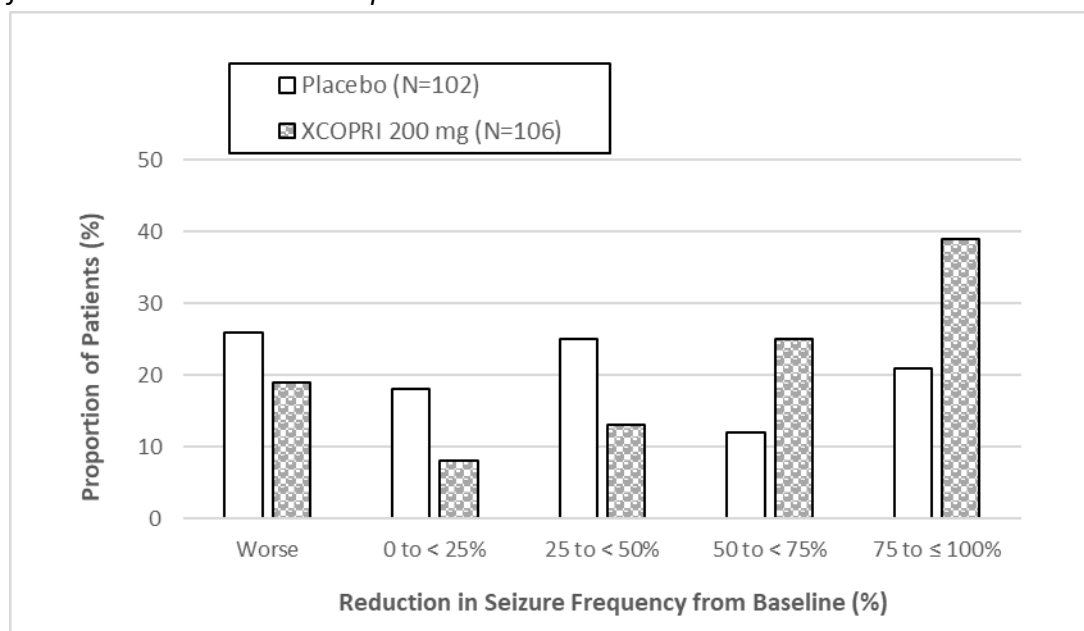
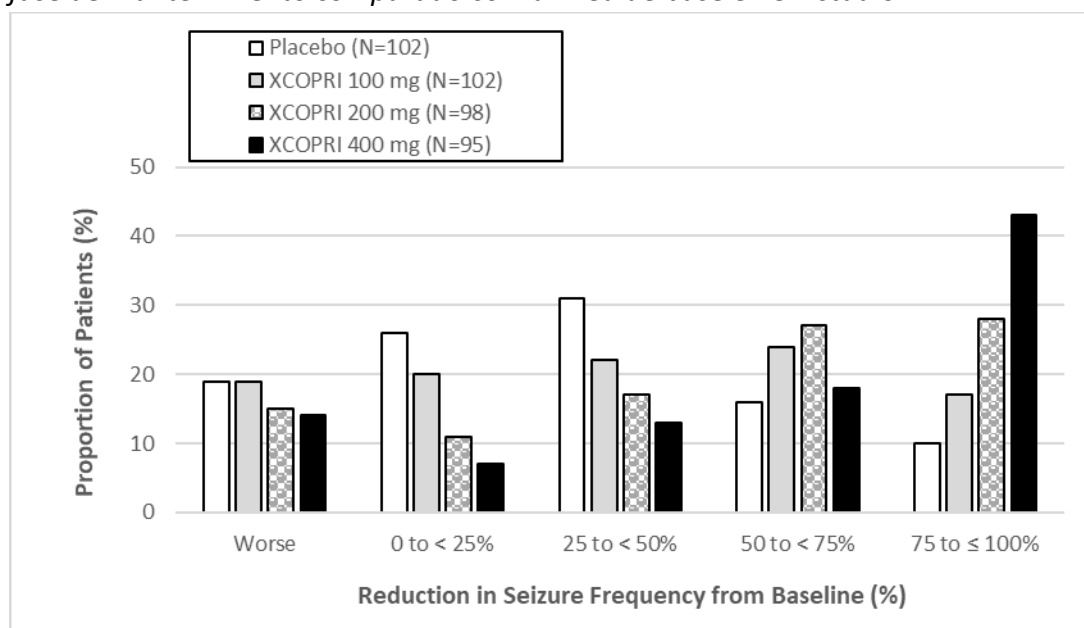


Figura 2: Proporción de pacientes que exhibieron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento comparado con la línea de base en el Estudio 2



Prospecto medico

En el Estudio 2, 4 pacientes de 102 (4 %) en el grupo de XCOPRI® de 100 mg / día, 11 pacientes de 98 (11 %) en el grupo de XCOPRI® de 200 mg / día, y 20 pacientes de 95 (21 %) en el grupo de XCOPRI® 400 mg / día y 1 paciente de 102 (1 %) en el grupo de placebo no informaron convulsiones parciales durante la fase de mantenimiento.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Evaluaciones previas al inicio del tratamiento con XCOPRI

Pruebas de función hepática

Antes de iniciar el tratamiento con XCOPRI, se deben obtener las transaminasas séricas (ALT y AST) y la bilirrubina total, si no se han obtenido recientemente (es decir, en los últimos 3 meses), para determinar la función hepática basal [ver Advertencias y precauciones]. En pacientes con insuficiencia hepática basal, se recomienda modificar la dosis [ver Posología y administración].

