

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **XCOPRI**

### **COMPRIMIDOS 12,5 mg**

### **(CENOBAMATO)**

#### **1. COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de 12,5 mg contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Cenobamato 50 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Cenobamato 100 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Cenobamato 200 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

#### **Uso Oral**

#### **Uso en Adultos**

#### **2. INDICACIONES**

XCOPRI está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos.

### 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Recomendaciones Generales de Dosificación

##### Monoterapia y Terapia Adyuvante

XCOPRI se administra oralmente una vez al día con o sin alimentos. La dosis recomendada y la titulación, las cuales no se deben exceder debido al potencial para reacciones adversas serias [ver *Advertencias y Precauciones*], se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosificación Recomendada para Crisis epilépticas 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 en adelante                                                                                                                                                 | 200 mg una vez al día  |
| Dosis Máxima                                                                                                                                                            |                        |
| Si se necesita basado en respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada sobre 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas a 400 mg. | 400 mg una vez al día  |

#### **Modificaciones de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

Para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase A a B), la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. XCOPRI no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) [ver *Farmacología Clínica*].

#### **Instrucciones de Administración**

XCOPRI se puede tomar completo o los comprimidos pueden ser molidos. El comprimido molido puede ser mezclado con agua y ya sea administrado por boca como una suspensión oral o administrada vía una sonda nasogástrica, como se describe a continuación [ver *Farmacología Clínica*].

#### Administración de Comprimidos Molidos por Boca como Suspensión Oral

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En una taza, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar la taza para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Tomar la suspensión inmediatamente. No guardar la mezcla comprimido-agua para uso posterior.
5. Asegurar que no quede residuo de comprimido en el contenedor, enjuagar el contenedor, enjuagar el contenedor con 25 mL de agua y tomar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en el contenedor. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### Administración de Comprimidos Molidos vía Sonda Nasogástrica (NG)

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En un contenedor apropiado, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Asegurar que no queden partículas en el contenedor, instilar la suspensión con una jeringa dentro de la sonda NG.
5. Rellenar la jeringa vaciada al catéter nuevamente con 10 mL de agua, girar suavemente y administrar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### **Discontinuación de XCOPRI**

Si XCOPRI se discontinúa, la dosis debe ser reducida gradualmente en un periodo de al menos 2 semanas, a menos que preocupaciones de seguridad requieran retiro abrupto [ver *Advertencias y Precauciones*].

#### **4. CONTRAINDICACIONES**

XCOPRI está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- síndrome familiar de QT corto [Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

#### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos {DRESS}/Hipersensibilidad Multiorgánica**

Reacción a fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado en pacientes que toman XCOPRI. DRESS ha

ocurrido, incluyendo una fatalidad, cuando XCOPRI se tituló rápidamente (semanalmente o titulación acelerada). Ningún caso de DRESS se reportó en un estudio abierto de seguridad de 1339 pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial cuando XCOPRI se inició con 12.5 mg una vez al día y se tituló cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se previene con una titulación más lenta; sin embargo, XCOPRI se debe iniciar con 12.5 mg una vez al día y se titula cada dos semanas [ver *Dosis y Administración*]. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash, linfadenopatía y/o inflamación facial, en asociación con compromiso de otros sistemas, órganos, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis a veces pareciendo una infección viral aguda. A menudo eosinofilia está presente. Este trastorno es variable en su expresión, y otros órganos, sistemas no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante destacar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque el rash no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. XCOPRI debe ser discontinuado inmediatamente y no debe ser reiniciado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver *Contraindicaciones*].

### **Acortamiento del intervalo QT**

En un estudio placebo-controlado de intervalo QT, un mayor porcentaje de sujetos que tomaron XCOPRI (31% con 200 mg y 66% con 500 mg) tuvo un acortamiento del intervalo QT superior a 20 mseg en comparación con placebo (6-17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg [ver *Farmacología Clínica*].

El síndrome de QT Corto Familiar se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, particularmente fibrilación ventricular. Se cree que tales eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae bajo 300 mseg. Datos no clínicos también indican que el acortamiento de QT se asocia con fibrilación ventricular. Pacientes con síndrome de QT Corto Familiar no deben ser tratados con XCOPRI [ver *Contraindicaciones*]. Se debe tener cuidado cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico en el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento de QT.

### **Comportamiento e Ideación Suicida**

Fármacos anticrisis (FACs), incluyendo XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAC para cualquier indicación deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual de humor o comportamiento.

Análisis agrupados de 199 estudios clínicos placebo-controlados (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FACs diferentes mostraron que los pacientes randomizados a uno de los FACs tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con pacientes randomizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia

estimada de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con FACs fue 0.43%, comparado a 0.24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida para cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los estudios y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FACs se observó tan tempranamente como una semana después del inicio del tratamiento con FACs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida más allá de 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con FACs con variados mecanismos de acción y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FACs usados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente por edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FACs evaluados.

**Tabla 2: Riesgo de Pensamientos o Comportamientos Suicidas por Indicación para Fármacos Anticrisis epilépticas en el Análisis Agrupado**

| Indicación   | Pacientes con Placebo con Eventos por 1000 Pacientes | Pacientes con Fármaco con Eventos por 1000 Pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Fármaco/Incidencia en Pacientes con Placebo | Diferencias de Riesgo: Pacientes con 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                                                                                   |
| Otras        | 1.0                                                  | 1.8                                                  | 1.9                                                                                                 | 0.9                                                                                   |
| Total        | 2.4                                                  | 4.3                                                  | 1.8                                                                                                 | 1.9                                                                                   |

El riesgo relativo para pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en estudios clínicos en pacientes con epilepsia que en estudios clínicos en pacientes con condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para indicaciones para epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir XCOPRI o cualquier otro FAC debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben FACs son por sí mismas asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Debido a que los pensamientos y comportamientos suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionado por la enfermedad por la cual está siendo tratado.

## **Reacciones Adversas Neurológicas**

### Somnolencia y Fatiga

XCOPRI causa aumentos dosis-dependiente en somnolencia y reacciones adversas relacionadas con fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnia, sedación y letargia) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 36% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 57% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 19% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con somnolencia y fatiga fueron serias en 0.4% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Mareos y Alteración de la Marcha y Coordinación

XCOPRI causa reacciones adversas dosis-dependientes relacionadas con mareos y alteración de la marcha y coordinación (mareos, vértigo, trastornos del equilibrio, ataxia, nistagmus, alteración de la marcha y coordinación anormal) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 21% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 52% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 18% de los pacientes que recibieron placebo. Mareos y alteración en la marcha y reacciones adversas de coordinación fueron serias en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 5% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Disfunción cognitiva

XCOPRI causa reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con disfunción cognitiva (es decir, disfunción de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retardo psicomotor) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con disfunción cognitiva fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con disfunción cognitiva llevaron a discontinuación en 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 visión disminuida [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 9% de los pacientes randomizados para

recibir XCOPRI 200 mg/día y 18% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con cambio visual fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a discontinuación en 0.5% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

#### Mejoría del Riesgo

Los prescriptores deben aconsejar a sus pacientes sobre el involucramiento en actividades peligrosas que requieran alerta mental, tales como operar motor de vehículos o maquinaria peligrosa, hasta que el efecto de XCOPRI sea conocido. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), tales como somnolencia y sedación, cuando XCOPRI se usa con otros fármacos con propiedades sedativas debido al potencial de efectos aditivos.

#### **Discontinuación de Fármacos Anticrisis epilépticas**

Como con la mayoría de los fármacos anticrisis epilépticas (FACs), XCOPRI generalmente debe ser retirado gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y status epiléptico [ver *Dosis y Administración y Estudios Clínicos*]. Pero si el retiro se necesita debido a un evento adverso serio, la discontinuación rápida se puede considerar.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en más detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Acortamiento QT [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Comportamiento e Ideación Suicida [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones Adversas Neurológicas [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Retiro de Fármacos Anticrisis epilépticas [ver *Advertencias y Precauciones*]

#### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente y por variadas duraciones, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, XCOPRI se administró como terapia adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 se trataron por al menos 6 meses, 710 por al menos 12 meses, 349 por al menos 24 meses y 320 por 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 placebo-controlados en pacientes con crisis epilépticas 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 de tratamiento en estos estudios fue 18 semanas. De los pacientes en aquellos estudios, aproximadamente 49% eran hombres, 76% eran caucásicos y la media de edad fue 39 años.

En el Estudio 1 y Estudio 2, eventos adversos ocurrieron en 77% de los pacientes tratados con XCOPRI y 68% tratados con placebo. La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en sujetos con crisis epilépticas de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo durante los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos 10% y mayor que placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y cefalea.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 11%, 9% y 21% para pacientes randomizados para recibir XCOPRI en dosis de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, comparado con 4% en pacientes randomizados para recibir placebo. Las reacciones adversas que más comúnmente (1% o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y mayor que placebo) llevaron a discontinuación, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopia, nistagmus y vértigo.

**Tabla 3: Reacciones Adversas en Estudios de Terapia Adyuvante Placebo-Controlados Agrupados en Pacientes con Crisis Epilépticas de Inicio Parcial en el Brazo de Tratamiento con XCOPRI con Frecuencia Mayor a 1% Sobre Placebo**

| Reacción Adversa                       | XCOPRI               |                      |                      | Placebo |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
|                                        | 100 mg<br>n=108<br>% | 200 mg<br>n=223<br>% | 400 mg<br>n=111<br>% |         |
| <b>Trastornos Cardíacos</b>            |                      |                      |                      |         |
| Palpitaciones                          | 0                    | 0                    | 2                    | 0       |
| <b>Trastornos del Oído y Laberinto</b> |                      |                      |                      |         |
| Vértigo                                | 1                    | 1                    | 6                    | 1       |
| <b>Trastornos Oculares</b>             |                      |                      |                      |         |
| Diplopia                               | 6                    | 7                    | 15                   | 2       |
| Visión borrosa                         | 2                    | 2                    | 4                    | 0       |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>   |                      |                      |                      |         |
| Náuseas                                | 6                    | 6                    | 9                    | 3       |
| Constipación                           | 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  |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                               |    |    |    |    |
| Nasofaringitis                                                   | 2  | 4  | 5  | 3  |
| Faringitis                                                       | 1  | 2  | 0  | 0  |
| Infección del Tracto Urinario                                    | 2  | 5  | 0  | 2  |
| <b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b> |    |    |    |    |
| Lesión en la cabeza                                              | 1  | 0  | 2  | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                           |    |    |    |    |
| Aumento de Alanina Aminotransferasa*                             | 1  | 1  | 4  | 0  |
| Aumento de Aspartato Aminotransferasa                            | 1  | 1  | 3  | 0  |
| Disminución de peso                                              | 2  | 0  | 1  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>                    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                          | 3  | 1  | 5  | 1  |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>     |    |    |    |    |
| Dolor Lumbar                                                     | 4  | 2  | 5  | 3  |
| Dolor de Pecho Musculoesquelético                                | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                           |    |    |    |    |
| Somnolencia                                                      | 19 | 22 | 37 | 11 |
| Mareos                                                           | 18 | 22 | 33 | 15 |
| Fatiga                                                           | 12 | 14 | 24 | 7  |
| Cefalea                                                          | 10 | 12 | 10 | 9  |
| Trastornos del equilibrio                                        | 3  | 5  | 9  | 1  |
| Alteración de la marcha                                          | 1  | 3  | 8  | 1  |
| Disartria                                                        | 2  | 1  | 7  | 0  |
| Nistagmus                                                        | 3  | 7  | 6  | 0  |
| Ataxia                                                           | 2  | 3  | 6  | 2  |
| Afasia                                                           | 2  | 1  | 4  | 0  |
| Astenia                                                          | 0  | 1  | 3  | 1  |
| Disgeusia                                                        | 2  | 0  | 2  | 0  |
| Disminución de la memoria                                        | 2  | 1  | 2  | 0  |
| Migraña                                                          | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Sedación                                                         | 1  | 1  | 2  | 0  |
| Tremor                                                           | 0  | 3  | 1  | 1  |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                                  |    |    |    |    |
| Estado Confusional                                               | 2  | 2  | 3  | 0  |
| Humor Eufórico                                                   | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Irritabilidad                                                    | 1  | 0  | 2  | 0  |
| Ideación suicida                                                 | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                            |    |    |    |    |
| Polaquiuria                                                      | 0  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</b>               |    |    |    |    |
| Dismenorrea                                                      | 1  | 2  | 1  | 0  |

| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Ataque de hipo                                              | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Disnea                                                      | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y Tejido Conectivo</b>             |   |   |   |   |
| Prurito                                                     | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Rash Papular                                                | 2 | 0 | 0 | 0 |

\* Reportados como una reacción adversa; ver Anormalidades de Laboratorio para cambios en ALT desde valores recolectados en laboratorio

#### Anormalidades de Laboratorio

##### *Transaminasas hepáticas*

En el Estudio 2, hubo una elevación post-estado basal de alanina aminotransferasa (ALT) mayor de 3 veces el límite superior de lo normal {ULN} 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, comparado a ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue 7.6 veces el ULN en pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

##### *Potasio*

En estudios clínicos, hubo una elevación post-estado basal de los valores de potasio mayor que 5 meq/L (sobre el rango de referencia) en pacientes tratados con XCOPRI. En el Estudio 1, hubo 17 (17%) pacientes tratados con XCOPRI 200 mg comparado con 8 (7%) pacientes que tomaron placebo con valores normales de potasio en el estado basal que tuvieron al menos un valor de potasio máximo post-estado basal mayor que 5 meq/L. En el Estudio 2, hubo una distribución dosis relacionada donde al menos un valor de potasio post-estado basal fue mayor que 5 meq/L, ocurriendo en 8.3%, 9.1% y 10.8% de los pacientes tratados con XCOPRI 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente, comparado con 5.6% de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes tuvieron un valor de potasio máximo de 5.9 meq/L.

#### Otras Reacciones Adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del estudio clínico de 2.9 casos de apendicitis /1000 pacientes-año de exposición que es en exceso de lo esperado en los antecedentes de tasa en la población general.

#### Reacciones Adversas Basadas en Género

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

#### **Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de XCOPRI.

Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia confiablemente o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis (alucinaciones, delusiones/paranoia), hostilidad, agresión.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática.

