

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar XCOPRI de forma segura y eficaz. Consulte la información sobre prescripción completa de XCOPRI.

XCOPRI® (comprimidos de cenobamato), para uso oral, CV
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2020

INDICACIONES Y USO

XCOPRI se indica para el tratamiento de crisis convulsivas de inicio parcial en pacientes adultos. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Trague los comprimidos enteros. No los triture ni mastique. (2.1)
- La dosis inicial recomendada de XCOPRI es de 12.5 mg una vez al día, ajustada a la dosis de mantenimiento recomendada de 200 mg una vez al día. No se debe exceder el calendario de ajuste de dosis recomendado. La dosis máxima es de 400 mg una vez al día. (2.2)
- Insuficiencia hepática: la dosis diaria máxima recomendada es de 200 mg para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. (2.3, 8.7, 12.3)

FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a cenobamato o a cualquiera de los ingredientes inactivos de XCOPRI. (4)
- Síndrome de QT corto familiar. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica:* discontinuar si no hay etiología alternativa. (5.1)
- *Acortamiento del intervalo QT:* tenga precaución al administrar XCOPRI con otros fármacos que acortan el intervalo QT. (5.2)
- *Comportamientos y pensamientos suicidas:* monitorear a los pacientes para detectar comportamientos y pensamientos suicidas. (5.3)
- *Reacciones neurológicas adversas:* monitorear la somnolencia y la fatiga y aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan obtenido suficiente experiencia sobre XCOPRI. El uso concomitante con otros depresores del SNC o con alcohol puede tener efectos adicionales. (5.4)

- *Retiro de fármacos antiepilépticos:* XCOPRI se debe retirar gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las convulsiones. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que reciben XCOPRI (al menos un 10 % para XCOPRI y con más frecuencia que el placebo) incluyen somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y dolor de cabeza. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con SK Life Science, Inc. al 1-866-657-5574 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Fenitoína: reducir gradualmente la dosis de fenitoína hasta un máximo del 50 %. (7.1)
- Fenobarbital y clobazam: reducir la dosis según sea necesario cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Lamotrigina, carbamazepina: aumentar la dosis según sea necesario cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Sustratos de CYP2B6 y CYP3A: aumentar la dosis según sea necesario cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Sustratos de CYP2C19: reducir la dosis según sea necesario cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Anticonceptivos orales: la efectividad de los anticonceptivos orales hormonales puede reducirse cuando se administran de forma concomitante con XCOPRI. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: en función de los datos de animales, puede causar daño fetal. (8.1)
- Insuficiencia renal: se puede considerar el uso con precaución y reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr de 30 a <90 ml/min) y grave (CLcr <30 ml/min). Uso no recomendado en pacientes con nefropatía terminal (CLcr <15 ml/min) sometidos a diálisis. (8.6)
- Insuficiencia hepática: uso con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada; se puede considerar una dosis máxima inferior y una reducción adicional de la dosis. No se recomienda el uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática grave. (2.3, 8.7)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 03/2020

INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones de administración importantes
- 2.2 Recomendaciones generales de administración de la dosis
- 2.3 Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática
- 2.4 Discontinuación de XCOPRI

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica
- 5.2 Acortamiento del intervalo QT
- 5.3 Comportamientos y pensamientos suicidas
- 5.4 Reacciones neurológicas adversas
- 5.5 Retiro de fármacos antiepilépticos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de XCOPRI en otros fármacos
- 7.2 Fármaco que acorta el intervalo QT
- 7.3 Depresores del SNC y alcohol

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductivo

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

9 ABUSO Y DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA

9.1 Sustancia controlada

9.2 Abuso

9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información sobre prescripción completa.

INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:

1 INDICACIONES Y USO

XCOPRI se indica para el tratamiento de crisis convulsivas de inicio parcial en pacientes adultos.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración importantes

XCOPRI puede tomarse en cualquier momento, con o sin alimentos. Trague los comprimidos enteros con líquido. No los triture ni mastique.

2.2 Recomendaciones generales de administración de la dosis

Monoterapia y tratamiento complementario

XCOPRI se administra por vía oral una vez al día. La dosis y el ajuste de dosis recomendados, que no se deben superar debido al potencial de reacciones adversas graves [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)*], se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada para las crisis convulsivas de inicio parcial en adultos

| | |
|--|------------------------|
| Dosis inicial | |
| Semanas 1 y 2 | 12.5 mg una vez al día |
| Régimen de ajuste de dosis | |
| Semanas 3 y 4 | 25 mg una vez al día |
| Semanas 5 y 6 | 50 mg una vez al día |
| Semanas 7 y 8 | 100 mg una vez al día |
| Semanas 9 y 10 | 150 mg una vez al día |
| Dosis de mantenimiento | |
| Semana 11 y posteriormente | 200 mg una vez al día |
| Dosis máxima | |
| Si es necesario en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis 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 |

2.3 Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (de 5 a 9 puntos en la evaluación de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)*]. No se recomienda el uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática grave [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

2.4 Discontinuación de XCOPRI

Si se discontinúa el tratamiento con XCOPRI, la dosis debe reducirse gradualmente durante un período mínimo de 2 semanas, a menos que las inquietudes de seguridad requieran el retiro abrupto [consulte *Advertencias y precauciones (5.1, 5.5)*].

3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Los comprimidos de XCOPRI están disponibles en las siguientes concentraciones, formas, colores y marcas de comprimidos (Tabla 2).