Recomendaciones generales de dosificación

Monoterapia y terapia adyuvante

XCOPRI® se administra por vía oral una vez al día con o sin alimentos. La dosis y la titulación recomendadas, que no deben excederse debido a la posibilidad de reacciones adversas graves [ver Advertencias y precauciones], se incluyen en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendada para las convulsiones de inicio parcial en adultos

Dosis inicial	
Semana 1 y 2	12,5 mg una vez al día
Régimen de titulación	
Semana 3 y 4	25 mg una vez al día
Semana 5 y 6	50 mg una vez al día
Semana 7 y 8	100 mg una vez al día
Semana 9 y 10	150 mg una vez al día
Dosis de mantenimiento	
Semana 11 y siguientes	200 mg una vez al día
Dosis máxima	
Si es necesario en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse por encima de 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas hasta 400 mg.	400 mg una vez al día

Prospecto médico

Modificaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clase A a B de Child - Pugh), la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día [ver *Uso en poblaciones específicas*]. No se recomienda el uso de XCOPRI® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child - Pugh) [ver *Acción farmacológica*].

Instrucciones de administración

XCOPRI® se puede tomar entero o los comprimidos se pueden triturar. El comprimido triturado puede mezclarse con agua y administrarse por vía oral en forma de suspensión oral o a través de una sonda nasogástrica, como se describe a continuación [ver *Acción farmacológica*].

Administración de comprimidos triturados por vía oral en forma de suspensión oral

1. Machacar el número adecuado de comprimidos para la dosis prescrita.
2. En una taza, combinar los comprimidos triturados y 25 ml de agua.
3. Girar para suspender lo(s) comprimido(s) triturado(s).
4. Beber la suspensión inmediatamente. No guardar la mezcla de comprimidos con agua para su uso posterior.
5. Para asegurarse de que no queden residuos de comprimidos en el recipiente, enjuagar el recipiente con 25 ml de agua y beberla.
6. Confirmar visualmente que no queden partículas en el recipiente. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

Administración de comprimidos triturados a través de una sonda nasogástrica

1. Machacar el número adecuado de comprimidos para la dosis prescrita.
2. En un recipiente adecuado, combinar lo(s) comprimido(s) triturado(s) y 25 ml de agua.
3. Girar para suspender lo(s) comprimido(s) triturado(s).
4. Para asegurarse de que no queden partículas en el recipiente, instilar la suspensión con una jeringa en el tubo nasogástrico.
5. Vuelva a llenar la jeringa desde la punta del catéter con 10 ml de agua, agitar suavemente y administrar.
6. Confirmar visualmente que no queden partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

Interrupción de XCOPRI®

Si se interrumpe el tratamiento con XCOPRI®, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período de al menos 2 semanas, a menos que los problemas de seguridad requieran una retirada abrupta [ver *Advertencias y precauciones*].

CONTRAINDICACIONES:

XCOPRI® está contraindicado en pacientes con:

Prospecto medico

- Hipersensibilidad al cenobamato o a cualquiera de los ingredientes inactivos de XCOPRI® [ver Advertencias y Precauciones y Composición]
- Síndrome de QT corto familiar [ver Advertencias y Precauciones]

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Hipersensibilidad multiorgánica

Se ha notificado una reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes tratados con XCOPRI®. Se ha producido una DRESS, incluida una muerte, cuando XCOPRI® se tituló rápidamente (titulación semanal o más rápida). No se informaron casos de DRESS en un estudio de seguridad abierto de 1339 pacientes con convulsiones de inicio parcial cuando XCOPRI® se inició con 12,5 mg una vez al día y se ajustó cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se prevenga mediante una titulación más lenta; sin embargo, XCOPRI® debe iniciarse con 12,5 mg una vez al día y ajustarse cada dos semanas [ver Dosificación. Modo de administración]. Por lo general, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con la afectación de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, que a veces se asemejan a una infección viral aguda. La eosinofilia suele estar presente. Este trastorno es variable en su expresión, y pueden estar involucrados otros sistemas de órganos no mencionados aquí. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aunque la erupción no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado de inmediato. El XCOPRI® debe suspenderse inmediatamente y no reiniciarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver Contraindicaciones].

Acortamiento QT

En un estudio controlado con placebo del intervalo QT, un mayor porcentaje de sujetos que tomaron XCOPRI® (31 % a 200 mg y 66 % a 500 mg) tuvieron un acortamiento del QT de más de 20 mseg en comparación con los que tomaron placebo (6–17 %). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 mseg [ver Acción farmacológica]. El síndrome de QT corto familiar se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, en particular fibrilación ventricular. Se cree que tales eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae por debajo de 300 mseg. Los datos no clínicos también indican que el acortamiento del intervalo QT se asocia con la fibrilación ventricular. Los pacientes con síndrome de QT corto familiar no deben ser tratados con XCOPRI® [ver Contraindicaciones]. Se debe tener precaución al administrar XCOPRI® y otros fármacos que acortan el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico sobre el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento.