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de XCOPRI sobre otros Fármacos

La tabla 4 resume el efecto de XCOPRI sobre otros medicamentos [ver *Farmacología Clínica*].

**Tabla 4: Interacciones Farmacocinéticas de Medicamentos**

| Tipo de Medicamento o sustrato                   | Efecto de XCOPRI sobre el Medicamento o Substrato | Recomendación Clínica                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamentos Anticrisis epilépticas              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lamotrigina                                      | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial de eficacia reducida de estos medicamentos, aumentar la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usa concomitantemente con XCOPRI.                                                     |
| Carbamazepina                                    | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fenitoína                                        | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuir gradualmente la dosis de fenitoína en hasta 50% mientras XCOPRI está siendo titulado.                                                                    |
| Fenobarbital                                     | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según lo clínicamente apropiado, cuando se utiliza concomitantemente con XCOPRI. |
| Desmetilclobazam, metabolito activo del clobazam | ↑ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                  |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Substratos de CYP2B6                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido al potencial de reducción de eficacia de estos medicamentos, aumentar la dosis de substratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se utilizan concomitantemente con XCOPRI.                                            |
| Substratos de CYP3A4                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                               |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticonceptivos orales | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial de reducción de eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras estén usando XCOPRI.                                                |
| Substratos de CYP2C19  | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se sugiere considerar una reducción en la dosificación de substratos del CYP2C19, según clínicamente apropiado, cuando son usados concomitantemente con XCOPRI. |

### Medicamentos que acortan el Intervalo QT

XCOPRI puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe usar con precaución cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT *[ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica]*.

### Depresores de SNC y Alcohol

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

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos anticrisis epilépticas (FACs), como XCOPRI, durante el embarazo.

#### Resumen de Riesgo

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado con el uso de XCOPRI en mujeres embarazadas.

En estudios en animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y lactancia produjo efectos adversos sobre el desarrollo (aumento de mortalidad embriofetal, disminución del peso fetal y cuerpo de las crías, alteración del comportamiento neuroconductual y reproductivo en las crías) en exposiciones al medicamento clínicamente relevantes *[ver Datos]*.

En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente. El riesgo de fondo de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos para la población indicada se desconoce.

### 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 produjo aumento de la mortalidad embriofetal, reducción del peso de los cuerpos fetales y osificación incompleta del esqueleto fetal con la dosis más alta testada, la cual se asoció con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento en las malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, el potencial teratogénico no pudo ser evaluado completamente debido a la alta tasa de muertes embriofetales, que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis de no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (30 mg/kg/día) fue menor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (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 resultó en aumento de la mortalidad embriofetal con la dosis más alta testada, que se asoció con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis de no-efecto (12 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que en humanos a la MRHD.

Cuando cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) se administró oralmente a ratones hembras durante el embarazo y lactancia, se observó alteración neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria, y aumento de la respuesta en la auditoría de sobresalto) en las crías en todas las dosis y disminución de la ganancia de peso corporal predestete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) se observaron en las crías en la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis más baja efectiva (11 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo pre- y postnatal fue menor que en humanos a la MRHD.

### **Lactancia**

#### Resumen de Riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado, o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Cenobamato estaba presente en la leche de ratas en concentraciones similares a aquellas en plasma materno.

Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre para XCOPRI y cualquier efecto adverso potencial de XCOPRI sobre el lactante amamantado o desde la condición materna subyacente.

## **Potencial Reproductivo en Mujeres y Hombres**

### Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que concomitantemente usan anticonceptivos orales deben usar un método de control no-hormonal adicional o alternativo [ver *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

### Datos de Toxicidad Juvenil Animal

Cenobamato se administró oralmente a ratas juveniles desde el día postnatal (PND) 7 a 70. Para mantener exposiciones plasmáticas al fármaco consistentes, las dosis se incrementaron durante el período de dosificación, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retardo en la maduración sexual, alteración neurológica (disminución en la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficits de aprendizaje y memoria), disminución del contero de espermios, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. La recuperación de estos efectos se observó después de la discontinuación de la dosis. En general, una dosis no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo postnatal no se identificó. A la dosis más baja testada, las exposiciones plasmáticas de cenobamato (AUC) fueron menores que aquellas en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg.

### **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI en población de adultos mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, generalmente iniciar en el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal, o cardíaca y de enfermedad concomitante o terapia con otros fármacos [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Renal**

XCOPRI se debe usar con precaución y se puede considerar reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menor de 90 mL/min) y severa (CLcr menor que 30

mL/min). Uso en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no se recomienda [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Hepática**

XCOPRI se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día y se puede considerar reducción adicional de dosis [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*]. El uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática (10-15 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase C) no se recomienda.

## **9. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**

### **Sustancia Controlada**

XCOPRI contiene cenobamato, una sustancia controlada Grupo V.

### **Abuso**

Abuso es el uso intencional, no-terapéutico de un fármaco, incluso una vez, por sus efectos deseables psicológicos o fisiológicos. En un estudio de abuso potencial en humanos realizado en abusadores recreacionales de sedantes (n=39), una dosis única de XCOPRI (200 mg y 400 mg) se comparó con placebo. XCOPRI en una dosis única de 400 mg produjo respuestas en mediciones subjetivas positivas como "Gusto Por las Drogas", "Gusto Por las Drogas en General," "Tomo la Droga nuevamente" y "Buenos Efectos de la Droga" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas mediciones para placebo. En este estudio, ocurrió humor eufórico con una mayor extensión con XCOPRI (400 mg) (8%) que con placebo (0%). Estudios fase 1 de múltiples dosis ascendentes en sujetos sanos mostró tasas de euforia y de sentirse ebrio de cerca de 3% y trastornos en atención de cerca de 5% en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estaban ausentes en el grupo placebo. En estudios fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, humor eufórico, estado confusional y sedación ocurrió en tasas bajas en sujetos que recibieron XCOPRI (0.5-2.5%).

### **Dependencia**

Dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, manifestado por signos y síntomas de privación después de discontinuación abrupta o reducción significativa de dosis de un fármaco. Estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI puede causar dependencia física y llevar a un síndrome de privación caracterizado por insomnio, disminución del apetito, humor depresivo, tremor y amnesia. XCOPRI se debe discontinuar gradualmente [ver *Advertencias y Precauciones*].

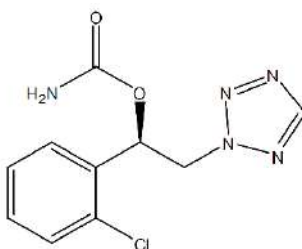
## 10. SOBREDOSIS

Existe experiencia clínica limitada con sobredosis de XCOPRI en humanos.

No existe un antídoto específico para sobredosis con XCOPRI. En el evento de sobredosis, se debe aplicar la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Se debe asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear frecuencia cardíaca y ritmo y signos vitales. Se debe contactar un centro certificado en control de envenenamiento para información actualizada sobre el manejo de sobredosis con XCOPRI. No existen datos sobre remoción de XCOPRI usando diálisis.

## 11. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

XCOPRI (cenobamato) es un alquil-carbamato perteneciente a la subclase de los mono carbamatos; su nombre químico es [(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etilo] carbamato. Su fórmula molecular es  $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$  y su peso molecular es 267.67g/mol. La estructura química es:



Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Cenobamato es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es levemente soluble en soluciones acuosas (agua 1.7 mg/mL) y tiene mayor solubilidad en solventes orgánicos como etanol (209.4 mg/mL).

Los comprimidos de XCOPRI son para administración oral.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis de inicio parcial es desconocido. Se ha demostrado que cenobamato reduce el disparo neuronal repetitivo al inhibir las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Es también un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido  $\gamma$ -aminobutírico ( $GABA_A$ ).



## **Farmacodinamia**

### Interacciones con Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas sobre atención objetiva, rendimiento psicomotor y tests de memoria, además de otros tests subjetivos de SNC, después del uso concomitante de XCOPRI y etanol (preparación de 40% de etanol 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 QT placebo-controlado en voluntarios sanos, con XCOPRI se ha observado acortamiento del intervalo QTcF dosis dependiente [ver *Advertencias y Precauciones*]. La media  $\Delta\Delta\text{QTc}$  es -11[-13,-8] mseg para 200 mg una vez al día y -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 de QT mayor que 20 mseg comparado con placebo (6-17%). Reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg no se observaron.

## **Farmacocinética**

El AUC de XCOPRI (cenobamato) aumenta en un modo mayor que dosis-proporcional después de dosis orales únicas desde 5 a 750 mg (0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La  $C_{\text{max}}$  de cenobamato aumenta en un modo dosis-proporcional. Las concentraciones plasmáticas estado-estable se alcanzaron después de aproximadamente dos semanas de una dosificación de una vez al día.

La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial, excepto en exposición a múltiples dosis donde  $C_{\text{máx}}$  y AUC plasmático disminuyó en 27-28% con la co-administración de fenitoína.

### Absorción

Al menos 88% de XCOPRI se absorbe después de administración oral, con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  que varía desde 1 a 4 horas.

El  $C_{\text{max}}$  y AUC plasmático para comprimidos de XCOPRI molidos y mezclados en agua, administrados ya sea oralmente o a través de sonda nasogástrica, fueron similares a los de comprimidos enteros. La mediana de  $T_{\text{máx}}$  para comprimidos molidos es de 0.5 horas.

### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato después de la administración de un alimento alto en grasas (800-1000 calorías con 50% de grasas).

### Distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) de cenobamato después de la administración oral de XCOPRI es aproximadamente 40-50 L. La unión a proteínas plasmáticas de cenobamato es 60% e

independiente de la concentración in vitro. Cenobamato principalmente se une a la proteína albúmina humana.

#### Eliminación

La vida media terminal aparente de cenobamato es 50-60 horas y el clearance oral aparente es aproximadamente 0.45-0.63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

#### *Metabolismo*

Cenobamato se metaboliza extensamente. Las principales vías metabólicas son glucuronización vía UGT2B7 y en una menor extensión por UGT2B4, y por oxidación vía CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y en una menor extensión por CYP2C19 y CYP3A4/5.

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, cenobamato sin cambios representa más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. Cenobamato sin cambios representa el 6.8% de la dosis que fue principalmente excretada en la orina (6.4%).

#### *Excreción*

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, una media de 93.0% del total de la dosis radiactiva se recuperó en orina (87.8%) y en heces (5.2%). Más del 50% de la radiactividad se excretó dentro de 72 horas de la dosificación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato por edad basados en datos de sujetos de 18 años a 77 años de edad, sexo, o raza/etnicidad basados en datos de sujetos categorizados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanicos u otros.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.4 veces a 1.5 veces mayor en sujetos con leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) después de una dosis única oral de 200 mg de XCOPRI comparado a controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr menor a 30 mL/min), el AUC plasmático de cenobamato no cambió significativamente comparado con controles sanos después de una dosis oral de 100 mg de XCOPRI [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. El efecto de hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato no se ha estudiado.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.9 veces, 2.3 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos, Child-Pugh Clase A), moderada (7-9 puntos, Child-Pugh Clase B) y severa (10-15 puntos, Child-Pugh Clase C), 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 severa comparado con controles sanos pareados [ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

## Estudios de Interacción de Fármacos

### *Estudios Clínicos*

#### Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en farmacocinética para ya sea cenobamato o alcohol cuando se administraron concomitantemente.

#### Fármacos Anticrisis (FACs)

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenitoína en 70% y 84%, respectivamente, y la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenobarbital en 34% y 37%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de carbamazepina cada una en 23% [ver *Interacciones Medicamentosas*].

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

Basado en análisis farmacocinéticos de población, durante tratamiento dentro del rango de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en 21-52% [ver *Interacciones Medicamentosas*]; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en 4-13%, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En sujetos tratados con XCOPRI en el Estudio 1 y en el Estudio 2, no hubo relación clara entre eficacia y uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no apoyan la existencia de una interacción clínicamente relevante cometida por XCOPRI contra oxcarbazepina.

#### Substratos CYP

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC total de bupropion (substrato de CYP2B6) en 23% y 39%, respectivamente, y disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de midazolam (substrato de CYP3A) en 61% y 72%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de omeprazol (substrato de CYP2C19) en 83% y 107%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de warfarina (substrato de CYP2C9) cuando se usó concomitantemente con cenobamato.

#### Efectos de los FACs concomitantes en la PK de cenobamato

La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato ( $C_{\text{máx}}$ , AUC) disminuyó con la co-administración de fenitoína en 27-28%. Sin embargo, dosis repetidas de valproato, fenobarbital y

carbamazepina no tuvieron ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

#### *Estudios In Vitro*

##### Enzimas CYP

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

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

##### Sistemas transportadores

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

### **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de Fertilidad**

##### Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15, o 35 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 por hasta 26 semanas resultaron en un aumento en tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8, o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembras por hasta 87 o 90 semanas, respectivamente, no resultaron en un aumento de tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

##### Mutagénesis

Cenobamato fue negativo para genotoxicidad in vitro (Ames, linfoma de ratón) y en ensayos in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata).

##### Alteración de Fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) a ratas macho y hembras previo a y durante el apareamiento y continuo en hembras al Día de Gestación 6 no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, rendimiento reproductivo general, o desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la MRHD.

### **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de crisis de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciegos y placebo-controlados en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes reclutados en los estudios tenían crisis de inicio parcial con o sin

generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con 1 a 3 fármacos anticrisis (FACs) concomitantes. Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes debían tener al menos 3 o 4 crisis de inicio parcial por 28 días, en promedio, sin período libre de crisis mayor a 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una media de duración de epilepsia de aproximadamente 24 años y una mediana de frecuencia basal de 8.5 crisis por 28 días. Más de 80% de los pacientes estaban tomando 2 o más FACs concomitantes.

El Estudio 1 (NCT01397968) comparó XCOPRI 200 mg/día con placebo. El Estudio 2 (NCT01866111) comparó dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con placebo. Ambos estudios tuvieron un período basal de 8 semanas para establecer una frecuencia basal de crisis, después los pacientes fueron randomizados a un brazo de tratamiento. Los pacientes entraron a un período de tratamiento que consistió en una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase de mantenimiento subsiguiente (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes se iniciaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis de inicio más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada dos semanas, hasta que la dosis diaria objetivo final de 200 mg/día fue alcanzada. En el Estudio 2, los pacientes iniciaron una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron 50 mg/día cada semana (una titulación más rápida de la recomendada actualmente) hasta que se alcanzó 100 mg/día o 200 mg/día y entonces se aumentó en 100 mg/día cada semana en los pacientes randomizados a 400 mg/día [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE USAR y REACCIONES ADVERSAS].