Tabla 2: Presentaciones de comprimidos de XCOPRI

| Concentración del comprimido | Color/forma del comprimido | Marcas de los comprimidos |
|------------------------------|--|-------------------------------------|
| 12.5 mg | Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino, sin recubrimiento | SK en un lado y 12 en el otro lado |
| 25 mg | Comprimidos redondos de color marrón, recubiertos con una película | SK en un lado y 25 en el otro lado |
| 50 mg | Comprimidos redondos de color amarillo, recubiertos con una película | SK en un lado y 50 en el otro lado |
| 100 mg | Comprimidos redondos de color marrón, recubiertos con una película | SK en un lado y 100 en el otro lado |
| 150 mg | Comprimidos redondos de color naranja claro, recubiertos con una película | SK en un lado y 150 en el otro lado |
| 200 mg | Comprimidos ovalados de color naranja claro, modificados, recubiertos con una película | SK en un lado y 200 en el otro lado |

4 CONTRAINDICACIONES

XCOPRI está contraindicado en pacientes con lo siguiente:

- Hipersensibilidad a cenobamato o a cualquiera de los ingredientes inactivos de XCOPRI [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Descripción (11)*].
- Síndrome de QT corto familiar [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica

Se ha informado reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), también conocido como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman XCOPRI. Se han dado casos de DRESS, incluso una

muerte, cuando la dosis de XCOPRI se ajustó rápidamente (ajuste de dosis semanal o en menos de una semana). No se informaron casos de DRESS en un estudio abierto de seguridad de 1339 pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial cuando se inició el tratamiento con XCOPRI con una dosis de 12.5 mg una vez al día que se ajustó cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se vea impedido por un ajuste de dosis más lento; sin embargo, se debe iniciar XCOPRI con una dosis de 12.5 mg una vez al día que se ajuste cada dos semanas [*consulte Posología y administración (2.2)*]. DRESS presenta, aunque no exclusivamente, fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con otras afectaciones del sistema orgánico, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, a veces parecida a una infección vírica aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Este trastorno es variable en su expresión y pueden estar implicados otros sistemas de órganos no indicados aquí. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aunque no sea evidente la erupción cutánea. Si se presentan estos signos o síntomas, se debe evaluar al paciente inmediatamente. XCOPRI debe interrumpirse inmediatamente y no debe reanudarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [*consulte Contraindicaciones (4)*].

5.2 Acortamiento del intervalo QT

En un estudio controlado con placebo del intervalo QT, un porcentaje más alto de sujetos que tomaron XCOPRI (31 % a 200 mg y 66 % a 500 mg) tuvieron un acortamiento del intervalo QT superior a 20 ms en comparación con placebo (6-17 %). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 ms [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. El síndrome de QT corto familiar se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, especialmente fibrilación ventricular. Se cree que estos eventos en este síndrome se producen principalmente cuando el intervalo QT corregido desciende por debajo de 300 ms. Los datos no clínicos también indican que el acortamiento del intervalo QT está asociado a la fibrilación ventricular. Los pacientes con síndrome de QT corto familiar no deben ser tratados con XCOPRI [*consulte Contraindicaciones (4)*]. Se debe tener precaución al administrar XCOPRI y otros medicamentos que reducen el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico en el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento del intervalo QT.

5.3 Comportamientos y pensamientos suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (Antiepileptic drugs, AED), incluido XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED independientemente de la indicación deben ser supervisados para detectar la aparición o el empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento complementario) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AED tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (riesgo relativo ajustado: 1.8, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamientos o pensamientos suicidas entre 27,863 pacientes tratados con AED 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. Se produjeron cuatro suicidios en los pacientes tratados con el fármaco en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los AED se observó una semana después de iniciar el tratamiento con el fármaco con AED y persistía durante el tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se prolongaron más de 24 semanas, no pudo evaluarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente coherente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en diversas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 3 muestra un riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

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

| Indicación | Pacientes de placebo con eventos por 1000 pacientes | Pacientes de fármaco con eventos por 1000 pacientes | Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes de fármaco/incidencia en pacientes de placebo | Diferencias de riesgo: pacientes de fármaco adicional con eventos por 1000 pacientes |
|--------------|---|---|---|--|
| Epilepsia | 1.0 | 3.4 | 3.5 | 2.4 |
| Psiquiátrica | 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 en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con enfermedades psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere prescribir XCOPRI o cualquier otro AED debe equilibrar este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED se asocian a la morbilidad y a un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, el médico que prescribe debe considerar si la aparición de estos síntomas en algún paciente puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada.

5.4 Reacciones neurológicas adversas

Somnolencia y fatiga

XCOPRI provoca aumentos dependientes de la dosis en la somnolencia y reacciones adversas relacionadas con la fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar general, hipersomnias, sedación y letargo) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. En el estudio 1 y el estudio 2, el 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de XCOPRI, el 36 % de los pacientes aleatorizados para recibir 200 mg/día de XCOPRI, y el 57 % de los pacientes aleatorizados para recibir 400 mg/día de XCOPRI 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 ninguno de los pacientes que recibieron placebo y condujeron a la discontinuación en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Mareos y trastornos en la marcha y la coordinación

XCOPRI provoca reacciones adversas dependientes de la dosis relacionadas con mareos y trastornos en la marcha y la coordinación (mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, nistagmo, alteración de la marcha y coordinación anómala) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. En el estudio 1 y el estudio 2, el 21 % de los pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de XCOPRI, el 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir 200 mg/día de XCOPRI, y el 52 % de los pacientes aleatorizados para recibir 400 mg/día de XCOPRI informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 18 % de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con los mareos y los trastornos en la marcha y la coordinación fueron graves en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo y condujeron a la discontinuación en el 5 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Disfunción cognitiva

XCOPRI provoca reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con la disfunción cognitiva (es decir, deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado de confusión, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retraso psicomotor) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. En el estudio 1 y el estudio 2, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de XCOPRI, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir 200 mg/día de XCOPRI, y el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir 400 mg/día de XCOPRI informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con la disfunción cognitiva fue grave en los pacientes tratados con XCOPRI o en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva condujeron a la discontinuación en el 0.4 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo.