Comportamiento y pensamientos suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido XCOPRI®, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con

Prospecto medico

cualquier fármaco antiepiléptico por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

El análisis en conjunto de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los FAE tuvieron aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95 %:1,2 - 2,7) de pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes asignados al azar al placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o pensamiento suicida entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue del 0,43 % , en comparación con el 0,24 % entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de los fármacos sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FAE se observó tan pronto como una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico y persistió durante el curso del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no fue posible evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas luego de ese tiempo.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los FAE de diferentes mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 - 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

En la Tabla 3 se muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 3: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis conjunto

Prospecto medico

Indicación	Pacientes con placebo - eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes con fármaco - eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con fármaco / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencias de riesgo: fármaco adicional - pacientes con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrico	5,7	8,5	1,5	2,9
Otro	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos de pacientes con afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias absolutas de riesgo fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que esté considerando recetar XCOPRI® o cualquier otro FAE debe hacer un balance entre este riesgo con el riesgo que presenta la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAE se asocian con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en un paciente determinado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Lesión hepática

Se ha reportado lesión hepática clínicamente significativa en pacientes tratados con XCOPRI en el contexto post-comercialización. Se han observado signos de lesión hepática, incluyendo elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas séricas junto con bilirrubina total elevada, tras la administración del medicamento. Se ha informado de casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante en el contexto post-comercialización. En los ensayos clínicos, se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas séricas en pacientes que recibieron XCOPRI [ver Reacciones Adversas].

Antes de iniciar el tratamiento con XCOPRI, se deben obtener los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina total, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 3 meses), para establecer la función hepática basal. Durante el tratamiento, se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de lesión hepática [ver Dosificación y Administración], y obtener rápidamente los niveles de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes que desarrollen signos o síntomas clínicos sugestivos de disfunción hepática (por ejemplo, náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura).

Se debe interrumpir o suspender el tratamiento con XCOPRI en pacientes que desarrollen lesión hepática sin una etiología alternativa. La elevación de las transaminasas hepáticas séricas a más de tres veces el rango de referencia,

Prospecto médico

junto con bilirrubina total elevada a más de dos veces el rango de referencia, es un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de estas elevaciones y la interrupción o suspensión del tratamiento con XCOPRI pueden reducir el riesgo de un desenlace grave.

Reacciones adversas neurológicas

Somnolencia y fatiga

XCOPRI® provoca aumentos dependientes de la dosis en la somnolencia y en las reacciones adversas relacionadas con la fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar general, hipersomnia, sedación y letargo) [ver *Reacciones adversas*]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 31 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 100 mg / día, el 36 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 200 mg / día y el 57 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 400 mg / día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 19 % de los pacientes que recibieron placebo. La somnolencia y las reacciones adversas relacionadas con la fatiga fueron graves en el 0,4 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con paciente que recibió placebo y condujeron a la interrupción en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Mareos y alteraciones de la marcha y la coordinación

XCOPRI® causa reacciones adversas dependientes de las dosis relacionadas con mareos y alteraciones en la marcha y la coordinación (mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, nistagmo, alteraciones de la marcha y coordinación anormal) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 21 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 100 mg / día, el 31 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 200 mg / día y el 52 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 400 mg / día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 18 % de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con mareos y trastornos de la marcha y la coordinación fueron graves en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con ningún paciente que recibió placebo y condujeron a la interrupción en el 5 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Disfunción cognitiva

XCOPRI® causa reacciones adversas relacionadas con eventos relativos a la disfunción cognitiva (es decir, deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado de confusión, afasia, trastornos del habla, lentitud del pensamiento, desorientación y retraso psicomotriz) [ver *Reacciones adversas*]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 6 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 100 mg / día, el 6 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 200 mg / día y el 9 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 400 mg / día notificaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con la

Prospecto medico

disfunción cognitiva fue grave en los pacientes tratados con XCOPRI® ni en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva condujeron a la interrupción del tratamiento en el 0,4 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Cambios visuales

XCOPRI® causa reacciones adversas relacionadas con cambios visuales, incluyendo diplopía, visión borrosa y deterioro de la visión [ver *Reacciones adversas*]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 9 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 100 mg / día, el 9 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 200 mg / día y el 18 % de los pacientes asignados al azar para recibir XCOPRI® a 400 mg / día notificaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. No hubo eventos graves relacionados con los cambios visuales en los pacientes tratados con XCOPRI® ni en los pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a la interrupción del tratamiento en el 0,5 % de los pacientes tratados con XCOPRI® en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Evaluación del riesgo

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que no participen en actividades peligrosas que requieran un estado de alerta mental, como operar vehículos motorizados o maquinaria peligrosa, hasta que se conozca el efecto de XCOPRI®. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia y sedación, cuando XCOPRI® se utiliza con otros fármacos con propiedades sedantes debido a los posibles efectos aditivos.