El objetivo de eficacia primario en el Estudio 1 y en el Estudio 2 fue el porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento. La Tabla 1 resume los resultados de los principales objetivos primarios para Xcopri en cada estudio.

**Tabla 5** Porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

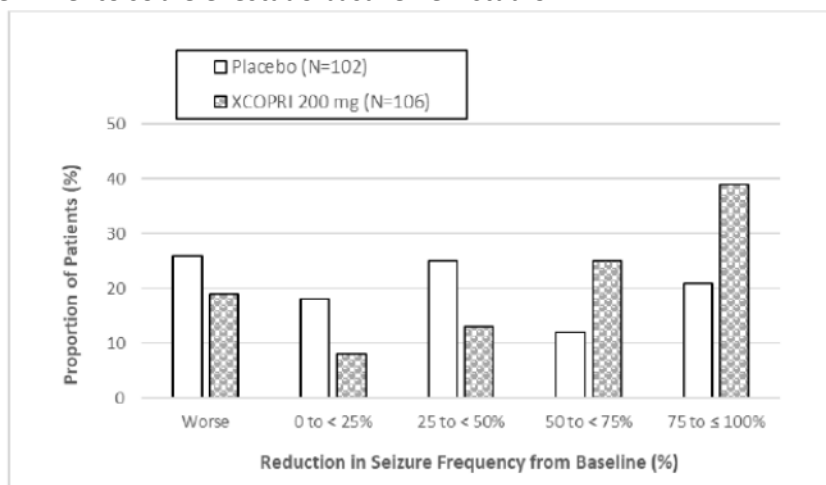
|                   | N   | Mediana de porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días (%) <sup>*</sup> | Valor p (comparado con placebo) |
|-------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio 1</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| Placebo           | 108 | -21.5                                                                                                         | --                              |
| XCOPRI 200 mg/día | 113 | -55.6                                                                                                         | < 0.0001**                      |
| <b>Estudio 2</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| 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 de porcentaje negativo desde el estado basal en la frecuencia de crisis indica reducción en la frecuencia de crisis desde el estado basal.

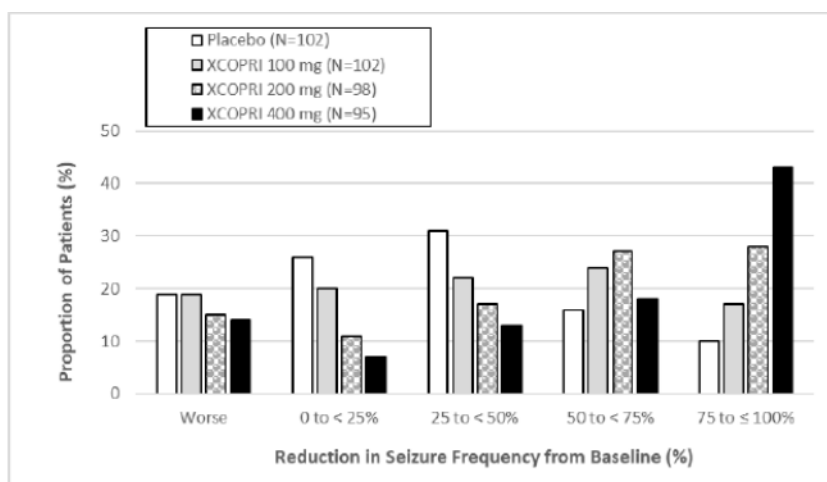
\*\* Estadísticamente significativo en comparación con placebo.

La figura 1 y la figura 2 muestran la proporción de pacientes con reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis aumentó se muestran en la columna más a izquierda como "peor". Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis disminuyó se muestran en las restantes cuatro categorías.

**Figura 1: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1**



**Figura 2: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 2**



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

### **Efectos en la habilidad de conducir u operar máquinas**

No fueron estudiados los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Debido a posibles sensibilidades individuales diferentes, algunos pacientes podrán presentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. De manera que, se recomienda precaución en los pacientes que ejecutan tareas especializadas, por ejemplo, conducción de vehículos o utilización de máquinas.

**Asesore a su paciente a no conducir vehículos u operar máquinas (especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis), ya que su habilidad y capacidad de reacción pueden estar perjudicadas.**

### **PRESENTACIONES**

**Atención: Contiene lactosa.**

12,5 mg:

Atención: contiene 37,68 mg de lactosa/comprimido.

50 mg:

Atención: contiene 150,75 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene el colorante óxido de hierro amarillo que puede, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

100 mg:

Atención: contiene 103,25 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y azul de indigotina 132 laca de aluminio que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

200 mg:

Atención: contiene 206,50 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

**Almacenamiento y Manejo**

Conservar a no más de 30°C.



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **XCOPRI**

### **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

### **(CENOBAMATO)**

#### **1. COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de 12,5 mg contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Cenobamato 50 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Cenobamato 100 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Cenobamato 200 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

#### **Uso Oral**

#### **Uso en Adultos**

#### **2. INDICACIONES**

XCOPRI está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos.

### 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Recomendaciones Generales de Dosificación

##### Monoterapia y Terapia Adyuvante

XCOPRI se administra oralmente una vez al día con o sin alimentos. La dosis recomendada y la titulación, las cuales no se deben exceder debido al potencial para reacciones adversas serias [ver *Advertencias y Precauciones*], se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosificación Recomendada para Crisis epilépticas 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 en adelante                                                                                                                                                 | 200 mg una vez al día  |
| Dosis Máxima                                                                                                                                                            |                        |
| Si se necesita basado en respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada sobre 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas a 400 mg. | 400 mg una vez al día  |

#### **Modificaciones de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

Para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase A a B), la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. XCOPRI no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) [ver *Farmacología Clínica*].

#### **Instrucciones de Administración**

XCOPRI se puede tomar completo o los comprimidos pueden ser molidos. El comprimido molido puede ser mezclado con agua y ya sea administrado por boca como una suspensión oral o administrada vía una sonda nasogástrica, como se describe a continuación [ver *Farmacología Clínica*].

#### Administración de Comprimidos Molidos por Boca como Suspensión Oral

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En una taza, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar la taza para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Tomar la suspensión inmediatamente. No guardar la mezcla comprimido-agua para uso posterior.
5. Asegurar que no quede residuo de comprimido en el contenedor, enjuagar el contenedor, enjuagar el contenedor con 25 mL de agua y tomar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en el contenedor. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### Administración de Comprimidos Molidos vía Sonda Nasogástrica (NG)

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En un contenedor apropiado, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Asegurar que no queden partículas en el contenedor, instilar la suspensión con una jeringa dentro de la sonda NG.
5. Rellenar la jeringa vaciada al catéter nuevamente con 10 mL de agua, girar suavemente y administrar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### **Discontinuación de XCOPRI**

Si XCOPRI se discontinúa, la dosis debe ser reducida gradualmente en un periodo de al menos 2 semanas, a menos que preocupaciones de seguridad requieran retiro abrupto [ver *Advertencias y Precauciones*].

#### **4. CONTRAINDICACIONES**

XCOPRI está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- síndrome familiar de QT corto [Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

#### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos {DRESS}/Hipersensibilidad Multiorgánica**

Reacción a fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado en pacientes que toman XCOPRI. DRESS ha

ocurrido, incluyendo una fatalidad, cuando XCOPRI se tituló rápidamente (semanalmente o titulación acelerada). Ningún caso de DRESS se reportó en un estudio abierto de seguridad de 1339 pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial cuando XCOPRI se inició con 12.5 mg una vez al día y se tituló cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se previene con una titulación más lenta; sin embargo, XCOPRI se debe iniciar con 12.5 mg una vez al día y se titula cada dos semanas [ver *Dosis y Administración*]. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash, linfadenopatía y/o inflamación facial, en asociación con compromiso de otros sistemas, órganos, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis a veces pareciendo una infección viral aguda. A menudo eosinofilia está presente. Este trastorno es variable en su expresión, y otros órganos, sistemas no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante destacar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque el rash no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. XCOPRI debe ser discontinuado inmediatamente y no debe ser reiniciado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver *Contraindicaciones*].

### **Acortamiento del intervalo QT**

En un estudio placebo-controlado de intervalo QT, un mayor porcentaje de sujetos que tomaron XCOPRI (31% con 200 mg y 66% con 500 mg) tuvo un acortamiento del intervalo QT superior a 20 mseg en comparación con placebo (6-17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg [ver *Farmacología Clínica*].

El síndrome de QT Corto Familiar se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, particularmente fibrilación ventricular. Se cree que tales eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae bajo 300 mseg. Datos no clínicos también indican que el acortamiento de QT se asocia con fibrilación ventricular. Pacientes con síndrome de QT Corto Familiar no deben ser tratados con XCOPRI [ver *Contraindicaciones*]. Se debe tener cuidado cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico en el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento de QT.

### **Comportamiento e Ideación Suicida**

Fármacos anticrisis (FACs), incluyendo XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAC para cualquier indicación deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual de humor o comportamiento.

Análisis agrupados de 199 estudios clínicos placebo-controlados (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FACs diferentes mostraron que los pacientes randomizados a uno de los FACs tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con pacientes randomizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia

estimada de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con FACs fue 0.43%, comparado a 0.24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida para cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los estudios y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FACs se observó tan tempranamente como una semana después del inicio del tratamiento con FACs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida más allá de 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con FACs con variados mecanismos de acción y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FACs usados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente por edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FACs evaluados.

**Tabla 2: Riesgo de Pensamientos o Comportamientos Suicidas por Indicación para Fármacos Anticrisis epilépticas en el Análisis Agrupado**

| Indicación   | Pacientes con Placebo con Eventos por 1000 Pacientes | Pacientes con Fármaco con Eventos por 1000 Pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Fármaco/Incidencia en Pacientes con Placebo | Diferencias de Riesgo: Pacientes con 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                                                                                   |
| Otras        | 1.0                                                  | 1.8                                                  | 1.9                                                                                                 | 0.9                                                                                   |
| Total        | 2.4                                                  | 4.3                                                  | 1.8                                                                                                 | 1.9                                                                                   |

El riesgo relativo para pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en estudios clínicos en pacientes con epilepsia que en estudios clínicos en pacientes con condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para indicaciones para epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir XCOPRI o cualquier otro FAC debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben FACs son por sí mismas asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Debido a que los pensamientos y comportamientos suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionado por la enfermedad por la cual está siendo tratado.

## **Reacciones Adversas Neurológicas**

### Somnolencia y Fatiga

XCOPRI causa aumentos dosis-dependiente en somnolencia y reacciones adversas relacionadas con fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnia, sedación y letargia) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 36% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 57% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 19% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con somnolencia y fatiga fueron serias en 0.4% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Mareos y Alteración de la Marcha y Coordinación

XCOPRI causa reacciones adversas dosis-dependientes relacionadas con mareos y alteración de la marcha y coordinación (mareos, vértigo, trastornos del equilibrio, ataxia, nistagmus, alteración de la marcha y coordinación anormal) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 21% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 52% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 18% de los pacientes que recibieron placebo. Mareos y alteración en la marcha y reacciones adversas de coordinación fueron serias en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 5% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Disfunción cognitiva

XCOPRI causa reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con disfunción cognitiva (es decir, disfunción de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retardo psicomotor) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con disfunción cognitiva fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con disfunción cognitiva llevaron a discontinuación en 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 visión disminuida [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 9% de los pacientes randomizados para

recibir XCOPRI 200 mg/día y 18% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con cambio visual fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a discontinuación en 0.5% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

#### Mejoría del Riesgo

Los prescriptores deben aconsejar a sus pacientes sobre el involucramiento en actividades peligrosas que requieran alerta mental, tales como operar motor de vehículos o maquinaria peligrosa, hasta que el efecto de XCOPRI sea conocido. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), tales como somnolencia y sedación, cuando XCOPRI se usa con otros fármacos con propiedades sedativas debido al potencial de efectos aditivos.

#### **Discontinuación de Fármacos Anticrisis epilépticas**

Como con la mayoría de los fármacos anticrisis epilépticas (FACs), XCOPRI generalmente debe ser retirado gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y status epiléptico [ver *Dosis y Administración y Estudios Clínicos*]. Pero si el retiro se necesita debido a un evento adverso serio, la discontinuación rápida se puede considerar.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en más detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Acortamiento QT [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Comportamiento e Ideación Suicida [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones Adversas Neurológicas [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Retiro de Fármacos Anticrisis epilépticas [ver *Advertencias y Precauciones*]

#### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente y por variadas duraciones, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, XCOPRI se administró como terapia adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 se trataron por al menos 6 meses, 710 por al menos 12 meses, 349 por al menos 24 meses y 320 por 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 placebo-controlados en pacientes con crisis epilépticas 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 de tratamiento en estos estudios fue 18 semanas. De los pacientes en aquellos estudios, aproximadamente 49% eran hombres, 76% eran caucásicos y la media de edad fue 39 años.

En el Estudio 1 y Estudio 2, eventos adversos ocurrieron en 77% de los pacientes tratados con XCOPRI y 68% tratados con placebo. La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en sujetos con crisis epilépticas de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo durante los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos 10% y mayor que placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y cefalea.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 11%, 9% y 21% para pacientes randomizados para recibir XCOPRI en dosis de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, comparado con 4% en pacientes randomizados para recibir placebo. Las reacciones adversas que más comúnmente (1% o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y mayor que placebo) llevaron a discontinuación, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopia, nistagmus y vértigo.