Cambios visuales

XCOPRI provoca reacciones adversas relacionadas con cambios visuales que incluyen diplopía, visión borrosa y deterioro de la visión [consulte *Reacciones adversas (6.1)*]. En el estudio 1 y el

estudio 2, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día de XCOPRI, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir 200 mg/día de XCOPRI, y el 18 % de los pacientes aleatorizados para recibir 400 mg/día de XCOPRI informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con los cambios visuales fue grave en los pacientes tratados con XCOPRI o en los pacientes que recibieron placebo. Los cambios visuales llevaron a la discontinuación en el 0.5 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron placebo.

Mejora de riesgos

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

5.5 Retiro de fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, por lo general, XCOPRI debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas y del estado epiléptico [*consulte Posología y administración (2.4) y Estudios clínicos (14)*]. Sin embargo, si el retiro es necesario debido a un evento adverso grave, se puede considerar la discontinuación rápida.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Acortamiento del intervalo QT [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Comportamiento y pensamientos suicidas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Reacciones adversas neurológicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Retiro de fármacos antiepilépticos [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables y en diferentes duraciones, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los ensayos controlados y no controlados realizados en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial en adultos, XCOPRI se administró como tratamiento complementario 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 pacientes tratados con placebo) constituyeron la población de seguridad en el análisis agrupado de estudios controlados con placebo en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial (estudios 1 y 2) [consulte Estudios clínicos (14)]. Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 se basan en esta población de seguridad; la mediana de la duración del tratamiento en estos estudios fue de 18 semanas. De los pacientes en esos estudios, aproximadamente el 49 % eran hombres, el 76 % eran caucásicos y la media de edad era de 39 años.

En el estudio 1 y el estudio 2, se produjeron eventos adversos en el 77 % de los pacientes tratados con XCOPRI y en el 68 % de los tratados con placebo. La Tabla 4 proporciona la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para las cuales la incidencia fue mayor que el placebo durante los ensayos clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en los pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos 10 % y superiores respecto del placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y dolor de cabeza.

Las tasas de discontinuación por eventos adversos fueron del 11 %, 9 % y 21 % para los pacientes aleatorizados para recibir 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día de XCOPRI, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes aleatorizados para recibir placebo. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia (1 % o superior en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y superiores al placebo) provocaron la discontinuación, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopía, nistagmo y vértigo.

Tabla 4: Reacciones adversas en estudios de terapia complementaria controlados con placebo agrupados en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, con frecuencia de XCOPRI, en cualquier grupo de tratamiento superior al 1 % con respecto al placebo

| Reacción adversa | XCOPRI | | | Placebo n = 216 % |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | 100 mg n = 108 % | 200 mg n = 223 % | 400 mg n = 111 % | |
| 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 |
| 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 de las vías urinarias | 2 | 5 | 0 | 2 |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento | | | | |
| Traumatismo craneal | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Aumento de alanina aminotransferasa* | 1 | 1 | 4 | 0 |
| Aumento de aspartato aminotransferasa | 1 | 1 | 3 | 0 |
| Peso disminuido | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 3 | 1 | 5 | 1 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | |
| 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 |
| 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 |
| Sistema reproductivo y trastornos mamarios | | | | |
| Dismenorrea | 1 | 2 | 1 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Hipo | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Disnea | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Prurito | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Erupción papular | 2 | 0 | 0 | 0 |

* Informado como una reacción adversa; consultar las Anormalidades de laboratorio en cuanto a cambios de ALT con respecto a los valores de laboratorio recopilados

Anormalidades de laboratorio

Transaminasas hepáticas

En el estudio 2, hubo una elevación posterior al inicio de la alanina aminotransferasa (ALT) a más de 3 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) en 1 paciente (0.9 %) tratado con 100 mg de XCOPRI, 2 pacientes (1.8 %) tratados con 200 mg de XCOPRI y 3 pacientes (2.7 %) tratados con 400 mg de XCOPRI, en comparación con ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue de 7.6 veces el ULN en los pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

Potasio

En estudios clínicos, hubo una elevación posterior al inicio de los valores de potasio superiores a 5 meq/l (intervalo de referencia superior) en los pacientes tratados con XCOPRI. En el estudio 1, hubo 17 pacientes (17 %) tratados con 200 mg de XCOPRI en comparación con 8 pacientes (7 %) que tomaron placebo con valores iniciales normales de potasio que tenían al menos un valor máximo posterior al inicio de más de 5 meq/l. En el estudio 2, se produjo una distribución relacionada con la dosis en la que al menos un valor de potasio posterior al inicio fue superior a 5 meq/l, en el 8.3 %, el 9.1 % y el 10.8 % de los pacientes tratados con 100 mg, 200 mg y 400 mg de XCOPRI, respectivamente, en comparación con el 5.6 % de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes tuvieron 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 años-paciente de exposición que superó la tasa de antecedentes esperada en la población general.