Retirada de fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, XCOPRI® debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico [ver *Dosificación. Modo de administración y Estudios clínicos*]. Pero si es necesario retirarlo debido a un evento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de XCOPRI® sobre otros fármacos

En la Tabla 4 se resume el efecto de XCOPRI® sobre otros fármacos [ver *Acción farmacológica*].

Tabla 4: Interacciones farmacocinéticas

Prospecto medico

Tipo de fármaco o sustrato	Efecto de XCOPRI® sobre el fármaco o el sustrato	Recomendación clínica
Fármacos antiepilépticos		
lamotrigina	↓Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de estos fármacos, aumente la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se utilice concomitantemente con XCOPRI®.
carbamazepina	↓Concentraciones plasmáticas	
fenitoína	↑Concentraciones plasmáticas	Debido a un aumento potencial de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuya gradualmente la dosis de fenitoína hasta en un 50 % a medida que XCOPRI® se está titulando.
fenobarbital	↑Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de reacciones adversas de estos fármacos, considere una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según sea clínicamente apropiado, cuando se use concomitantemente con XCOPRI®.
Desmetilclobazam, metabolito activo del clobazam	↑Concentraciones plasmáticas	
Sustratos del CYP2B6	↓Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de estos medicamentos, aumentar la dosis de los sustratos del CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se utilicen concomitantemente con XCOPRI®.
Sustratos del CYP3A	↓Concentraciones plasmáticas	
Anticonceptivos orales	↓Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben usar anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras toman XCOPRI®.
Tipo de fármaco o sustrato	Efecto de XCOPRI® sobre el fármaco o el sustrato	Recomendación clínica
Sustratos del CYP2C19	↑Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, considere una reducción en la dosis de los sustratos del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se utilicen concomitantemente con XCOPRI®.

Fármacos que acortan el intervalo QT

XCOPRI® puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe tener precaución al administrar XCOPRI® y otros fármacos que acortan el intervalo QT [ver Advertencias y precauciones y Acción farmacológica].

Prospecto medico

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de XCOPRI® con otros depresores del SNC, incluido el alcohol, puede aumentar el riesgo de reacciones neurológicas adversas, incluyendo sedación y somnolencia [ver Advertencias y precauciones].

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Registro de Exposición durante el Embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a medicamentos antiepilépticos (FAE), como XCOPRI®, durante el embarazo.

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado con el uso de XCOPRI® en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y la lactancia dio lugar a efectos adversos en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal, disminución del peso corporal del feto y de la descendencia, deterioro neuroconductual y reproductivo en la descendencia) ante exposiciones clínicamente relevantes al fármaco [ver Datos].

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo basal estimado para defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 - 4 % y del 15 – 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo basal de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos en animales

La administración oral de cenobamato (0, 10, 30 o 60 mg / kg / día) a ratas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embriofetal, una reducción del peso corporal fetal y una osificación incompleta del esqueleto fetal a la dosis más alta ensayada, lo que se asoció con la toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento de las malformaciones viscerales con la dosis alta, sin embargo, el potencial teratogénico no pudo evaluarse completamente debido a la alta tasa de muertes embriofetales, lo que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis sin efectos, para los efectos adversos relacionados con el desarrollo embriofetal (30 mg / kg / día), fue menor que la de los seres humanos a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 400 mg.

La administración oral de cenobamato (0, 4, 12 o 36 mg / kg / día) a conejas preñadas durante el período de organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embriofetal con la dosis más alta ensayada, lo que se asoció con la toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis sin efecto (12 mg / kg / día) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que la de los humanos en la MRHD.

Cuando se administró cenobamato (0, 11, 22 o 44 mg / kg / día) por vía oral a ratas hembras durante toda la

Prospecto medico

gestación y la lactancia, se observó deterioro neuroconductual en la descendencia en todas las dosis (déficit de aprendizaje y memoria y aumento de la respuesta auditiva de sobresalto). A dosis altas, se observaron en la descendencia disminución del aumento de peso corporal antes del destete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución del número de cuerpos lúteos, implantes y fetos vivos). La exposición materna al plasma a la dosis de efecto más baja (11 mg / kg / día) para efectos adversos sobre el desarrollo prenatal y postnatal fue menor que la de los seres humanos en el MRHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de cenobamato en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos del fármaco en la producción de leche. El cenobamato estuvo presente en la leche de ratas en concentraciones similares a las del plasma materno.

Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de XCOPRI® por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a XCOPRI® o por la condición materna subyacente.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Las mujeres en edad reproductiva que usan concomitantemente anticonceptivos orales deben usar anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos [*ver Interacciones medicamentosas y Acción farmacológica*].

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad para animales jóvenes

El cenobamato se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el día postnatal (DPN) 7 hasta el 70. Para mantener constantes las exposiciones plasmáticas a los fármacos, se aumentaron las dosis durante el período de dosificación, hasta 120 y 80 mg / kg / día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retraso en la maduración sexual, deterioro neurológico (disminución de la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficits de aprendizaje y memoria), disminución del recuento de espermatozoides, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. Se observó una recuperación de estos efectos tras la interrupción de la dosis. En general, no se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo postnatal. A las dosis más bajas ensayadas, las exposiciones plasmáticas a cenobamato (AUC) fueron menores que las de los seres humanos a la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de 400 mg.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de XCOPRI® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI® en la población de edad avanzada. En general, la selección de

Prospecto medico

la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico [ver Acción farmacológica].