**Tabla 3: Reacciones Adversas en Estudios de Terapia Adyuvante Placebo-Controlados Agrupados en Pacientes con Crisis Epilépticas de Inicio Parcial en el Brazo de Tratamiento con XCOPRI con Frecuencia Mayor a 1% Sobre Placebo**

| Reacción Adversa                       | XCOPRI               |                      |                      | Placebo |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
|                                        | 100 mg<br>n=108<br>% | 200 mg<br>n=223<br>% | 400 mg<br>n=111<br>% |         |
| <b>Trastornos Cardíacos</b>            |                      |                      |                      |         |
| Palpitaciones                          | 0                    | 0                    | 2                    | 0       |
| <b>Trastornos del Oído y Laberinto</b> |                      |                      |                      |         |
| Vértigo                                | 1                    | 1                    | 6                    | 1       |
| <b>Trastornos Oculares</b>             |                      |                      |                      |         |
| Diplopia                               | 6                    | 7                    | 15                   | 2       |
| Visión borrosa                         | 2                    | 2                    | 4                    | 0       |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>   |                      |                      |                      |         |
| Náuseas                                | 6                    | 6                    | 9                    | 3       |
| Constipación                           | 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  |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                               |    |    |    |    |
| Nasofaringitis                                                   | 2  | 4  | 5  | 3  |
| Faringitis                                                       | 1  | 2  | 0  | 0  |
| Infección del Tracto Urinario                                    | 2  | 5  | 0  | 2  |
| <b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b> |    |    |    |    |
| Lesión en la cabeza                                              | 1  | 0  | 2  | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                           |    |    |    |    |
| Aumento de Alanina Aminotransferasa*                             | 1  | 1  | 4  | 0  |
| Aumento de Aspartato Aminotransferasa                            | 1  | 1  | 3  | 0  |
| Disminución de peso                                              | 2  | 0  | 1  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>                    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                          | 3  | 1  | 5  | 1  |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>     |    |    |    |    |
| Dolor Lumbar                                                     | 4  | 2  | 5  | 3  |
| Dolor de Pecho Musculoesquelético                                | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                           |    |    |    |    |
| Somnolencia                                                      | 19 | 22 | 37 | 11 |
| Mareos                                                           | 18 | 22 | 33 | 15 |
| Fatiga                                                           | 12 | 14 | 24 | 7  |
| Cefalea                                                          | 10 | 12 | 10 | 9  |
| Trastornos del equilibrio                                        | 3  | 5  | 9  | 1  |
| Alteración de la marcha                                          | 1  | 3  | 8  | 1  |
| Disartria                                                        | 2  | 1  | 7  | 0  |
| Nistagmus                                                        | 3  | 7  | 6  | 0  |
| Ataxia                                                           | 2  | 3  | 6  | 2  |
| Afasia                                                           | 2  | 1  | 4  | 0  |
| Astenia                                                          | 0  | 1  | 3  | 1  |
| Disgeusia                                                        | 2  | 0  | 2  | 0  |
| Disminución de la memoria                                        | 2  | 1  | 2  | 0  |
| Migraña                                                          | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Sedación                                                         | 1  | 1  | 2  | 0  |
| Tremor                                                           | 0  | 3  | 1  | 1  |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                                  |    |    |    |    |
| Estado Confusional                                               | 2  | 2  | 3  | 0  |
| Humor Eufórico                                                   | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Irritabilidad                                                    | 1  | 0  | 2  | 0  |
| Ideación suicida                                                 | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                            |    |    |    |    |
| Polaquiuria                                                      | 0  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</b>               |    |    |    |    |
| Dismenorrea                                                      | 1  | 2  | 1  | 0  |

| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Ataque de hipo                                              | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Disnea                                                      | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y Tejido Conectivo</b>             |   |   |   |   |
| Prurito                                                     | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Rash Papular                                                | 2 | 0 | 0 | 0 |

\* Reportados como una reacción adversa; ver Anormalidades de Laboratorio para cambios en ALT desde valores recolectados en laboratorio

#### Anormalidades de Laboratorio

##### *Transaminasas hepáticas*

En el Estudio 2, hubo una elevación post-estado basal de alanina aminotransferasa (ALT) mayor de 3 veces el límite superior de lo normal {ULN} 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, comparado a ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue 7.6 veces el ULN en pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

##### *Potasio*

En estudios clínicos, hubo una elevación post-estado basal de los valores de potasio mayor que 5 meq/L (sobre el rango de referencia) en pacientes tratados con XCOPRI. En el Estudio 1, hubo 17 (17%) pacientes tratados con XCOPRI 200 mg comparado con 8 (7%) pacientes que tomaron placebo con valores normales de potasio en el estado basal que tuvieron al menos un valor de potasio máximo post-estado basal mayor que 5 meq/L. En el Estudio 2, hubo una distribución dosis relacionada donde al menos un valor de potasio post-estado basal fue mayor que 5 meq/L, ocurriendo en 8.3%, 9.1% y 10.8% de los pacientes tratados con XCOPRI 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente, comparado con 5.6% de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes tuvieron un valor de potasio máximo de 5.9 meq/L.

#### Otras Reacciones Adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del estudio clínico de 2.9 casos de apendicitis /1000 pacientes-año de exposición que es en exceso de lo esperado en los antecedentes de tasa en la población general.

#### Reacciones Adversas Basadas en Género

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

#### **Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de XCOPRI.

Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia confiablemente o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis (alucinaciones, delusiones/paranoia), hostilidad, agresión.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática.

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de XCOPRI sobre otros Fármacos

La tabla 4 resume el efecto de XCOPRI sobre otros medicamentos [ver *Farmacología Clínica*].

**Tabla 4: Interacciones Farmacocinéticas de Medicamentos**

| Tipo de Medicamento o sustrato                   | Efecto de XCOPRI sobre el Medicamento o Substrato | Recomendación Clínica                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamentos Anticrisis epilépticas              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lamotrigina                                      | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial de eficacia reducida de estos medicamentos, aumentar la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usa concomitantemente con XCOPRI.                                                     |
| Carbamazepina                                    | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fenitoína                                        | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuir gradualmente la dosis de fenitoína en hasta 50% mientras XCOPRI está siendo titulado.                                                                    |
| Fenobarbital                                     | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según lo clínicamente apropiado, cuando se utiliza concomitantemente con XCOPRI. |
| Desmetilclobazam, metabolito activo del clobazam | ↑ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                  |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Substratos de CYP2B6                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido al potencial de reducción de eficacia de estos medicamentos, aumentar la dosis de substratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se utilizan concomitantemente con XCOPRI.                                            |
| Substratos de CYP3A4                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                               |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticonceptivos orales | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial de reducción de eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras estén usando XCOPRI.                                                |
| Substratos de CYP2C19  | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se sugiere considerar una reducción en la dosificación de substratos del CYP2C19, según clínicamente apropiado, cuando son usados concomitantemente con XCOPRI. |

### Medicamentos que acortan el Intervalo QT

XCOPRI puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe usar con precaución cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

### Depresores de SNC y Alcohol

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

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos anticrisis epilépticas (FACs), como XCOPRI, durante el embarazo.

#### Resumen de Riesgo

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado con el uso de XCOPRI en mujeres embarazadas.

En estudios en animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y lactancia produjo efectos adversos sobre el desarrollo (aumento de mortalidad embriofetal, disminución del peso fetal y cuerpo de las crías, alteración del comportamiento neuroconductual y reproductivo en las crías) en exposiciones al medicamento clínicamente relevantes [ver Datos].

En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente. El riesgo de fondo de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos para la población indicada se desconoce.

#### 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 produjo aumento de la mortalidad embriofetal, reducción del peso de los cuerpos fetales y osificación incompleta del esqueleto fetal con la dosis más alta testada, la cual se asoció con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento en las malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, el potencial teratogénico no pudo ser evaluado completamente debido a la alta tasa de muertes embriofetales, que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis de no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (30 mg/kg/día) fue menor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (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 resultó en aumento de la mortalidad embriofetal con la dosis más alta testada, que se asoció con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis de no-efecto (12 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que en humanos a la MRHD.

Cuando cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) se administró oralmente a ratones hembras durante el embarazo y lactancia, se observó alteración neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria, y aumento de la respuesta en la auditoría de sobresalto) en las crías en todas las dosis y disminución de la ganancia de peso corporal predestete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) se observaron en las crías en la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis más baja efectiva (11 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo pre- y postnatal fue menor que en humanos a la MRHD.

#### **Lactancia**

#### Resumen de Riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado, o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Cenobamato estaba presente en la leche de ratas en concentraciones similares a aquellas en plasma materno.

Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre para XCOPRI y cualquier efecto adverso potencial de XCOPRI sobre el lactante amamantado o desde la condición materna subyacente.

## **Potencial Reproductivo en Mujeres y Hombres**

### Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que concomitantemente usan anticonceptivos orales deben usar un método de control no-hormonal adicional o alternativo [ver *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

### Datos de Toxicidad Juvenil Animal

Cenobamato se administró oralmente a ratas juveniles desde el día postnatal (PND) 7 a 70. Para mantener exposiciones plasmáticas al fármaco consistentes, las dosis se incrementaron durante el período de dosificación, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retardo en la maduración sexual, alteración neurológica (disminución en la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficits de aprendizaje y memoria), disminución del contero de espermios, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. La recuperación de estos efectos se observó después de la discontinuación de la dosis. En general, una dosis no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo postnatal no se identificó. A la dosis más baja testada, las exposiciones plasmáticas de cenobamato (AUC) fueron menores que aquellas en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg.

### **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI en población de adultos mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, generalmente iniciar en el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal, o cardíaca y de enfermedad concomitante o terapia con otros fármacos [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Renal**

XCOPRI se debe usar con precaución y se puede considerar reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menor de 90 mL/min) y severa (CLcr menor que 30

mL/min). Uso en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no se recomienda [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Hepática**

XCOPRI se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día y se puede considerar reducción adicional de dosis [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*]. El uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática (10-15 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase C) no se recomienda.

## **9. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**

### **Sustancia Controlada**

XCOPRI contiene cenobamato, una sustancia controlada Grupo V.

### **Abuso**

Abuso es el uso intencional, no-terapéutico de un fármaco, incluso una vez, por sus efectos deseables psicológicos o fisiológicos. En un estudio de abuso potencial en humanos realizado en abusadores recreacionales de sedantes (n=39), una dosis única de XCOPRI (200 mg y 400 mg) se comparó con placebo. XCOPRI en una dosis única de 400 mg produjo respuestas en mediciones subjetivas positivas como "Gusto Por las Drogas", "Gusto Por las Drogas en General," "Tomo la Droga nuevamente" y "Buenos Efectos de la Droga" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas mediciones para placebo. En este estudio, ocurrió humor eufórico con una mayor extensión con XCOPRI (400 mg) (8%) que con placebo (0%). Estudios fase 1 de múltiples dosis ascendentes en sujetos sanos mostró tasas de euforia y de sentirse ebrio de cerca de 3% y trastornos en atención de cerca de 5% en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estaban ausentes en el grupo placebo. En estudios fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, humor eufórico, estado confusional y sedación ocurrió en tasas bajas en sujetos que recibieron XCOPRI (0.5-2.5%).

### **Dependencia**

Dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, manifestado por signos y síntomas de privación después de discontinuación abrupta o reducción significativa de dosis de un fármaco. Estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI puede causar dependencia física y llevar a un síndrome de privación caracterizado por insomnio, disminución del apetito, humor depresivo, tremor y amnesia. XCOPRI se debe discontinuar gradualmente [ver *Advertencias y Precauciones*].

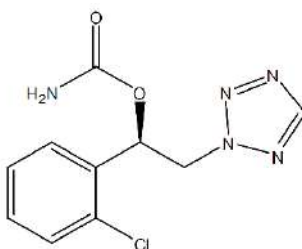
## 10. SOBREDOSIS

Existe experiencia clínica limitada con sobredosis de XCOPRI en humanos.

No existe un antídoto específico para sobredosis con XCOPRI. En el evento de sobredosis, se debe aplicar la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Se debe asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear frecuencia cardíaca y ritmo y signos vitales. Se debe contactar un centro certificado en control de envenenamiento para información actualizada sobre el manejo de sobredosis con XCOPRI. No existen datos sobre remoción de XCOPRI usando diálisis.

## 11. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

XCOPRI (cenobamato) es un alquil-carbamato perteneciente a la subclase de los mono carbamatos; su nombre químico es [(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etilo] carbamato. Su fórmula molecular es  $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$  y su peso molecular es 267.67g/mol. La estructura química es:



Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Cenobamato es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es levemente soluble en soluciones acuosas (agua 1.7 mg/mL) y tiene mayor solubilidad en solventes orgánicos como etanol (209.4 mg/mL).

Los comprimidos de XCOPRI son para administración oral.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis de inicio parcial es desconocido. Se ha demostrado que cenobamato reduce el disparo neuronal repetitivo al inhibir las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Es también un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido  $\gamma$ -aminobutírico ( $GABA_A$ ).



## **Farmacodinamia**

### Interacciones con Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas sobre atención objetiva, rendimiento psicomotor y tests de memoria, además de otros tests subjetivos de SNC, después del uso concomitante de XCOPRI y etanol (preparación de 40% de etanol 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 QT placebo-controlado en voluntarios sanos, con XCOPRI se ha observado acortamiento del intervalo QTcF dosis dependiente [ver *Advertencias y Precauciones*]. La media  $\Delta\Delta\text{QTc}$  es -11[-13,-8] mseg para 200 mg una vez al día y -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 de QT mayor que 20 mseg comparado con placebo (6-17%). Reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg no se observaron.

## **Farmacocinética**

El AUC de XCOPRI (cenobamato) aumenta en un modo mayor que dosis-proporcional después de dosis orales únicas desde 5 a 750 mg (0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La  $C_{\text{max}}$  de cenobamato aumenta en un modo dosis-proporcional. Las concentraciones plasmáticas estado-estable se alcanzaron después de aproximadamente dos semanas de una dosificación de una vez al día.

La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial, excepto en exposición a múltiples dosis donde  $C_{\text{máx}}$  y AUC plasmático disminuyó en 27-28% con la co-administración de fenitoína.

### Absorción

Al menos 88% de XCOPRI se absorbe después de administración oral, con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  que varía desde 1 a 4 horas.

El  $C_{\text{max}}$  y AUC plasmático para comprimidos de XCOPRI molidos y mezclados en agua, administrados ya sea oralmente o a través de sonda nasogástrica, fueron similares a los de comprimidos enteros. La mediana de  $T_{\text{máx}}$  para comprimidos molidos es de 0.5 horas.

### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato después de la administración de un alimento alto en grasas (800-1000 calorías con 50% de grasas).

### Distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) de cenobamato después de la administración oral de XCOPRI es aproximadamente 40-50 L. La unión a proteínas plasmáticas de cenobamato es 60% e

independiente de la concentración in vitro. Cenobamato principalmente se une a la proteína albúmina humana.

#### Eliminación

La vida media terminal aparente de cenobamato es 50-60 horas y el clearance oral aparente es aproximadamente 0.45-0.63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

#### *Metabolismo*

Cenobamato se metaboliza extensamente. Las principales vías metabólicas son glucuronización vía UGT2B7 y en una menor extensión por UGT2B4, y por oxidación vía CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y en una menor extensión por CYP2C19 y CYP3A4/5.

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, cenobamato sin cambios representa más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. Cenobamato sin cambios representa el 6.8% de la dosis que fue principalmente excretada en la orina (6.4%).

#### *Excreción*

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, una media de 93.0% del total de la dosis radiactiva se recuperó en orina (87.8%) y en heces (5.2%). Más del 50% de la radiactividad se excretó dentro de 72 horas de la dosificación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato por edad basados en datos de sujetos de 18 años a 77 años de edad, sexo, o raza/etnicidad basados en datos de sujetos categorizados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanicos u otros.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.4 veces a 1.5 veces mayor en sujetos con leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) después de una dosis única oral de 200 mg de XCOPRI comparado a controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr menor a 30 mL/min), el AUC plasmático de cenobamato no cambió significativamente comparado con controles sanos después de una dosis oral de 100 mg de XCOPRI [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. El efecto de hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato no se ha estudiado.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.9 veces, 2.3 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos, Child-Pugh Clase A), moderada (7-9 puntos, Child-Pugh Clase B) y severa (10-15 puntos, Child-Pugh Clase C), 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 severa comparado con controles sanos pareados [ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

## Estudios de Interacción de Fármacos

### *Estudios Clínicos*

#### Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en farmacocinética para ya sea cenobamato o alcohol cuando se administraron concomitantemente.

#### Fármacos Anticrisis (FACs)

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenitoína en 70% y 84%, respectivamente, y la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenobarbital en 34% y 37%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de carbamazepina cada una en 23% [ver *Interacciones Medicamentosas*].

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

Basado en análisis farmacocinéticos de población, durante tratamiento dentro del rango de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en 21-52% [ver *Interacciones Medicamentosas*]; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en 4-13%, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En sujetos tratados con XCOPRI en el Estudio 1 y en el Estudio 2, no hubo relación clara entre eficacia y uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no apoyan la existencia de una interacción clínicamente relevante cometida por XCOPRI contra oxcarbazepina.

#### Substratos CYP

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC total de bupropion (substrato de CYP2B6) en 23% y 39%, respectivamente, y disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de midazolam (substrato de CYP3A) en 61% y 72%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de omeprazol (substrato de CYP2C19) en 83% y 107%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de warfarina (substrato de CYP2C9) cuando se usó concomitantemente con cenobamato.

#### Efectos de los FACs concomitantes en la PK de cenobamato

La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato ( $C_{\text{máx}}$ , AUC) disminuyó con la co-administración de fenitoína en 27-28%. Sin embargo, dosis repetidas de valproato, fenobarbital y

carbamazepina no tuvieron ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

#### *Estudios In Vitro*

##### Enzimas CYP

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

Cenobamato induce CYP286, CYP2C8 y CYP3A4, pero cenobamato no induce CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19.

##### Sistemas transportadores

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

### **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de Fertilidad**

##### Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15, o 35 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 por hasta 26 semanas resultaron en un aumento en tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8, o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembras por hasta 87 o 90 semanas, respectivamente, no resultaron en un aumento de tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

##### Mutagénesis

Cenobamato fue negativo para genotoxicidad in vitro (Ames, linfoma de ratón) y en ensayos in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata).

##### Alteración de Fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) a ratas macho y hembras previo a y durante el apareamiento y continuo en hembras al Día de Gestación 6 no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, rendimiento reproductivo general, o desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la MRHD.

### **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de crisis de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciegos y placebo-controlados en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes reclutados en los estudios tenían crisis de inicio parcial con o sin

generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con 1 a 3 fármacos anticrisis (FACs) concomitantes. Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes debían tener al menos 3 o 4 crisis de inicio parcial por 28 días, en promedio, sin período libre de crisis mayor a 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una media de duración de epilepsia de aproximadamente 24 años y una mediana de frecuencia basal de 8.5 crisis por 28 días. Más de 80% de los pacientes estaban tomando 2 o más FACs concomitantes.

El Estudio 1 (NCT01397968) comparó XCOPRI 200 mg/día con placebo. El Estudio 2 (NCT01866111) comparó dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con placebo. Ambos estudios tuvieron un período basal de 8 semanas para establecer una frecuencia basal de crisis, después los pacientes fueron randomizados a un brazo de tratamiento. Los pacientes entraron a un período de tratamiento que consistió en una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase de mantenimiento subsiguiente (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes se iniciaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis de inicio más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada dos semanas, hasta que la dosis diaria objetivo final de 200 mg/día fue alcanzada. En el Estudio 2, los pacientes iniciaron una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron 50 mg/día cada semana (una titulación más rápida de la recomendada actualmente) hasta que se alcanzó 100 mg/día o 200 mg/día y entonces se aumentó en 100 mg/día cada semana en los pacientes randomizados a 400 mg/día [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE USAR y REACCIONES ADVERSAS].

El objetivo de eficacia primario en el Estudio 1 y en el Estudio 2 fue el porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento. La Tabla 1 resume los resultados de los principales objetivos primarios para Xcopri en cada estudio.

**Tabla 5** Porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

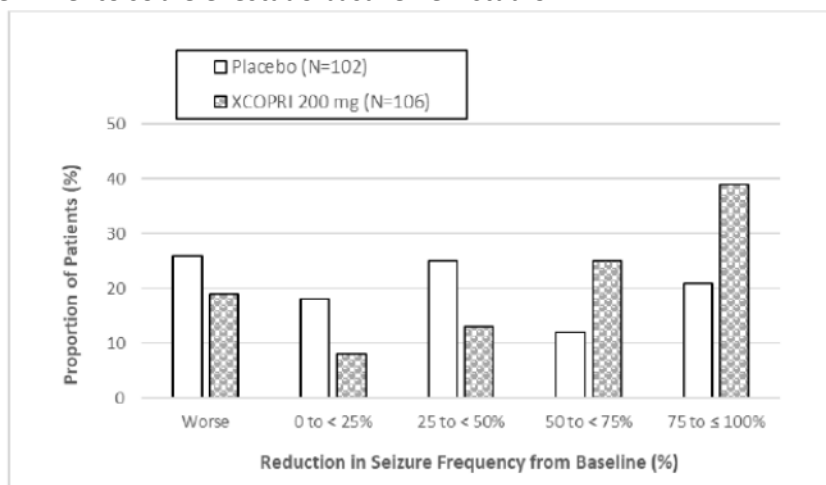
|                   | N   | Mediana de porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días (%) <sup>*</sup> | Valor p (comparado con placebo) |
|-------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio 1</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| Placebo           | 108 | -21.5                                                                                                         | --                              |
| XCOPRI 200 mg/día | 113 | -55.6                                                                                                         | < 0.0001**                      |
| <b>Estudio 2</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| 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 de porcentaje negativo desde el estado basal en la frecuencia de crisis indica reducción en la frecuencia de crisis desde el estado basal.

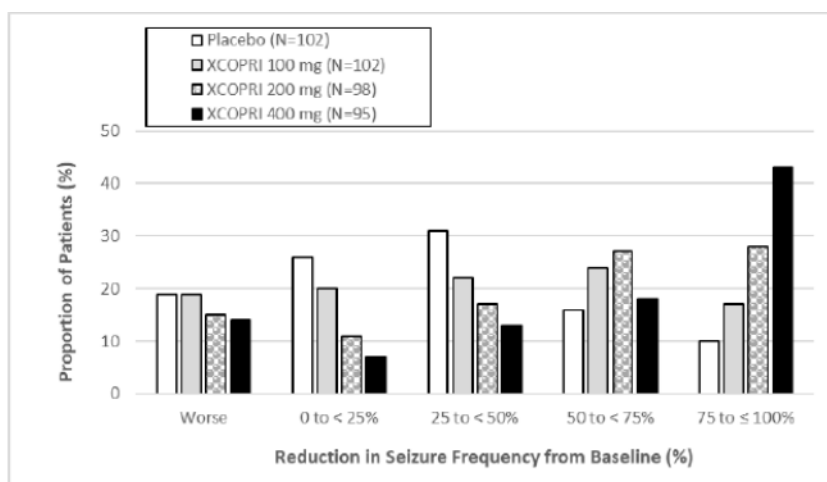
\*\* Estadísticamente significativo en comparación con placebo.

La figura 1 y la figura 2 muestran la proporción de pacientes con reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis aumentó se muestran en la columna más a izquierda como "peor". Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis disminuyó se muestran en las restantes cuatro categorías.

**Figura 1: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1**



**Figura 2: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 2**



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

### **Efectos en la habilidad de conducir u operar máquinas**

No fueron estudiados los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Debido a posibles sensibilidades individuales diferentes, algunos pacientes podrán presentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. De manera que, se recomienda precaución en los pacientes que ejecutan tareas especializadas, por ejemplo, conducción de vehículos o utilización de máquinas.

**Asesore a su paciente a no conducir vehículos u operar máquinas (especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis), ya que su habilidad y capacidad de reacción pueden estar perjudicadas.**

### **PRESENTACIONES**

**Atención: Contiene lactosa.**

12,5 mg:

Atención: contiene 37,68 mg de lactosa/comprimido.

50 mg:

Atención: contiene 150,75 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene el colorante óxido de hierro amarillo que puede, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

100 mg:

Atención: contiene 103,25 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y azul de indigotina 132 laca de aluminio que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

200 mg:

Atención: contiene 206,50 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

**Almacenamiento y Manejo**

Conservar a no más de 30°C.



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **XCOPRI**

### **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg**

### **(CENOBAMATO)**

#### **1. COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de 12,5 mg contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Cenobamato 50 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Cenobamato 100 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Cenobamato 200 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

#### **Uso Oral**

#### **Uso en Adultos**

#### **2. INDICACIONES**

XCOPRI está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos.

### 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Recomendaciones Generales de Dosificación

##### Monoterapia y Terapia Adyuvante

XCOPRI se administra oralmente una vez al día con o sin alimentos. La dosis recomendada y la titulación, las cuales no se deben exceder debido al potencial para reacciones adversas serias [ver *Advertencias y Precauciones*], se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosificación Recomendada para Crisis epilépticas 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 en adelante                                                                                                                                                 | 200 mg una vez al día  |
| Dosis Máxima                                                                                                                                                            |                        |
| Si se necesita basado en respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada sobre 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas a 400 mg. | 400 mg una vez al día  |

#### **Modificaciones de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

Para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase A a B), la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. XCOPRI no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) [ver *Farmacología Clínica*].

#### **Instrucciones de Administración**

XCOPRI se puede tomar completo o los comprimidos pueden ser molidos. El comprimido molido puede ser mezclado con agua y ya sea administrado por boca como una suspensión oral o administrada vía una sonda nasogástrica, como se describe a continuación [ver *Farmacología Clínica*].

#### Administración de Comprimidos Molidos por Boca como Suspensión Oral

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En una taza, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar la taza para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Tomar la suspensión inmediatamente. No guardar la mezcla comprimido-agua para uso posterior.
5. Asegurar que no quede residuo de comprimido en el contenedor, enjuagar el contenedor, enjuagar el contenedor con 25 mL de agua y tomar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en el contenedor. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### Administración de Comprimidos Molidos vía Sonda Nasogástrica (NG)

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En un contenedor apropiado, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Asegurar que no queden partículas en el contenedor, instilar la suspensión con una jeringa dentro de la sonda NG.
5. Rellenar la jeringa vaciada al catéter nuevamente con 10 mL de agua, girar suavemente y administrar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### **Discontinuación de XCOPRI**

Si XCOPRI se discontinúa, la dosis debe ser reducida gradualmente en un periodo de al menos 2 semanas, a menos que preocupaciones de seguridad requieran retiro abrupto [ver *Advertencias y Precauciones*].

#### **4. CONTRAINDICACIONES**

XCOPRI está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- síndrome familiar de QT corto [Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

#### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos {DRESS}/Hipersensibilidad Multiorgánica**

Reacción a fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado en pacientes que toman XCOPRI. DRESS ha

ocurrido, incluyendo una fatalidad, cuando XCOPRI se tituló rápidamente (semanalmente o titulación acelerada). Ningún caso de DRESS se reportó en un estudio abierto de seguridad de 1339 pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial cuando XCOPRI se inició con 12.5 mg una vez al día y se tituló cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se previene con una titulación más lenta; sin embargo, XCOPRI se debe iniciar con 12.5 mg una vez al día y se titula cada dos semanas [ver *Dosis y Administración*]. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash, linfadenopatía y/o inflamación facial, en asociación con compromiso de otros sistemas, órganos, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis a veces pareciendo una infección viral aguda. A menudo eosinofilia está presente. Este trastorno es variable en su expresión, y otros órganos, sistemas no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante destacar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque el rash no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. XCOPRI debe ser discontinuado inmediatamente y no debe ser reiniciado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver *Contraindicaciones*].

### **Acortamiento del intervalo QT**

En un estudio placebo-controlado de intervalo QT, un mayor porcentaje de sujetos que tomaron XCOPRI (31% con 200 mg y 66% con 500 mg) tuvo un acortamiento del intervalo QT superior a 20 mseg en comparación con placebo (6-17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg [ver *Farmacología Clínica*].

El síndrome de QT Corto Familiar se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, particularmente fibrilación ventricular. Se cree que tales eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae bajo 300 mseg. Datos no clínicos también indican que el acortamiento de QT se asocia con fibrilación ventricular. Pacientes con síndrome de QT Corto Familiar no deben ser tratados con XCOPRI [ver *Contraindicaciones*]. Se debe tener cuidado cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico en el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento de QT.