Reacciones adversas basadas en el sexo

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de XCOPRI en otros fármacos

En la Tabla 5, se resume el efecto de XCOPRI sobre otros fármacos [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

Tabla 5: Interacciones farmacológicas farmacocinéticas

| Fármaco o tipo de sustrato | Efecto de XCOPRI en el fármaco o sustrato | Recomendación clínica |
|---|---|---|
| Fármacos antiepilépticos | | |
| lamotrigina | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de una reducción de la eficacia de estos fármacos, aumente la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. |
| carbamazepina | ↓ concentraciones plasmáticas | |
| fenitoína | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de un incremento doble en los niveles de fenitoína, reduzca gradualmente la dosis de fenitoína hasta un 50 % a medida que se está ajustando la dosis de XCOPRI. |
| fenobarbital | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de reacciones adversas de estos fármacos, considere una reducción de la dosis de fenobarbital o clobazam, según sea clínicamente adecuado, cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. |
| desmetilclobazam, metabolito activo de clobazam | ↑ concentraciones plasmáticas | |

| Fármaco o tipo de sustrato | Efecto de XCOPRI en el fármaco o sustrato | Recomendación clínica |
|-----------------------------------|--|--|
| sustratos de CYP2B6 | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de una reducción de la eficacia de estos fármacos, aumente la dosis de los sustratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. |
| sustratos de CYP3A | ↓ concentraciones plasmáticas | |
| anticonceptivos orales | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras estén tomando XCOPRI. |
| | | |
| sustratos de CYP2C19 | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de reacciones adversas de estos fármacos, considere una reducción de la dosis de los sustratos de CYP2C19, según sea clínicamente adecuado, cuando se usa de forma concomitante con XCOPRI. |

7.2 Fármaco que acorta el intervalo QT

XCOPRI puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe tener precaución al administrar XCOPRI y otros fármacos que reducen el intervalo QT [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.2)*].

7.3 Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de XCOPRI con otros depresores del SNC, incluido el alcohol, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas, incluso sedación y somnolencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Hay un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a fármacos antiepilépticos (AED), como XCOPRI, durante el embarazo. Recomiende a las mujeres que estén tomando XCOPRI durante el embarazo que se inscriban en el registro de embarazos de fármacos antiepilépticos de América del Norte (North American Antiepileptic Drug, NAAED) llamando al número gratuito 1-888-233-2334 o en <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Resumen de riesgos

No existen datos adecuados sobre el riesgo del 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 cría, trastorno neuroconductual y reproductivo en las crías) a exposiciones clínicamente relevantes al fármaco [*consulte Datos*].

En la población general de EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo general de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos 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, a una reducción del peso corporal fetal y a una osificación esquelética fetal incompleta a la dosis más alta probada, que se asoció a toxicidad materna. Se produjo un ligero aumento en las malformaciones viscerales a la dosis alta; sin embargo, no se pudo evaluar completamente el potencial teratogénico debido a la elevada tasa de muertes embriofetales, lo cual dio lugar a una cantidad insuficiente de fetos examinados. La exposición plasmática materna (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) a la dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (30 mg/kg/día) fue menor que la de los humanos con la dosis máxima recomendada para seres humanos (maximum recommended human dose, 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 a la dosis más alta probada, lo cual se asoció a toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis sin efecto (12 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que la de los humanos con la MRHD.

Cuando cenobamato (0, 11, 22 o 44 mg/kg/día) se administró por vía oral a ratas hembras durante todo el embarazo y la lactancia, se observó disfunción neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria y aumento del reflejo de sobresalto auditivo) en las crías a todas las dosis y reducción del aumento de peso corporal previo al destete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución de la cantidad de cuerpos lúteos, implantes y fetos vivos) en las crías a la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis más baja (11 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo prenatal y posnatal fue menor que la de los humanos con la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia, junto con la necesidad clínica de la madre de XCOPRI y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a partir de XCOPRI o de la enfermedad materna subyacente.

8.3 Mujeres y varones con potencial reproductivo

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen anticonceptivos orales de forma concomitante deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Cenobamato se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el día posnatal (postnatal day, PND) 7 a 70. Para mantener exposiciones farmacológicas plasmáticas uniformes, las dosis se aumentaron durante el período de administración de la dosis, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retraso de la maduración sexual, trastorno neurológico (disminución de la fuerza de agarre) y deterioro 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 discontinuación de la administración de la dosis. En general, no se identificó una dosis sin efectos para los efectos adversos sobre el desarrollo posnatal. Con las dosis más bajas probadas, las exposiciones plasmáticas a cenobamato (AUC) fueron inferiores a las de los humanos con la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 400 mg.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron una cantidad 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 la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, normalmente

comenzando en el extremo inferior de la determinación de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico. [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia renal

XCOPRI debe usarse con precaución y se puede considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CLcr de 30 a menos de 90 ml/min) y grave (CLcr menos de 30 ml/min). No se recomienda el uso en pacientes con nefropatía terminal que se someten a diálisis [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia hepática

XCOPRI se debe usar con precaución y en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (de 5 a 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 [*consulte Posología y administración (2.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. No se recomienda el uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática grave.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA

9.1 Sustancia controlada

XCOPRI contiene cenobamato y se enumera como una sustancia controlada de clase V.

9.2 Abuso

El abuso es el uso intencionado y no terapéutico de un fármaco, aunque sea una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. En un estudio de potencial de abuso humano realizado en usuarios que abusan del consumo 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 sobre medidas subjetivas positivas como “Aceptación del fármaco”, “Aceptación del fármaco general”, “Tomar fármaco nuevamente” y “Buenos efectos farmacológicos” que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas medidas por placebo. En este estudio, el estado de ánimo eufórico se produjo en mayor medida con XCOPRI (400 mg) (8 %) que con placebo (0 %). Los estudios de dosis múltiples ascendentes de fase I en sujetos sanos mostraron tasas de euforia y sensación de borrachera de alrededor del 3 % y trastornos de la atención en aproximadamente el 5 % en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estaban ausentes en el grupo de placebo. En los estudios de fase II y III en sujetos con epilepsia, el estado de ánimo eufórico, el estado de confusión y la sedación se produjeron a bajas tasas en los sujetos que recibieron XCOPRI (de 0.5 a 2.5 %).