Insuficiencia renal

XCOPRI® debe usarse con precaución y se puede considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menos de 90 ml / min) y grave (Clcr menos de 30 ml / min). No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis [ver Acción farmacológica].

Insuficiencia hepática

XCOPRI® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5 - 9 puntos en la evaluación de Child - Pugh; Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día y se puede considerar una reducción adicional de la dosis [[ver Dosificación. Modo de administración y Acción farmacológica]. No se recomienda el uso de XCOPRI® en pacientes con insuficiencia hepática grave (10 - 15 puntos en la evaluación de Child - Pugh; Clase C).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con más detalle en la sección de Advertencias y precauciones del rótulo:

- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Hipersensibilidad multiorgánica [ver Advertencias y precauciones]
- Acortamiento QT [ver Advertencias y Precauciones]
- Comportamiento y pensamiento suicida [ver Advertencias y precauciones]
- Reacciones adversas neurológicas [ver Advertencias y precauciones]
- Retirada de fármacos antiepilépticos [ver Advertencias y precauciones]

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas y con duraciones variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los ensayos controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, se administró XCOPRI® como tratamiento adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 fueron tratados durante al menos 6 meses, 710 durante al menos 12 meses, 349 durante al menos 24 meses y 320 durante al menos 36 meses. Un total de 658 pacientes (442 pacientes tratados con XCOPRI® y 216

Prospecto medico

pacientes tratados con placebo) constituyeron la población de seguridad para el análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial (Estudios 1 y 2) [ver Estudios clínicos]. Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 se basan en esta población de seguridad. La mediana de duración del tratamiento en estos estudios fue de 18 semanas. De los pacientes en esos estudios, aproximadamente el 49 % fueron hombres, el 76 % caucásicos y la edad media fue de 39 años.

En el Estudio 1 y el Estudio 2, se presentaron eventos adversos en el 77 % de los pacientes tratados con XCOPRI® y en el 68 % tratados con placebo. En la Tabla 5 se muestra la incidencia de reacciones adversas ocurridas en sujetos con convulsiones de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI® y para las que la incidencia fue mayor que la de placebo durante los ensayos clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en los pacientes tratados con XCOPRI® (incidencia de al menos el 10 % y mayor que el placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y cefalea.

Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron del 11 % , 9 % y 21 % para los pacientes asignados al azar que recibieron XCOPRI® en dosis de 100 mg / día, 200 mg / día y 400 mg / día, respectivamente, en comparación con el 4 % en los pacientes asignados al azar que recibieron placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (1 % o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI®, y mayores que con el placebo) que condujeron a la interrupción, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopía, nistagmo y vértigo.

Tabla 5: Reacciones adversas en estudios de terapia adyuvante controlada con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial con frecuencia para XCOPRI® superior al 1 % en comparación con el placebo en cualquier brazo de tratamiento.

Reacción adversa	XCOPRI®			Placebo
	100 mg	200 mg	400 mg	
	n = 108 %	n= 223 %	n=111 %	n=216 %
Trastornos cardíacos				
Palpitaciones	0	0	2	0
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	1	1	6	1
Trastornos oculares				
Diplopía	6	7	15	2
Visión borrosa	2	2	4	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	6	6	9	3
Estreñimiento	2	4	8	0
Diarrea	1	3	5	0
Vómitos	2	4	5	0

Prospecto medico

	XCOPRI®			Placebo
	100 mg	200 mg	400 mg	
	n = 108 %	n= 223 %	n=111 %	n=216 %
Reacción adversa				
Boca seca	1	1	3	0
Dolor abdominal	2	2	1	0
Dispepsia	2	2	0	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	2	4	5	3
Faringitis	1	2	0	0
Infección del tracto urinario	2	5	0	2
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Traumatismo en la cabeza	1	0	2	0
Investigaciones				
Aumento en la alanina aminotransferasa*	1	1	4	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	1	1	3	0
Disminución de peso	2	0	1	0
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	3	1	5	1
Trastornos Musculoesquelético y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	4	2	5	3
Dolor torácico musculoesquelético	2	1	0	0
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	19	22	37	11
Mareos	18	22	33	15
Fatiga	12	14	24	7
Dolor de cabeza	10	12	10	9
Trastorno del equilibrio	3	5	9	1
Alteración de la marcha	1	3	8	1
Disartria	2	1	7	0
Nistagmo	3	7	6	0