### **Comportamiento e Ideación Suicida**

Fármacos anticrisis (FACs), incluyendo XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAC para cualquier indicación deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual de humor o comportamiento.

Análisis agrupados de 199 estudios clínicos placebo-controlados (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FACs diferentes mostraron que los pacientes randomizados a uno de los FACs tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con pacientes randomizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia

estimada de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con FACs fue 0.43%, comparado a 0.24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida para cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los estudios y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FACs se observó tan tempranamente como una semana después del inicio del tratamiento con FACs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida más allá de 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con FACs con variados mecanismos de acción y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FACs usados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente por edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FACs evaluados.

**Tabla 2: Riesgo de Pensamientos o Comportamientos Suicidas por Indicación para Fármacos Anticrisis epilépticas en el Análisis Agrupado**

| Indicación   | Pacientes con Placebo con Eventos por 1000 Pacientes | Pacientes con Fármaco con Eventos por 1000 Pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Fármaco/Incidencia en Pacientes con Placebo | Diferencias de Riesgo: Pacientes con 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                                                                                   |
| Otras        | 1.0                                                  | 1.8                                                  | 1.9                                                                                                 | 0.9                                                                                   |
| Total        | 2.4                                                  | 4.3                                                  | 1.8                                                                                                 | 1.9                                                                                   |

El riesgo relativo para pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en estudios clínicos en pacientes con epilepsia que en estudios clínicos en pacientes con condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para indicaciones para epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir XCOPRI o cualquier otro FAC debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben FACs son por sí mismas asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Debido a que los pensamientos y comportamientos suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionado por la enfermedad por la cual está siendo tratado.

## Reacciones Adversas Neurológicas

### Somnolencia y Fatiga

XCOPRI causa aumentos dosis-dependiente en somnolencia y reacciones adversas relacionadas con fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnia, sedación y letargia) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 36% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 57% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 19% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con somnolencia y fatiga fueron serias en 0.4% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Mareos y Alteración de la Marcha y Coordinación

XCOPRI causa reacciones adversas dosis-dependientes relacionadas con mareos y alteración de la marcha y coordinación (mareos, vértigo, trastornos del equilibrio, ataxia, nistagmus, alteración de la marcha y coordinación anormal) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 21% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 52% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 18% de los pacientes que recibieron placebo. Mareos y alteración en la marcha y reacciones adversas de coordinación fueron serias en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 5% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Disfunción cognitiva

XCOPRI causa reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con disfunción cognitiva (es decir, disfunción de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retardo psicomotor) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con disfunción cognitiva fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con disfunción cognitiva llevaron a discontinuación en 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 visión disminuida [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 9% de los pacientes randomizados para

recibir XCOPRI 200 mg/día y 18% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con cambio visual fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a discontinuación en 0.5% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

#### Mejoría del Riesgo

Los prescriptores deben aconsejar a sus pacientes sobre el involucramiento en actividades peligrosas que requieran alerta mental, tales como operar motor de vehículos o maquinaria peligrosa, hasta que el efecto de XCOPRI sea conocido. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), tales como somnolencia y sedación, cuando XCOPRI se usa con otros fármacos con propiedades sedativas debido al potencial de efectos aditivos.

#### **Discontinuación de Fármacos Anticrisis epilépticas**

Como con la mayoría de los fármacos anticrisis epilépticas (FACs), XCOPRI generalmente debe ser retirado gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y status epiléptico [ver *Dosis y Administración y Estudios Clínicos*]. Pero si el retiro se necesita debido a un evento adverso serio, la discontinuación rápida se puede considerar.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en más detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Acortamiento QT [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Comportamiento e Ideación Suicida [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones Adversas Neurológicas [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Retiro de Fármacos Anticrisis epilépticas [ver *Advertencias y Precauciones*]

#### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente y por variadas duraciones, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, XCOPRI se administró como terapia adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 se trataron por al menos 6 meses, 710 por al menos 12 meses, 349 por al menos 24 meses y 320 por 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 placebo-controlados en pacientes con crisis epilépticas 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 de tratamiento en estos estudios fue 18 semanas. De los pacientes en aquellos estudios, aproximadamente 49% eran hombres, 76% eran caucásicos y la media de edad fue 39 años.

En el Estudio 1 y Estudio 2, eventos adversos ocurrieron en 77% de los pacientes tratados con XCOPRI y 68% tratados con placebo. La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en sujetos con crisis epilépticas de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo durante los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos 10% y mayor que placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y cefalea.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 11%, 9% y 21% para pacientes randomizados para recibir XCOPRI en dosis de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, comparado con 4% en pacientes randomizados para recibir placebo. Las reacciones adversas que más comúnmente (1% o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y mayor que placebo) llevaron a discontinuación, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopia, nistagmus y vértigo.

**Tabla 3: Reacciones Adversas en Estudios de Terapia Adyuvante Placebo-Controlados Agrupados en Pacientes con Crisis Epilépticas de Inicio Parcial en el Brazo de Tratamiento con XCOPRI con Frecuencia Mayor a 1% Sobre Placebo**

| Reacción Adversa                       | XCOPRI               |                      |                      | Placebo |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
|                                        | 100 mg<br>n=108<br>% | 200 mg<br>n=223<br>% | 400 mg<br>n=111<br>% |         |
| <b>Trastornos Cardíacos</b>            |                      |                      |                      |         |
| Palpitaciones                          | 0                    | 0                    | 2                    | 0       |
| <b>Trastornos del Oído y Laberinto</b> |                      |                      |                      |         |
| Vértigo                                | 1                    | 1                    | 6                    | 1       |
| <b>Trastornos Oculares</b>             |                      |                      |                      |         |
| Diplopia                               | 6                    | 7                    | 15                   | 2       |
| Visión borrosa                         | 2                    | 2                    | 4                    | 0       |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>   |                      |                      |                      |         |
| Náuseas                                | 6                    | 6                    | 9                    | 3       |
| Constipación                           | 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  |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                               |    |    |    |    |
| Nasofaringitis                                                   | 2  | 4  | 5  | 3  |
| Faringitis                                                       | 1  | 2  | 0  | 0  |
| Infección del Tracto Urinario                                    | 2  | 5  | 0  | 2  |
| <b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b> |    |    |    |    |
| Lesión en la cabeza                                              | 1  | 0  | 2  | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                           |    |    |    |    |
| Aumento de Alanina Aminotransferasa*                             | 1  | 1  | 4  | 0  |
| Aumento de Aspartato Aminotransferasa                            | 1  | 1  | 3  | 0  |
| Disminución de peso                                              | 2  | 0  | 1  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>                    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                          | 3  | 1  | 5  | 1  |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>     |    |    |    |    |
| Dolor Lumbar                                                     | 4  | 2  | 5  | 3  |
| Dolor de Pecho Musculoesquelético                                | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                           |    |    |    |    |
| Somnolencia                                                      | 19 | 22 | 37 | 11 |
| Mareos                                                           | 18 | 22 | 33 | 15 |
| Fatiga                                                           | 12 | 14 | 24 | 7  |
| Cefalea                                                          | 10 | 12 | 10 | 9  |
| Trastornos del equilibrio                                        | 3  | 5  | 9  | 1  |
| Alteración de la marcha                                          | 1  | 3  | 8  | 1  |
| Disartria                                                        | 2  | 1  | 7  | 0  |
| Nistagmus                                                        | 3  | 7  | 6  | 0  |
| Ataxia                                                           | 2  | 3  | 6  | 2  |
| Afasia                                                           | 2  | 1  | 4  | 0  |
| Astenia                                                          | 0  | 1  | 3  | 1  |
| Disgeusia                                                        | 2  | 0  | 2  | 0  |
| Disminución de la memoria                                        | 2  | 1  | 2  | 0  |
| Migraña                                                          | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Sedación                                                         | 1  | 1  | 2  | 0  |
| Tremor                                                           | 0  | 3  | 1  | 1  |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                                  |    |    |    |    |
| Estado Confusional                                               | 2  | 2  | 3  | 0  |
| Humor Eufórico                                                   | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Irritabilidad                                                    | 1  | 0  | 2  | 0  |
| Ideación suicida                                                 | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                            |    |    |    |    |
| Polaquiuria                                                      | 0  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</b>               |    |    |    |    |
| Dismenorrea                                                      | 1  | 2  | 1  | 0  |

| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Ataque de hipo                                              | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Disnea                                                      | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y Tejido Conectivo</b>             |   |   |   |   |
| Prurito                                                     | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Rash Papular                                                | 2 | 0 | 0 | 0 |

\* Reportados como una reacción adversa; ver Anormalidades de Laboratorio para cambios en ALT desde valores recolectados en laboratorio

#### Anormalidades de Laboratorio

##### *Transaminasas hepáticas*

En el Estudio 2, hubo una elevación post-estado basal de alanina aminotransferasa (ALT) mayor de 3 veces el límite superior de lo normal {ULN} 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, comparado a ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue 7.6 veces el ULN en pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

##### *Potasio*

En estudios clínicos, hubo una elevación post-estado basal de los valores de potasio mayor que 5 meq/L (sobre el rango de referencia) en pacientes tratados con XCOPRI. En el Estudio 1, hubo 17 (17%) pacientes tratados con XCOPRI 200 mg comparado con 8 (7%) pacientes que tomaron placebo con valores normales de potasio en el estado basal que tuvieron al menos un valor de potasio máximo post-estado basal mayor que 5 meq/L. En el Estudio 2, hubo una distribución dosis relacionada donde al menos un valor de potasio post-estado basal fue mayor que 5 meq/L, ocurriendo en 8.3%, 9.1% y 10.8% de los pacientes tratados con XCOPRI 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente, comparado con 5.6% de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes tuvieron un valor de potasio máximo de 5.9 meq/L.

#### Otras Reacciones Adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del estudio clínico de 2.9 casos de apendicitis /1000 pacientes-año de exposición que es en exceso de lo esperado en los antecedentes de tasa en la población general.

#### Reacciones Adversas Basadas en Género

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

#### **Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de XCOPRI.

Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia confiablemente o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis (alucinaciones, delusiones/paranoia), hostilidad, agresión.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática.

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de XCOPRI sobre otros Fármacos

La tabla 4 resume el efecto de XCOPRI sobre otros medicamentos [ver *Farmacología Clínica*].

**Tabla 4: Interacciones Farmacocinéticas de Medicamentos**

| Tipo de Medicamento o sustrato                   | Efecto de XCOPRI sobre el Medicamento o Substrato | Recomendación Clínica                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamentos Anticrisis epilépticas              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lamotrigina                                      | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial de eficacia reducida de estos medicamentos, aumentar la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usa concomitantemente con XCOPRI.                                                     |
| Carbamazepina                                    | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fenitoína                                        | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuir gradualmente la dosis de fenitoína en hasta 50% mientras XCOPRI está siendo titulado.                                                                    |
| Fenobarbital                                     | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según lo clínicamente apropiado, cuando se utiliza concomitantemente con XCOPRI. |
| Desmetilclobazam, metabolito activo del clobazam | ↑ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Substratos de CYP2B6                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido al potencial de reducción de eficacia de estos medicamentos, aumentar la dosis de sustratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se utilizan concomitantemente con XCOPRI.                                             |
| Substratos de CYP3A4                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                               |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticonceptivos orales | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial de reducción de eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras estén usando XCOPRI.                                                |
| Substratos de CYP2C19  | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se sugiere considerar una reducción en la dosificación de substratos del CYP2C19, según clínicamente apropiado, cuando son usados concomitantemente con XCOPRI. |

### Medicamentos que acortan el Intervalo QT

XCOPRI puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe usar con precaución cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

### Depresores de SNC y Alcohol

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

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos anticrisis epilépticas (FACs), como XCOPRI, durante el embarazo.

#### Resumen de Riesgo

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado con el uso de XCOPRI en mujeres embarazadas.

En estudios en animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y lactancia produjo efectos adversos sobre el desarrollo (aumento de mortalidad embriofetal, disminución del peso fetal y cuerpo de las crías, alteración del comportamiento neuroconductual y reproductivo en las crías) en exposiciones al medicamento clínicamente relevantes [ver Datos].

En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente. El riesgo de fondo de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos para la población indicada se desconoce.

### 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 produjo aumento de la mortalidad embriofetal, reducción del peso de los cuerpos fetales y osificación incompleta del esqueleto fetal con la dosis más alta testada, la cual se asoció con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento en las malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, el potencial teratogénico no pudo ser evaluado completamente debido a la alta tasa de muertes embriofetales, que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis de no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (30 mg/kg/día) fue menor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (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 resultó en aumento de la mortalidad embriofetal con la dosis más alta testada, que se asoció con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis de no-efecto (12 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que en humanos a la MRHD.

Cuando cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) se administró oralmente a ratones hembras durante el embarazo y lactancia, se observó alteración neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria, y aumento de la respuesta en la auditoría de sobresalto) en las crías en todas las dosis y disminución de la ganancia de peso corporal predestete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) se observaron en las crías en la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis más baja efectiva (11 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo pre- y postnatal fue menor que en humanos a la MRHD.

### **Lactancia**

#### Resumen de Riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado, o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Cenobamato estaba presente en la leche de ratas en concentraciones similares a aquellas en plasma materno.

Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre para XCOPRI y cualquier efecto adverso potencial de XCOPRI sobre el lactante amamantado o desde la condición materna subyacente.

## **Potencial Reproductivo en Mujeres y Hombres**

### Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que concomitantemente usan anticonceptivos orales deben usar un método de control no-hormonal adicional o alternativo [ver *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

### Datos de Toxicidad Juvenil Animal

Cenobamato se administró oralmente a ratas juveniles desde el día postnatal (PND) 7 a 70. Para mantener exposiciones plasmáticas al fármaco consistentes, las dosis se incrementaron durante el período de dosificación, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retardo en la maduración sexual, alteración neurológica (disminución en la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficits de aprendizaje y memoria), disminución del contero de espermios, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. La recuperación de estos efectos se observó después de la discontinuación de la dosis. En general, una dosis no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo postnatal no se identificó. A la dosis más baja testada, las exposiciones plasmáticas de cenobamato (AUC) fueron menores que aquellas en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg.