9.3 Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta a un uso repetido de fármacos, manifestado por signos y síntomas de abstinencia tras la discontinuación abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. Los estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI puede causar dependencia física y provocar un

síndrome de abstinencia caracterizado por insomnio, disminución del apetito, estado de ánimo depresivo, temblor y amnesia. XCOPRI debe retirarse gradualmente [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

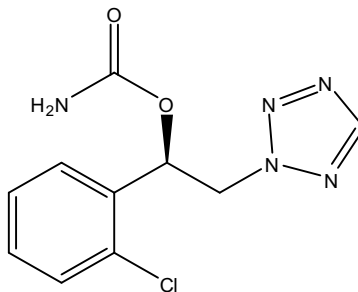
10 SOBREDOSIS

Existe una experiencia clínica limitada con la sobredosis de XCOPRI en seres humanos.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con XCOPRI. En caso de sobredosis, debe utilizarse la práctica médica estándar para el tratamiento de cualquier sobredosis. Se deben garantizar las vías respiratorias, la oxigenación y la ventilación adecuadas; se recomienda monitorizar la frecuencia y el ritmo cardíacos y los signos vitales. Se debe contactar con un centro de control de intoxicaciones certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis con XCOPRI. No se dispone de datos sobre la eliminación de XCOPRI mediante diálisis.

11 DESCRIPCIÓN

El nombre químico de XCOPRI (cenobamato) es [(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etil] carbamato. Su fórmula molecular es $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$ y su peso molecular es 267.67 g/mol. La estructura química es la siguiente:



XCOPRI es un polvo cristalino de blanco a blanquecino. Es muy soluble en soluciones acuosas (agua 1.7 mg/ml) y tiene una mayor solubilidad en solventes orgánicos como etanol (209.4 mg/ml).

Los comprimidos de XCOPRI son para administración oral y contienen los siguientes excipientes: dióxido de silicio coloidal, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón glicolato sódico, y agentes cobertores que se especifican a continuación:

Comprimidos de 12.5 mg: no corresponde, puesto que los comprimidos de 12.5 mg no están recubiertos.

Comprimidos de 25 mg y 100 mg: azul brillante FCP n.º 2/laca aluminica de carmín de índigo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

Comprimidos de 50 mg: óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

Comprimidos de 150 mg y 200 mg: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial. Se ha demostrado que el cenobamato reduce la descarga neuronal repetitiva mediante la inhibición de los canales de sodio dependientes del voltaje. También es un modulador alostérico positivo del conducto iónico de ácido γ -aminobutírico (GABA_A).

12.2 Farmacodinámica

Interacciones con el alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en las pruebas objetivas de atención, desempeño 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 a la dosis de 0.7 g/kg para varones y 0.57 g/kg para mujeres) en sujetos sanos.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio del intervalo QT controlado con placebo en voluntarios sanos, se ha observado un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcf con XCOPRI [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. El intervalo $\Delta\Delta Q_{tc}$ medio es -11 [-13, -8] ms para 200 mg una vez al día y -18 [-22, -15] ms para 500 mg una vez al día (1.25 veces la dosis máxima recomendada). Un porcentaje más alto de sujetos tratados con XCOPRI (31 % a 200 mg y 66 % a 500 mg) tuvieron un acortamiento del intervalo QT superior a 20 ms en comparación con placebo (6-17 %). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 ms.

12.3 Farmacocinética

El AUC de cenobamato aumenta de una manera superior a la proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de 5 a 750 mg (de 0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La $C_{m\acute{a}x}$ de cenobamato aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario se alcanzan después de aproximadamente dos semanas de administración de la dosis una vez al día.

La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se usa como monoterapia o como tratamiento complementario para el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, excepto la exposición a múltiples dosis de cenobamato en plasma ($C_{m\acute{a}x}$, AUC) disminuyó con la administración conjunta de fenitoína en un 27-28 %.

Absorción

Al menos el 88 % de XCOPRI se absorbe tras la administración oral, con un $T_{m\acute{a}x}$ mediano que varía de 1 a 4 horas.

Efecto de la comida

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

Distribución

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

Eliminación

La semivida terminal aparente del cenobamato es de 50 a 60 horas y la depuración oral aparente es de aproximadamente 0.45 a 0.63 l/hora en una determinación de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

Metabolismo

Cenobamato se metaboliza ampliamente. Las vías metabólicas principales son: glucuronidación mediante UGT2B7 y en menor medida mediante UGT2B4, y por oxidación mediante CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y, en menor medida, mediante CYP2C19 y CYP3A4/5.

Tras la administración de cenobamato radiomarcado, el cenobamato sin cambios representó más del 98 % del total AUC de la radioactividad en plasma. El cenobamato sin cambios 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 orina (87.8 %) y en las heces (5.2 %). Más del 50 % de la radioactividad se excretó en las 72 horas siguientes a la administración de la dosis.

Poblaciones específicas

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

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC en plasma de cenobamato fue de 1.4 veces a 1.5 veces más alta en sujetos con enfermedad leve (CLcr de 60 a menos de 90 ml/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 ml/min) después de una dosis única por vía oral de 200 mg de XCOPRI en comparación con sujetos de control sanos. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min), el AUC en plasma de cenobamato no cambió significativamente en comparación con los sujetos de control sanos después de una dosis única por vía oral de 100 mg de XCOPRI [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*]. No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC en plasma de cenobamato fue 2.1 veces y 2.3 veces mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve (de 5 a 6 puntos en la evaluación de Child-Pugh) y moderada (de 7 a 9 puntos en la evaluación de Child-Pugh), respectivamente, después de una dosis única por vía oral de 200 mg de XCOPRI en comparación con los sujetos de control sanos emparejados [ver *Posología y administración (2.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.7)*]. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cenobamato.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Alcohol

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas en el cenobamato o en el alcohol cuando se administraron de forma concomitante.