Prospecto medico

	XCOPRI®			Placebo
	100 mg	200 mg	400 mg	
Reacción adversa	n = 108 %	n= 223 %	n=111 %	n=216 %
Ataxia	2	3	6	2
Afasia	2	1	4	0
Astenia	0	1	3	1
Disgeusia	2	0	2	0
Deterioro de la memoria	2	1	2	0
Migraña	0	0	2	0
Sedación	1	1	2	0
Temblor	0	3	1	1
Trastornos psiquiátricos				
Estado de confusión	2	2	3	0
Estado de ánimo eufórico	0	0	2	0
Irritabilidad	1	0	2	0
Pensamientos suicidas	2	1	0	0
Trastornos renales y urinarios				
Polaquiuria	0	1	0	0
Trastornos del Sistema Reproductivo y de las Mamas				
Dismenorrea	1	2	1	0
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Hipo	0	1	1	0
Disnea	0	3	0	0
Piel y tejido subcutáneo				
Trastornos				
Prurito	2	1	0	0
Erupción papular	2	0	0	0

* Notificado como una reacción adversa; consultar Anomalías de laboratorio para los cambios de ALT a partir de los valores de laboratorio recopilados

Anomalías de laboratorio

Prospecto medico

Transaminasas hepáticas

En el Estudio 2, hubo una elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) después del inicio a más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 1 (0,9 %) paciente tratado con 100 mg de XCOPRI®, 2 (1,8 %) pacientes tratados con 200 mg y 3 (2,7 %) pacientes tratados con 400 mg, en comparación con ningún paciente que tomara placebo. La elevación máxima de ALT fue de 7,6 veces el LSN en los pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI®.

Potasio

En los estudios clínicos, se observó una elevación de los valores de potasio después del inicio superior a 5 meq / l (rango de referencia superior) en los pacientes tratados con XCOPRI®. En el Estudio 1, hubo 17 (17 %) pacientes tratados con XCOPRI® 200 mg en comparación con 8 (7 %) pacientes que tomaron placebo con valores basales normales de potasio que tuvieron al menos un valor máximo postbasal superior a 5 meq / l. En el Estudio 2, hubo una distribución relacionada con la dosis en la que al menos un valor de potasio después del inicio fue superior a 5 meq / l, lo que ocurrió en el 8,3 %; el 9,1 % y el 10,8 % de los pacientes tratados con XCOPRI® 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente, en comparación con el 5,6 % de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes presentaron un valor máximo de potasio de 5,9 meq / l.

Otras reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del ensayo clínico de 2,9 casos de apendicitis / 1000 pacientes - año de exposición, lo que supera la tasa esperada en la población general.

Reacciones adversas basadas en el género

No se observaron diferencias significativas de género en la incidencia de reacciones adversas.

Experiencia durante la post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de XCOPRI® después de su aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga. Trastornos psiquiátricos: Psicosis (alucinaciones, delirios/paranoia), hostilidad, agresión. Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia ANMAT:

<https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>

O llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234

Información para profesionales médicos:

Este producto cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de

Prospecto medico

Eurofarma.

SOBREDOSIS

La experiencia clínica con la sobredosis de XCOPRI® en humanos es limitada.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con XCOPRI®. En caso de sobredosis, se debe utilizar la práctica médica estándar para el tratamiento de cualquier sobredosis. Se debe garantizar una adecuada vía aérea, oxigenación y ventilación. Se recomienda el monitoreo de la frecuencia y el ritmo cardíacos y de los signos vitales. Se debe contactar con un centro de toxicología certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con XCOPRI®. No hay datos sobre la extracción de XCOPRI® mediante diálisis.

Abuso y dependencia de drogas

El abuso es el uso intencional y no terapéutico de una droga, aunque sea una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. En un estudio sobre el potencial de abuso humano realizado en consumidores de sedantes recreativos (n = 39), se compararon dosis únicas de XCOPRI® (200 mg y 400 mg) con placebo. XCOPRI® en dosis únicas de 400 mg produjo respuestas positivas medidas de manera subjetivas como "Me gusta el medicamento", "Me gusta el medicamento en general", "Tomaría el medicamento otra vez" y "Buenos efectos del medicamento" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas medidas por placebo. En este estudio, el estado de ánimo eufórico ocurrió en mayor medida con XCOPRI® (400 mg) (8 %) que con placebo (0 %). Los estudios de fase 1 de dosis múltiples ascendentes en sujetos sanos mostraron tasas de euforia y sensación de embriaguez de alrededor del 3 % y perturbación de la atención de alrededor del 5 % en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estuvieron ausentes en el grupo de placebo. En los estudios de fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, se produjeron estado de ánimo eufórico, estado de confusión y sedación en tasas bajas en los sujetos que recibieron XCOPRI® (0,5 - 2,5 %).

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al consumo repetido de drogas, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de una droga. Los estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI® puede causar dependencia física y conducir a un síndrome de abstinencia caracterizado por insomnio, disminución del apetito, estado de ánimo deprimido, temblor y amnesia. XCOPRI® debe retirarse gradualmente [ver Advertencias y Precauciones].

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 011-4658-7777/4654-6648.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Prospecto medico

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservación: Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

PRESENTACIONES:

XCOPRI® 12.5 mg: Envase conteniendo 14 comprimidos

XCOPRI® 50 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

XCOPRI® 100 mg: Envase conteniendo 30 y comprimidos recubiertos

XCOPRI® 200 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud – Certificado N°60.429

Dirección Técnica: Farm. Pablo A. Celia

Fabricado por:

Eurofarma Laboratorios S.A. - Autopista Presidente Castello Branco, km 35.6 - Itapevi – San Pablo – BRASIL

Importado y distribuido por **EUROFARMA ARGENTINA S.A.**

Av. Gral. San Martín 4550, La Tablada. C.P.: 1751. Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 4003-6400.