### **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI en población de adultos mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, generalmente iniciar en el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal, o cardíaca y de enfermedad concomitante o terapia con otros fármacos [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Renal**

XCOPRI se debe usar con precaución y se puede considerar reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menor de 90 mL/min) y severa (CLcr menor que 30

mL/min). Uso en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no se recomienda [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Hepática**

XCOPRI se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día y se puede considerar reducción adicional de dosis [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*]. El uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática (10-15 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase C) no se recomienda.

## **9. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**

### **Sustancia Controlada**

XCOPRI contiene cenobamato, una sustancia controlada Grupo V.

### **Abuso**

Abuso es el uso intencional, no-terapéutico de un fármaco, incluso una vez, por sus efectos deseables psicológicos o fisiológicos. En un estudio de abuso potencial en humanos realizado en abusadores recreacionales de sedantes (n=39), una dosis única de XCOPRI (200 mg y 400 mg) se comparó con placebo. XCOPRI en una dosis única de 400 mg produjo respuestas en mediciones subjetivas positivas como "Gusto Por las Drogas", "Gusto Por las Drogas en General," "Tomo la Droga nuevamente" y "Buenos Efectos de la Droga" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas mediciones para placebo. En este estudio, ocurrió humor eufórico con una mayor extensión con XCOPRI (400 mg) (8%) que con placebo (0%). Estudios fase 1 de múltiples dosis ascendentes en sujetos sanos mostró tasas de euforia y de sentirse ebrio de cerca de 3% y trastornos en atención de cerca de 5% en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estaban ausentes en el grupo placebo. En estudios fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, humor eufórico, estado confusional y sedación ocurrió en tasas bajas en sujetos que recibieron XCOPRI (0.5-2.5%).

### **Dependencia**

Dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, manifestado por signos y síntomas de privación después de discontinuación abrupta o reducción significativa de dosis de un fármaco. Estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI puede causar dependencia física y llevar a un síndrome de privación caracterizado por insomnio, disminución del apetito, humor depresivo, temblor y amnesia. XCOPRI se debe discontinuar gradualmente [ver *Advertencias y Precauciones*].

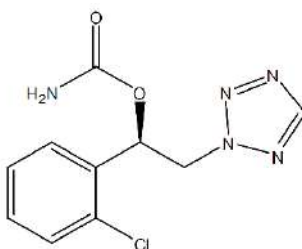
## 10. SOBREDOSIS

Existe experiencia clínica limitada con sobredosis de XCOPRI en humanos.

No existe un antídoto específico para sobredosis con XCOPRI. En el evento de sobredosis, se debe aplicar la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Se debe asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear frecuencia cardíaca y ritmo y signos vitales. Se debe contactar un centro certificado en control de envenenamiento para información actualizada sobre el manejo de sobredosis con XCOPRI. No existen datos sobre remoción de XCOPRI usando diálisis.

## 11. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

XCOPRI (cenobamato) es un alquil-carbamato perteneciente a la subclase de los mono carbamatos; su nombre químico es [(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etilo] carbamato. Su fórmula molecular es  $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$  y su peso molecular es 267.67g/mol. La estructura química es:



Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Cenobamato es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es levemente soluble en soluciones acuosas (agua 1.7 mg/mL) y tiene mayor solubilidad en solventes orgánicos como etanol (209.4 mg/mL).

Los comprimidos de XCOPRI son para administración oral.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis de inicio parcial es desconocido. Se ha demostrado que cenobamato reduce el disparo neuronal repetitivo al inhibir las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Es también un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido  $\gamma$ -aminobutírico ( $GABA_A$ ).



## **Farmacodinamia**

### Interacciones con Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas sobre atención objetiva, rendimiento psicomotor y tests de memoria, además de otros tests subjetivos de SNC, después del uso concomitante de XCOPRI y etanol (preparación de 40% de etanol 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 QT placebo-controlado en voluntarios sanos, con XCOPRI se ha observado acortamiento del intervalo QTcF dosis dependiente [ver *Advertencias y Precauciones*]. La media  $\Delta\Delta\text{QTc}$  es -11[-13,-8] mseg para 200 mg una vez al día y -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 de QT mayor que 20 mseg comparado con placebo (6-17%). Reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg no se observaron.

## **Farmacocinética**

El AUC de XCOPRI (cenobamato) aumenta en un modo mayor que dosis-proporcional después de dosis orales únicas desde 5 a 750 mg (0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La  $C_{\text{max}}$  de cenobamato aumenta en un modo dosis-proporcional. Las concentraciones plasmáticas estado-estable se alcanzaron después de aproximadamente dos semanas de una dosificación de una vez al día.

La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial, excepto en exposición a múltiples dosis donde  $C_{\text{máx}}$  y AUC plasmático disminuyó en 27-28% con la co-administración de fenitoína.

### Absorción

Al menos 88% de XCOPRI se absorbe después de administración oral, con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  que varía desde 1 a 4 horas.

El  $C_{\text{max}}$  y AUC plasmático para comprimidos de XCOPRI molidos y mezclados en agua, administrados ya sea oralmente o a través de sonda nasogástrica, fueron similares a los de comprimidos enteros. La mediana de  $T_{\text{máx}}$  para comprimidos molidos es de 0.5 horas.

### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato después de la administración de un alimento alto en grasas (800-1000 calorías con 50% de grasas).

### Distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) de cenobamato después de la administración oral de XCOPRI es aproximadamente 40-50 L. La unión a proteínas plasmáticas de cenobamato es 60% e

independiente de la concentración in vitro. Cenobamato principalmente se une a la proteína albúmina humana.

#### Eliminación

La vida media terminal aparente de cenobamato es 50-60 horas y el clearance oral aparente es aproximadamente 0.45-0.63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

#### *Metabolismo*

Cenobamato se metaboliza extensamente. Las principales vías metabólicas son glucuronización vía UGT2B7 y en una menor extensión por UGT2B4, y por oxidación vía CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y en una menor extensión por CYP2C19 y CYP3A4/5.

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, cenobamato sin cambios representa más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. Cenobamato sin cambios representa el 6.8% de la dosis que fue principalmente excretada en la orina (6.4%).

#### *Excreción*

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, una media de 93.0% del total de la dosis radiactiva se recuperó en orina (87.8%) y en heces (5.2%). Más del 50% de la radiactividad se excretó dentro de 72 horas de la dosificación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato por edad basados en datos de sujetos de 18 años a 77 años de edad, sexo, o raza/etnicidad basados en datos de sujetos categorizados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanicos u otros.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.4 veces a 1.5 veces mayor en sujetos con leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) después de una dosis única oral de 200 mg de XCOPRI comparado a controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr menor a 30 mL/min), el AUC plasmático de cenobamato no cambió significativamente comparado con controles sanos después de una dosis oral de 100 mg de XCOPRI [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. El efecto de hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato no se ha estudiado.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.9 veces, 2.3 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos, Child-Pugh Clase A), moderada (7-9 puntos, Child-Pugh Clase B) y severa (10-15 puntos, Child-Pugh Clase C), 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 severa comparado con controles sanos pareados [ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

## Estudios de Interacción de Fármacos

### *Estudios Clínicos*

#### Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en farmacocinética para ya sea cenobamato o alcohol cuando se administraron concomitantemente.

#### Fármacos Anticrisis (FACs)

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenitoína en 70% y 84%, respectivamente, y la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenobarbital en 34% y 37%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de carbamazepina cada una en 23% [ver *Interacciones Medicamentosas*].

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

Basado en análisis farmacocinéticos de población, durante tratamiento dentro del rango de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en 21-52% [ver *Interacciones Medicamentosas*]; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en 4-13%, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En sujetos tratados con XCOPRI en el Estudio 1 y en el Estudio 2, no hubo relación clara entre eficacia y uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no apoyan la existencia de una interacción clínicamente relevante cometida por XCOPRI contra oxcarbazepina.

#### Substratos CYP

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC total de bupropion (substrato de CYP2B6) en 23% y 39%, respectivamente, y disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de midazolam (substrato de CYP3A) en 61% y 72%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de omeprazol (substrato de CYP2C19) en 83% y 107%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de warfarina (substrato de CYP2C9) cuando se usó concomitantemente con cenobamato.

#### Efectos de los FACs concomitantes en la PK de cenobamato

La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato ( $C_{\text{máx}}$ , AUC) disminuyó con la co-administración de fenitoína en 27-28%. Sin embargo, dosis repetidas de valproato, fenobarbital y

carbamazepina no tuvieron ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

#### *Estudios In Vitro*

##### Enzimas CYP

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

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

##### Sistemas transportadores

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

### **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de Fertilidad**

##### Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15, o 35 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 por hasta 26 semanas resultaron en un aumento en tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8, o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembras por hasta 87 o 90 semanas, respectivamente, no resultaron en un aumento de tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

##### Mutagénesis

Cenobamato fue negativo para genotoxicidad in vitro (Ames, linfoma de ratón) y en ensayos in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata).

##### Alteración de Fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) a ratas macho y hembras previo a y durante el apareamiento y continuo en hembras al Día de Gestación 6 no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, rendimiento reproductivo general, o desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la MRHD.

### **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de crisis de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciegos y placebo-controlados en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes reclutados en los estudios tenían crisis de inicio parcial con o sin

generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con 1 a 3 fármacos anticrisis (FACs) concomitantes. Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes debían tener al menos 3 o 4 crisis de inicio parcial por 28 días, en promedio, sin período libre de crisis mayor a 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una media de duración de epilepsia de aproximadamente 24 años y una mediana de frecuencia basal de 8.5 crisis por 28 días. Más de 80% de los pacientes estaban tomando 2 o más FACs concomitantes.

El Estudio 1 (NCT01397968) comparó XCOPRI 200 mg/día con placebo. El Estudio 2 (NCT01866111) comparó dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con placebo. Ambos estudios tuvieron un período basal de 8 semanas para establecer una frecuencia basal de crisis, después los pacientes fueron randomizados a un brazo de tratamiento. Los pacientes entraron a un período de tratamiento que consistió en una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase de mantenimiento subsiguiente (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes se iniciaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis de inicio más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada dos semanas, hasta que la dosis diaria objetivo final de 200 mg/día fue alcanzada. En el Estudio 2, los pacientes iniciaron una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron 50 mg/día cada semana (una titulación más rápida de la recomendada actualmente) hasta que se alcanzó 100 mg/día o 200 mg/día y entonces se aumentó en 100 mg/día cada semana en los pacientes randomizados a 400 mg/día [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE USAR y REACCIONES ADVERSAS].

El objetivo de eficacia primario en el Estudio 1 y en el Estudio 2 fue el porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento. La Tabla 1 resume los resultados de los principales objetivos primarios para Xcopri en cada estudio.

**Tabla 5** Porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

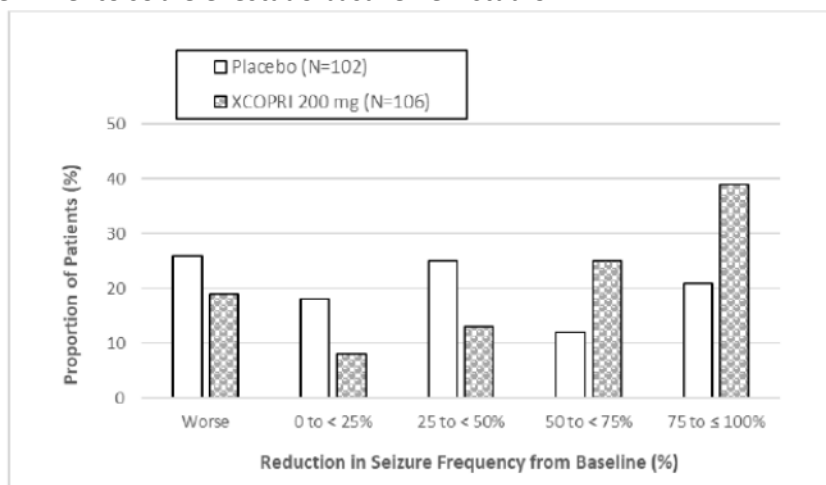
|                   | N   | Mediana de porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días (%) <sup>*</sup> | Valor p (comparado con placebo) |
|-------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio 1</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| Placebo           | 108 | -21.5                                                                                                         | --                              |
| XCOPRI 200 mg/día | 113 | -55.6                                                                                                         | < 0.0001**                      |
| <b>Estudio 2</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| 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 de porcentaje negativo desde el estado basal en la frecuencia de crisis indica reducción en la frecuencia de crisis desde el estado basal.

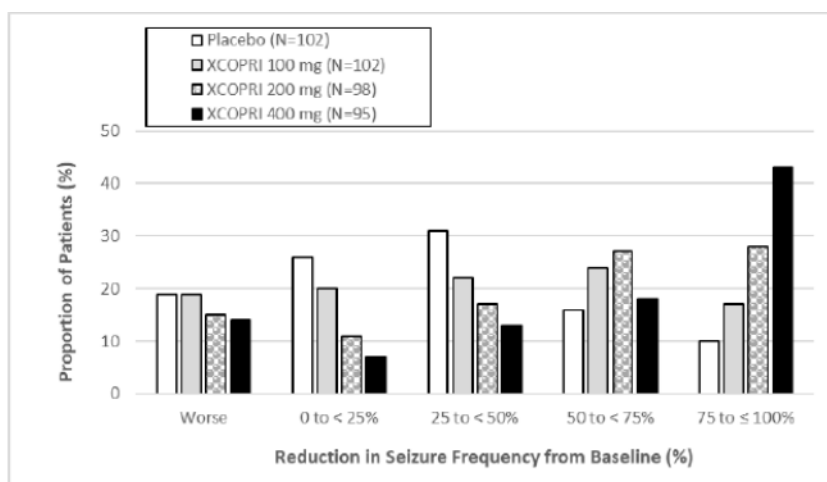
\*\* Estadísticamente significativo en comparación con placebo.

La figura 1 y la figura 2 muestran la proporción de pacientes con reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis aumentó se muestran en la columna más a izquierda como "peor". Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis disminuyó se muestran en las restantes cuatro categorías.

**Figura 1: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1**



**Figura 2: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 2**



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

### **Efectos en la habilidad de conducir u operar máquinas**

No fueron estudiados los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Debido a posibles sensibilidades individuales diferentes, algunos pacientes podrán presentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. De manera que, se recomienda precaución en los pacientes que ejecutan tareas especializadas, por ejemplo, conducción de vehículos o utilización de máquinas.