AED

Dosis múltiples de 200 mg una vez al día de XCOPRI concomitante aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ media de fenitoína y el AUC en un 70 % y 84 %, respectivamente, y la $C_{m\acute{a}x}$ media de fenobarbital y el AUC en un 34 % y 37 %, respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Dosis múltiples de 200 mg una vez al día de XCOPRI concomitante disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media de carbamazepina y el AUC cada uno en un 23 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

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

Conforme a los análisis de farmacocinética poblacionales, durante el tratamiento dentro de la determinación de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en un 21-52 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. También se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en un 4-13 %, lo cual no se espera que 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 de oxcarbazepina concomitante. Por tanto, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no respaldan la existencia de una interacción clínicamente relevante perpetrada por XCOPRI frente a oxcarbazepina.

Sustratos de CYP

Dosis múltiples de 200 mg una vez al día de XCOPRI concomitante disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media total de bupropión (sustrato de CYP2B6) y el AUC en un 23 % y 39 %, respectivamente, y disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ media de midazolam (sustrato de CYP3A) y el AUC en un 61 % y 72 %, respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Dosis múltiples de 200 mg una vez al día de XCOPRI concomitante aumentaron la $C_{m\acute{a}x}$ media de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y el AUC en un 83 % y 107 %, respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la warfarina (sustrato de CYP2C9) cuando se usó de forma concomitante con cenobamato.

Los efectos de los AED concomitantes en la farmacocinética de cenobamato

La exposición a múltiples dosis de cenobamato en plasma ($C_{\text{máx}}$, AUC) disminuyó con la administración conjunta de fenitoína en un 27-28 %. Sin embargo, la administración de la dosis repetida de valproato, fenobarbital y carbamazepina no produjo ningún impacto significativo en la exposición a múltiples dosis de cenobamato en plasma.

Estudios in vitro

Enzimas de CYP

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

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

Sistemas de transportadores

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 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 tuvo como resultado un aumento en los tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8 o 20 mg/kg/día) a ratones macho y hembra durante un máximo de 87 o 90 semanas, respectivamente, no tuvo como resultado un aumento en los tumores. La exposición en plasma a la dosis más alta probada en ratas fue menor que la de los humanos con la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMHR) de 400 mg/día.

Mutagénesis

Cenobamato fue negativo para genotoxicidad en análisis in vitro (Ames, linfoma murino) 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 continua en hembras hasta el día 6 de gestación no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo general ni el desarrollo embrionario temprano. La exposición en plasma (AUC) a la dosis más alta probada en ratas fue menor que la de los humanos con la DMHR.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de crisis convulsivas de inicio parcial se estableció en dos estudios controlados con placebo, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego en pacientes adultos (estudio 1 y estudio 2). Los pacientes inscritos en los estudios tuvieron crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y no se controlaron adecuadamente con 1 a 3

AED concomitantes. Durante un período inicial de 8 semanas, los pacientes debían tener al menos 3 o 4 crisis convulsivas de inicio parcial por 28 días en promedio sin un período libre de crisis que exceda las 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tenían una duración media de la epilepsia de aproximadamente 24 años y una frecuencia mediana de las crisis convulsivas iniciales de 8.5 crisis por cada 28 días. Más del 80 % de los pacientes estaban tomando 2 o más AED concomitantes.

El estudio 1 ([NCT01397968](#)) comparaba dosis de XCOPRI de 200 mg/día con placebo. El estudio 2 ([NCT01866111](#)) comparaba dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con placebo. Ambos estudios tenían un período inicial de 8 semanas para establecer una frecuencia inicial de crisis convulsivas, después del cual los pacientes fueron aleatorizados a un grupo de tratamiento. Los pacientes entraron en un período de tratamiento que consta de una fase de ajuste de dosis inicial (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 de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada dos semanas, hasta alcanzar la dosis objetivo final diaria de 200 mg/día. En el estudio 2, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada semana (un ajuste de dosis más rápido de lo recomendado en la actualidad) hasta que se alcanzaran los 100 mg/día o 200 mg/día y luego aumentaron en 100 mg/día cada semana en los pacientes aleatorizados a 400 mg/día [*consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*].

El resultado principal de eficacia en el estudio 1 y el estudio 2 fue el cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de las crisis convulsivas en 28 días en el período de tratamiento. En la Tabla 6 se resumen los resultados del criterio de valoración principal de XCOPRI en cada estudio.

Tabla 6: Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de las crisis convulsivas en 28 días en el período de tratamiento (estudio 1 y estudio 2)

| | N | Mediana del cambio porcentual del inicio en la frecuencia de crisis convulsivas en 28 días (%) [*] | Valor de p (En comparación con 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 crisis convulsivas indica una reducción en la frecuencia de las crisis convulsivas con respecto al inicio.

^{**} Estadísticamente significativo en comparación con placebo

La Figura 1 y la Figura 2 muestran la proporción de pacientes con reducciones porcentuales distintas durante la fase de mantenimiento con respecto al inicio en el estudio 1 y el estudio 2, respectivamente. Los pacientes en los que ha aumentado la frecuencia de las crisis convulsivas se muestran en la columna de la izquierda como “peor”. Los pacientes en los que ha disminuido la frecuencia de las crisis convulsivas se muestran en las cuatro categorías restantes.