Fecha de última revisión: 30 de junio de 2025

Información para el paciente

XCOPRI®

CENOBAMATO 12,5 mg – Comprimidos

CENOBAMATO 25mg— 100 mg — 200 mg – Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o quien esté a su cuidado
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es XCOPRI® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar XCOPRI®?
3. ¿Cómo tomar XCOPRI®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XCOPRI®
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es XCOPRI® y para qué se utiliza?

XCOPRI® es un medicamento recetado que se usa para tratar las convulsiones de inicio parcial en adultos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar XCOPRI®?

No tome XCOPRI® si:

- es alérgico al cenobamato, a cualquiera de los otros ingredientes de XCOPRI®. Consulte el final de esta Guía de medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de XCOPRI®.
- tienen un problema genético (llamado síndrome familiar de QT corto) que afecta el sistema eléctrico del corazón.

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales.

XCOPRI® puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa XCOPRI®. No comience a tomar un nuevo medicamento sin antes hablar con su médico.

Información para el paciente

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos y muéstresela a su médico cuando obtenga un medicamento nuevo.

Mantenga XCOPRI® en un lugar seguro para evitar el uso indebido y el abuso. Dígale a su médico si alguna vez ha abusado o ha sido adicto al alcohol, a medicamentos recetados o a drogas callejeras.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico antes de empezar a tomar XCOPRI® si:

- Tiene o ha tenido depresión, problemas del estado de ánimo o pensamientos o comportamientos suicidas.
- Tiene problemas hepáticos, renales o sanguíneos.
- Ha tenido una reacción alérgica a un medicamento que causó una erupción cutánea o afectó órganos internos, como el hígado o las células sanguíneas.
- Usa medicamentos anticonceptivos. XCOPRI® puede hacer que su medicamento anticonceptivo sea menos eficaz. Hable con su proveedor de atención médica sobre el mejor método anticonceptivo que puede usar mientras toma XCOPRI®.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si XCOPRI® dañará al feto. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada mientras toma XCOPRI®. Usted y su médico decidirán si debe tomar XCOPRI® durante el embarazo.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XCOPRI® pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé mientras toma XCOPRI®.

3. ¿Cómo tomar XCOPRI®?

- Tome XCOPRI® exactamente como se lo indique su médico.
- Es muy importante aumentar la dosis de XCOPRI® lentamente, según las indicaciones de su médico.
- No deje de tomar XCOPRI® sin hablar con su médico. La interrupción repentina de XCOPRI® puede causar problemas graves, como convulsiones que no se detengan (estado epiléptico).
- Su médico puede cambiar su dosis, si es necesario.
- Su médico le dirá la cantidad de XCOPRI® que debe tomar.
- XCOPRI® se puede tomar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.
- Los comprimidos de XCOPRI® se pueden tomar enteros o triturados.
- Cuando el comprimido es triturado, puede mezclarse con agua y tomarse por vía oral como suspensión o administrarse a través de una sonda de alimentación nasogástrica (NG). Hable con su médico sobre cómo tomar los comprimidos triturados.
- Hable con su médico sobre lo que debe hacer si se olvida de una dosis.
- Si toma demasiado XCOPRI®, llame a su médico o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

Información para el paciente

No deje de tomar XCOPRI® sin antes hablar con su médico.

- Detener XCOPRI® repentinamente puede causar problemas serios.
- Suspender un medicamento anticonvulsivo de repente puede causar convulsiones que no se detengan (estado epiléptico).
- **Uso pediátrico:** Se desconoce si XCOPRI® es seguro y eficaz en niños.
- En pacientes con insuficiencia hepática su médico definirá la dosis recomendada.
- Antes de iniciar el tratamiento con XCOPRI® su médico podrá solicitarle a usted análisis clínicos para saber sobre el estado de su función hepática.

¿Qué debo evitar mientras tomo XCOPRI®?

- No conduzca, opere maquinaria ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta XCOPRI®. XCOPRI® puede ralentizar su pensamiento y habilidades motoras y puede afectar su visión.
- No beba alcohol ni tome otros medicamentos que puedan causarle somnolencia o mareos mientras toma XCOPRI® sin antes hablar con su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

XCOPRI® puede causar efectos secundarios graves, entre ellos:

- Reacciones alérgicas graves o potencialmente mortales que pueden afectar órganos y otras partes de su cuerpo como el hígado o las células sanguíneas: Usted puede o no tener una erupción cutánea con este tipo de reacciones. Llame a su médico de inmediato y vaya a la sala de emergencias más cercana si presenta alguno de los siguientes síntomas:
 - Hinchazón de la cara, los ojos, los labios o la lengua
 - Dificultad para tragar o respirar
 - Una erupción cutánea
 - Urticaria
 - Fiebre, glándulas inflamadas o dolor de garganta persistente o que viene y se va
 - Llagas dolorosas en la boca o alrededor de los ojos
 - Coloración amarillenta de la piel o los ojos
 - Moretones o sangrados inusuales
 - Fatiga severa o debilidad
 - Dolor muscular intenso
 - Infecciones frecuentes que no desaparecen

Estos síntomas pueden ser los primeros signos de una reacción grave. Un médico debe examinarlo para decidir si debe continuar tomando XCOPRI®.

Información para el paciente

- Al igual que otros fármacos antiepilépticos, XCOPRI® puede causar pensamientos o comportamientos suicidas en un número muy pequeño de personas, aproximadamente 1 de cada 500. Llame a un médico de inmediato si tiene alguno de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:
 - Pensamientos sobre el suicidio o la muerte
 - Intentos de suicidio
 - Inicio o empeoramiento de depresión
 - Inicio o empeoramiento de ansiedad
 - Sensación de agitación o inquietud
 - Ataques de pánico
 - Dificultad para dormir (insomnio)
 - Inicio o empeoramiento de irritabilidad
 - Actuar de manera agresiva, estar enojado o violento
 - Actuar por impulsos peligrosos
 - Un aumento extremo de la actividad y del habla (manía)
 - Otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo

Los pensamientos o comportamientos suicidas pueden ser causados por otras cosas además de los medicamentos. Si tiene pensamientos o comportamientos suicidas, es posible que su médico busque otras causas.

¿Cómo puedo estar atento a los primeros síntomas de pensamientos y comportamientos suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a los cambios repentinos, en el estado de ánimo, los comportamientos, los pensamientos o los sentimientos.
- Mantenga todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.

Llame a su médico entre visitas según sea necesario, especialmente si le preocupan los síntomas.

- Problemas con el sistema eléctrico del corazón (acortamiento del intervalo QT). Llame a su médico si tiene síntomas de acortamiento del intervalo QT, incluidos latidos cardíacos rápidos (palpitaciones) que duran mucho tiempo o desmayos.
- Problemas del sistema nervioso. XCOPRI® puede causar problemas que pueden afectar su sistema nervioso. Los síntomas de los problemas del sistema nervioso incluyen:
 - Mareos
 - Dificultad para caminar o con la coordinación
 - Sensación de somnolencia y cansancio
 - Dificultad para concentrarse, recordar y pensar con claridad
 - Problemas con la visión

Información para el paciente

Los efectos secundarios más comunes de XCOPRI® incluyen:

- Sensación de somnolencia y cansancio
- Mareos
- Visión doble
- Dolor de cabeza

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.**

SOBREDOSIFICACION:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 011-4658-7777/4654-6648.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

5. Conservación de XCOPRI®:

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C

6. Contenido del envase e información adicional

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **XCOPRI® 12,5 mg** contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 0,28 mg, lactosa monohidrato 39,67 mg, estearato de magnesio 0,59 mg, celulosa microcristalina 43,15 mg y glicolato sódico de almidón 3,81 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 50 mg** contiene:

Cenobamato 50,0 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,12 mg, lactosa monohidrato 158,68 mg, estearato de magnesio 2,36 mg, celulosa microcristalina 172,60 mg, glicolato sódico de almidón 15,24 mg, óxido de hierro amarillo 0,42 mg, polietilenglicol 3350 2,42 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 4,80 mg, talco 1,78 mg y dióxido de titanio 2,58 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 100 mg** contiene:

Cenobamato 100,0 mg

Información para el paciente

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,12 mg, lactosa monohidrato 108,68 mg, estearato de magnesio 2,36 mg, celulosa microcristalina 172,60 mg, glicolato sódico de almidón 15,24 mg, índigo carmín laca alumínica 0,20 mg, óxido de hierro rojo 0,42 mg, óxido de hierro amarillo 0,42 mg, polietilenglicol 3350 2,42 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 4,80 mg, talco 1,78 mg y dióxido de titanio 1,96 mg.

Cada comprimido recubierto de **XCOPRI® 200 mg** contiene:

Cenobamato 200,0 mg

Excipientes: dióxido de silicio coloidal 2,24 mg, lactosa monohidrato 217,36 mg, estearato de magnesio 4,72 mg, celulosa microcristalina 345,20 mg, glicolato sódico de almidón 30,48 mg, óxido de hierro rojo 0,07 mg, óxido de hierro amarillo 0,29 mg, polietilenglicol 3350 4,85 mg, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 9,60 mg, talco 3,55 mg y dióxido de titanio 5,64 mg.

PRESENTACIONES:

XCOPRI® 12.5 mg: Envase conteniendo 14 comprimidos

XCOPRI® 50 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

XCOPRI® 100 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

XCOPRI® 200 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud – Certificado N°60429

Dirección Técnica: Farm. Pablo A. Celia

Fabricado por: **Eurofarma Laboratorios S.A.** –

Autopista Presidente Castello Branco, km 35.6 - Itapevi – San Pablo – BRASIL

Importado y distribuido por EUROFARMA ARGENTINA S.A.

Av. Gral. San Martín 4550, La Tablada. C.P.: 1751. Buenos Aires, Argentina.

Tel.: 4003-6400.

Fecha de última revisión: 30 de junio de 2025