Figura 1: Proporción de pacientes que presentan diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al inicio en el estudio 1

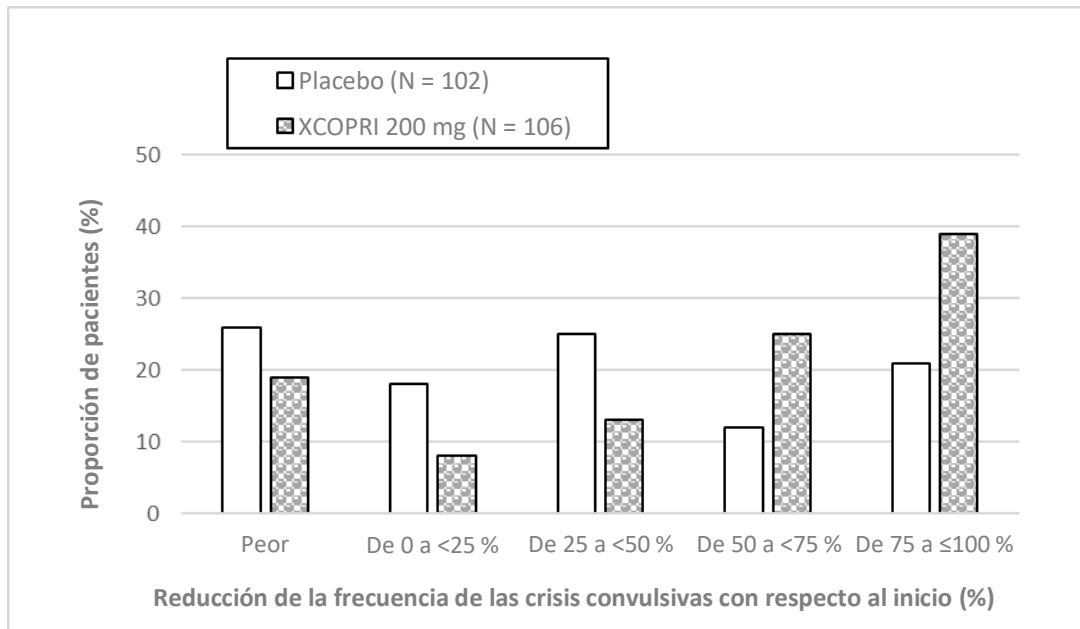
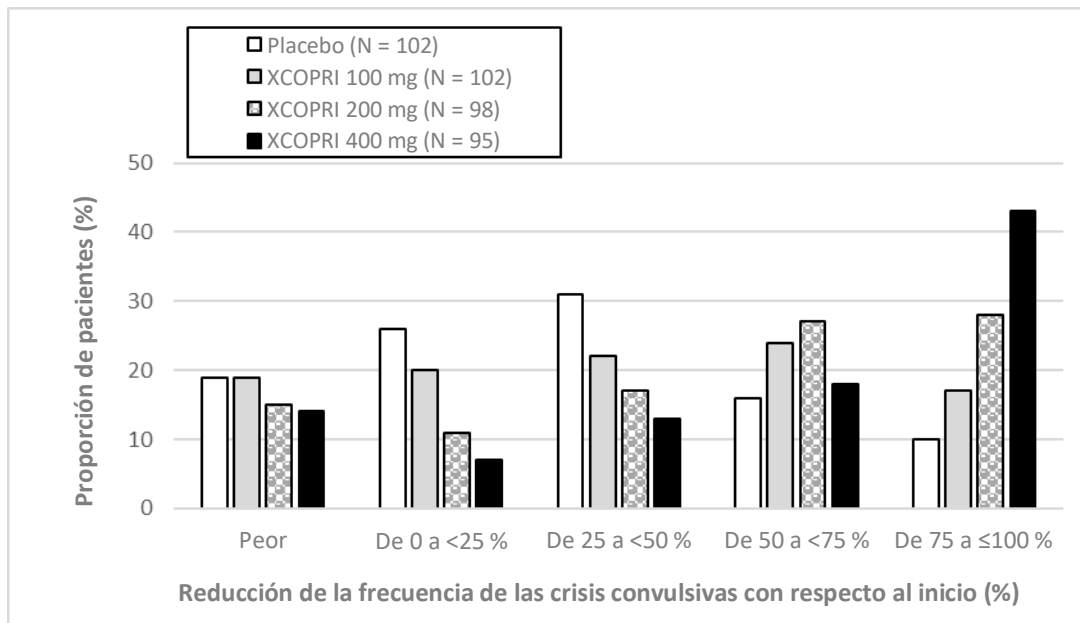


Figura 2: Proporción de pacientes que presentan diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al inicio en el estudio 2



En el estudio 2, 4 de 102 (4 %) pacientes en el grupo de 100 mg/día de XCOPRI, 11 de 98 (11 %) pacientes en el grupo de 200 mg/día de XCOPRI y 20 de 95 (21 %) pacientes en el grupo de 400 mg/día de XCOPRI, y 1 de 102 (1 %) pacientes en el grupo de placebo no notificaron crisis convulsivas de inicio parcial durante la fase de mantenimiento.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

Los comprimidos de XCOPRI se suministran en las siguientes configuraciones:

Frascos; 30 unidades

| Concentración | Número de NDC | Descripción del comprimido (color, forma, marcas) |
|---------------|---------------|--|
| 50 mg | 71699-050-30 | Comprimidos redondos de color amarillo, recubiertos con película, con SK en un lado y 50 en el otro lado |
| 100 mg | 71699-100-30 | Comprimidos redondos de color marrón, recubiertos con película, con SK en un lado y 100 en el otro lado |
| 150 mg | 71699-150-30 | Comprimidos redondos de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 150 en el otro lado |
| 200 mg | 71699-200-30 | Comprimidos ovalados modificados de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 200 en el otro lado |

Envases alveolados de ajuste de dosis; 28 días

| Dosis diaria | Número de NDC | Suministrado como [concentración (cantidad)] | Descripción del comprimido (color, forma, marcas) |
|--|---------------|--|--|
| 12.5 mg al día durante 14 días, luego 25 mg al día durante 14 días | 71699-201-28 | 12.5 mg (14 unidades) | Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino, con SK en un lado y 12 en el otro lado |
| | | 25 mg (14 unidades) | Comprimidos redondos de color marrón, recubiertos con película, con SK en un lado y 25 en el otro lado |
| 50 mg al día durante 14 días, luego 100 mg al día durante 14 días | 71699-202-28 | 50 mg (14 unidades) | Comprimidos redondos de color amarillo, recubiertos con película, con SK en un lado y 50 en el otro lado |
| | | 100 mg (14 unidades) | Comprimidos redondos de color marrón, recubiertos con película, con SK en un lado y 100 en el otro lado |

| | | | |
|--|--------------|----------------------|--|
| 150 mg al día durante 14 días, luego 200 mg al día durante 14 días | 71699-203-28 | 150 mg (14 unidades) | Comprimidos redondos de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 150 en el otro lado |
| | | 200 mg (14 unidades) | Comprimidos ovalados modificados de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 200 en el otro lado |

Envases alveolados de mantenimiento; 28 días

| Dosis diaria | Número de NDC | Suministrado como [concentración (cantidad)] | Descripción del comprimido (color, forma, marcas) |
|----------------|---------------|--|--|
| 250 mg por día | 71699-102-56 | 50 mg (28 unidades) | Comprimidos redondos de color amarillo, recubiertos con película, con SK en un lado y 50 en el otro lado |
| | | 200 mg (28 unidades) | Comprimidos ovalados modificados de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 200 en el otro lado |
| 350 mg por día | 71699-103-56 | 150 mg (28 unidades) | Comprimidos redondos de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 150 en el otro lado |
| | | 200 mg (28 unidades) | Comprimidos ovalados modificados de color naranja claro, recubiertos con película, con SK en un lado y 200 en el otro lado |

16.2 Almacenamiento y manipulación

Conserve los comprimidos de XCOPRI a entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F) con desviaciones permitidas entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) (*consulte Temperatura ambiente controlada de la USP*).

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

DRESS/hipersensibilidad multiorgánica

Indique a los pacientes y cuidadores que una fiebre o una erupción cutánea asociadas con signos de otra implicación del sistema orgánico (p. ej., linfadenopatía, disfunción hepática) pueden estar relacionadas con el fármaco y deben informarse de inmediato a su proveedor de atención médica. XCOPRI debe discontinuarse inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Acortamiento del intervalo QT

Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas que estén tomando. Indique a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si presentan algún síntoma de acortamiento del intervalo QT, como palpitaciones cardíacas prolongadas o pérdida de la conciencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Comportamientos y pensamientos suicidas

Informe a los pacientes, sus cuidadores y/o sus familias que los fármacos antiepilépticos, incluido el XCOPRI, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, y aconseje a los pacientes que estén alertas sobre la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión; cambios inusuales en el estado de ánimo o el comportamiento; o pensamientos, comportamientos suicidas o pensamientos de autolesionarse. Aconseje a los pacientes, a sus cuidadores y/o a sus familias que informen comportamientos preocupantes inmediatamente a un proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reacciones neurológicas adversas

Indique a los pacientes que XCOPRI causa somnolencia, fatiga, mareos y alteración de la marcha. Estas reacciones adversas, si se observan, tienen más probabilidades de producirse de manera temprana en el tratamiento, pero pueden producirse en cualquier momento. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan obtenido suficiente experiencia con XCOPRI para determinar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria y que otros depresores del SNC o el alcohol pueden tener efectos adicionales [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Retiro de XCOPRI

Aconseje a los pacientes que no discontinúen el uso de XCOPRI sin consultar con su proveedor de atención médica. Normalmente, XCOPRI se debe retirar gradualmente para reducir las posibilidades de que aumente la frecuencia de las crisis convulsivas y el estado epiléptico [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Anticonceptivos

Aconseje a las mujeres con capacidad de concebir que XCOPRI puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales e indíqueles que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Embarazo

Aconseje a las pacientes que informen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o tienen intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con XCOPRI. Anime a las pacientes a inscribirse en el registro de embarazos de fármacos antiepilépticos de América del Norte si quedan embarazadas. Este registro recopila información sobre la seguridad de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Instrucciones de administración de la dosis

Indique a los pacientes que XCOPRI puede tomarse en cualquier momento, con o sin alimentos. Indique a los pacientes que los comprimidos de XCOPRI deben tragarse enteros con líquido y no deben masticarse ni triturarse [*consulte Posología y administración (2.1)*].

Abuso y dependencia

Informe a los pacientes que XCOPRI es una sustancia controlada a nivel federal (CV) porque se puede abusar de su consumo o puede provocar dependencia [*consulte Abuso y dependencia del fármaco (9)*]. Aconseje a los pacientes que mantengan su medicamento en un lugar seguro para evitar el uso indebido y el abuso.

Fabricado para:
SK Life Science, Inc.
Paramus, NJ 07652, EE. UU.
Teléfono: 1-866-657-5574
© 2019 SK Life Science, Inc.

XCOPRI® es una marca registrada de SK Life Science, Inc. o sus filiales y está protegida por la patente estadounidense 7,598,279