**Asesore a su paciente a no conducir vehículos u operar máquinas (especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis), ya que su habilidad y capacidad de reacción pueden estar perjudicadas.**

### **PRESENTACIONES**

**Atención: Contiene lactosa.**

12,5 mg:

Atención: contiene 37,68 mg de lactosa/comprimido.

50 mg:

Atención: contiene 150,75 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene el colorante óxido de hierro amarillo que puede, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

100 mg:

Atención: contiene 103,25 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y azul de indigotina 132 laca de aluminio que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

200 mg:

Atención: contiene 206,50 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

**Almacenamiento y Manejo**

Conservar a no más de 30°C.



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **XCOPRI**

### **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

### **(CENOBAMATO)**

#### **1. COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de 12,5 mg contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Cenobamato 50 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Cenobamato 100 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Cenobamato 200 mg

Excipientes c.s.: Celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, almidón de papa glicolato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

#### **Uso Oral**

#### **Uso en Adultos**

#### **2. INDICACIONES**

XCOPRI está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos.

### 3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Recomendaciones Generales de Dosificación

##### Monoterapia y Terapia Adyuvante

XCOPRI se administra oralmente una vez al día con o sin alimentos. La dosis recomendada y la titulación, las cuales no se deben exceder debido al potencial para reacciones adversas serias [ver *Advertencias y Precauciones*], se incluyen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Dosificación Recomendada para Crisis epilépticas 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 en adelante                                                                                                                                                 | 200 mg una vez al día  |
| Dosis Máxima                                                                                                                                                            |                        |
| Si se necesita basado en respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada sobre 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas a 400 mg. | 400 mg una vez al día  |

#### **Modificaciones de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática**

Para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh Clase A a B), la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. XCOPRI no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) [ver *Farmacología Clínica*].

#### **Instrucciones de Administración**

XCOPRI se puede tomar completo o los comprimidos pueden ser molidos. El comprimido molido puede ser mezclado con agua y ya sea administrado por boca como una suspensión oral o administrada vía una sonda nasogástrica, como se describe a continuación [ver *Farmacología Clínica*].

#### Administración de Comprimidos Molidos por Boca como Suspensión Oral

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En una taza, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar la taza para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Tomar la suspensión inmediatamente. No guardar la mezcla comprimido-agua para uso posterior.
5. Asegurar que no quede residuo de comprimido en el contenedor, enjuagar el contenedor, enjuagar el contenedor con 25 mL de agua y tomar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en el contenedor. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### Administración de Comprimidos Molidos vía Sonda Nasogástrica (NG)

1. Moler el número apropiado de comprimido(s) para la dosis prescrita.
2. En un contenedor apropiado, combine el o los comprimidos molidos y 25 mL de agua.
3. Girar para suspender el o los comprimidos molidos.
4. Asegurar que no queden partículas en el contenedor, instilar la suspensión con una jeringa dentro de la sonda NG.
5. Rellenar la jeringa vaciada al catéter nuevamente con 10 mL de agua, girar suavemente y administrar.
6. Visualmente confirmar que no quedaron partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

#### **Discontinuación de XCOPRI**

Si XCOPRI se discontinúa, la dosis debe ser reducida gradualmente en un periodo de al menos 2 semanas, a menos que preocupaciones de seguridad requieran retiro abrupto [ver *Advertencias y Precauciones*].

#### **4. CONTRAINDICACIONES**

XCOPRI está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- síndrome familiar de QT corto [Ver *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*].

#### **5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos {DRESS}/Hipersensibilidad Multiorgánica**

Reacción a fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado en pacientes que toman XCOPRI. DRESS ha

ocurrido, incluyendo una fatalidad, cuando XCOPRI se tituló rápidamente (semanalmente o titulación acelerada). Ningún caso de DRESS se reportó en un estudio abierto de seguridad de 1339 pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial cuando XCOPRI se inició con 12.5 mg una vez al día y se tituló cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se previene con una titulación más lenta; sin embargo, XCOPRI se debe iniciar con 12.5 mg una vez al día y se titula cada dos semanas [ver *Dosis y Administración*]. DRESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash, linfadenopatía y/o inflamación facial, en asociación con compromiso de otros sistemas, órganos, tales como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis a veces pareciendo una infección viral aguda. A menudo eosinofilia está presente. Este trastorno es variable en su expresión, y otros órganos, sistemas no mencionados aquí pueden estar involucrados. Es importante destacar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque el rash no sea evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. XCOPRI debe ser discontinuado inmediatamente y no debe ser reiniciado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver *Contraindicaciones*].

### **Acortamiento del intervalo QT**

En un estudio placebo-controlado de intervalo QT, un mayor porcentaje de sujetos que tomaron XCOPRI (31% con 200 mg y 66% con 500 mg) tuvo un acortamiento del intervalo QT superior a 20 mseg en comparación con placebo (6-17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg [ver *Farmacología Clínica*].

El síndrome de QT Corto Familiar se asocia con un aumento del riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, particularmente fibrilación ventricular. Se cree que tales eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae bajo 300 mseg. Datos no clínicos también indican que el acortamiento de QT se asocia con fibrilación ventricular. Pacientes con síndrome de QT Corto Familiar no deben ser tratados con XCOPRI [ver *Contraindicaciones*]. Se debe tener cuidado cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico en el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento de QT.

### **Comportamiento e Ideación Suicida**

Fármacos anticrisis (FACs), incluyendo XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAC para cualquier indicación deben ser monitoreados para la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual de humor o comportamiento.

Análisis agrupados de 199 estudios clínicos placebo-controlados (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FACs diferentes mostraron que los pacientes randomizados a uno de los FACs tenían aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con pacientes randomizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia

estimada de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con FACs fue 0.43%, comparado a 0.24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida para cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los estudios y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es muy pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con FACs se observó tan tempranamente como una semana después del inicio del tratamiento con FACs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida más allá de 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con FACs con variados mecanismos de acción y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FACs usados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente por edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FACs evaluados.

**Tabla 2: Riesgo de Pensamientos o Comportamientos Suicidas por Indicación para Fármacos Anticrisis epilépticas en el Análisis Agrupado**

| Indicación   | Pacientes con Placebo con Eventos por 1000 Pacientes | Pacientes con Fármaco con Eventos por 1000 Pacientes | Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Fármaco/Incidencia en Pacientes con Placebo | Diferencias de Riesgo: Pacientes con 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                                                                                   |
| Otras        | 1.0                                                  | 1.8                                                  | 1.9                                                                                                 | 0.9                                                                                   |
| Total        | 2.4                                                  | 4.3                                                  | 1.8                                                                                                 | 1.9                                                                                   |

El riesgo relativo para pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en estudios clínicos en pacientes con epilepsia que en estudios clínicos en pacientes con condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para indicaciones para epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir XCOPRI o cualquier otro FAC debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben FACs son por sí mismas asociadas con morbilidad y mortalidad y un aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Debido a que los pensamientos y comportamientos suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionado por la enfermedad por la cual está siendo tratado.

## **Reacciones Adversas Neurológicas**

### Somnolencia y Fatiga

XCOPRI causa aumentos dosis-dependiente en somnolencia y reacciones adversas relacionadas con fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnia, sedación y letargia) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 36% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 57% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 19% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con somnolencia y fatiga fueron serias en 0.4% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Mareos y Alteración de la Marcha y Coordinación

XCOPRI causa reacciones adversas dosis-dependientes relacionadas con mareos y alteración de la marcha y coordinación (mareos, vértigo, trastornos del equilibrio, ataxia, nistagmus, alteración de la marcha y coordinación anormal) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 21% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 31% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 52% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 18% de los pacientes que recibieron placebo. Mareos y alteración en la marcha y reacciones adversas de coordinación fueron serias en 2% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a discontinuación en 5% de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con 1% de los pacientes que recibieron placebo.

### Disfunción cognitiva

XCOPRI causa reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con disfunción cognitiva (es decir, disfunción de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retardo psicomotor) [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 6% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 200 mg/día y 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con disfunción cognitiva fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con disfunción cognitiva llevaron a discontinuación en 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 visión disminuida [ver *Reacciones Adversas*]. En el Estudio 1 y en el Estudio 2, 9% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 100 mg/día, 9% de los pacientes randomizados para

recibir XCOPRI 200 mg/día y 18% de los pacientes randomizados para recibir XCOPRI 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con cambio visual fue serio en pacientes tratados con XCOPRI o en pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a discontinuación en 0.5% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

#### Mejoría del Riesgo

Los prescriptores deben aconsejar a sus pacientes sobre el involucramiento en actividades peligrosas que requieran alerta mental, tales como operar motor de vehículos o maquinaria peligrosa, hasta que el efecto de XCOPRI sea conocido. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente por signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), tales como somnolencia y sedación, cuando XCOPRI se usa con otros fármacos con propiedades sedativas debido al potencial de efectos aditivos.

#### **Discontinuación de Fármacos Anticrisis epilépticas**

Como con la mayoría de los fármacos anticrisis epilépticas (FACs), XCOPRI generalmente debe ser retirado gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de crisis y status epiléptico [ver *Dosis y Administración y Estudios Clínicos*]. Pero si el retiro se necesita debido a un evento adverso serio, la discontinuación rápida se puede considerar.

### **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en más detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Acortamiento QT [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Comportamiento e Ideación Suicida [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Reacciones Adversas Neurológicas [ver *Advertencias y Precauciones*]
- Retiro de Fármacos Anticrisis epilépticas [ver *Advertencias y Precauciones*]

#### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente y por variadas duraciones, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con crisis epilépticas de inicio parcial, XCOPRI se administró como terapia adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 se trataron por al menos 6 meses, 710 por al menos 12 meses, 349 por al menos 24 meses y 320 por 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 placebo-controlados en pacientes con crisis epilépticas 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 de tratamiento en estos estudios fue 18 semanas. De los pacientes en aquellos estudios, aproximadamente 49% eran hombres, 76% eran caucásicos y la media de edad fue 39 años.

En el Estudio 1 y Estudio 2, eventos adversos ocurrieron en 77% de los pacientes tratados con XCOPRI y 68% tratados con placebo. La Tabla 4 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en sujetos con crisis epilépticas de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para los cuales la incidencia fue mayor que placebo durante los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos 10% y mayor que placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y cefalea.

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 11%, 9% y 21% para pacientes randomizados para recibir XCOPRI en dosis de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, comparado con 4% en pacientes randomizados para recibir placebo. Las reacciones adversas que más comúnmente (1% o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y mayor que placebo) llevaron a discontinuación, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopia, nistagmus y vértigo.

**Tabla 3: Reacciones Adversas en Estudios de Terapia Adyuvante Placebo-Controlados Agrupados en Pacientes con Crisis Epilépticas de Inicio Parcial en el Brazo de Tratamiento con XCOPRI con Frecuencia Mayor a 1% Sobre Placebo**

| Reacción Adversa                       | XCOPRI               |                      |                      | Placebo |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
|                                        | 100 mg<br>n=108<br>% | 200 mg<br>n=223<br>% | 400 mg<br>n=111<br>% |         |
| <b>Trastornos Cardíacos</b>            |                      |                      |                      |         |
| Palpitaciones                          | 0                    | 0                    | 2                    | 0       |
| <b>Trastornos del Oído y Laberinto</b> |                      |                      |                      |         |
| Vértigo                                | 1                    | 1                    | 6                    | 1       |
| <b>Trastornos Oculares</b>             |                      |                      |                      |         |
| Diplopia                               | 6                    | 7                    | 15                   | 2       |
| Visión borrosa                         | 2                    | 2                    | 4                    | 0       |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>   |                      |                      |                      |         |
| Náuseas                                | 6                    | 6                    | 9                    | 3       |
| Constipación                           | 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  |
| <b>Infecciones e Infestaciones</b>                               |    |    |    |    |
| Nasofaringitis                                                   | 2  | 4  | 5  | 3  |
| Faringitis                                                       | 1  | 2  | 0  | 0  |
| Infección del Tracto Urinario                                    | 2  | 5  | 0  | 2  |
| <b>Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos</b> |    |    |    |    |
| Lesión en la cabeza                                              | 1  | 0  | 2  | 0  |
| <b>Investigaciones</b>                                           |    |    |    |    |
| Aumento de Alanina Aminotransferasa*                             | 1  | 1  | 4  | 0  |
| Aumento de Aspartato Aminotransferasa                            | 1  | 1  | 3  | 0  |
| Disminución de peso                                              | 2  | 0  | 1  | 0  |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</b>                    |    |    |    |    |
| Disminución del apetito                                          | 3  | 1  | 5  | 1  |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>     |    |    |    |    |
| Dolor Lumbar                                                     | 4  | 2  | 5  | 3  |
| Dolor de Pecho Musculoesquelético                                | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                           |    |    |    |    |
| Somnolencia                                                      | 19 | 22 | 37 | 11 |
| Mareos                                                           | 18 | 22 | 33 | 15 |
| Fatiga                                                           | 12 | 14 | 24 | 7  |
| Cefalea                                                          | 10 | 12 | 10 | 9  |
| Trastornos del equilibrio                                        | 3  | 5  | 9  | 1  |
| Alteración de la marcha                                          | 1  | 3  | 8  | 1  |
| Disartria                                                        | 2  | 1  | 7  | 0  |
| Nistagmus                                                        | 3  | 7  | 6  | 0  |
| Ataxia                                                           | 2  | 3  | 6  | 2  |
| Afasia                                                           | 2  | 1  | 4  | 0  |
| Astenia                                                          | 0  | 1  | 3  | 1  |
| Disgeusia                                                        | 2  | 0  | 2  | 0  |
| Disminución de la memoria                                        | 2  | 1  | 2  | 0  |
| Migraña                                                          | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Sedación                                                         | 1  | 1  | 2  | 0  |
| Tremor                                                           | 0  | 3  | 1  | 1  |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>                                  |    |    |    |    |
| Estado Confusional                                               | 2  | 2  | 3  | 0  |
| Humor Eufórico                                                   | 0  | 0  | 2  | 0  |
| Irritabilidad                                                    | 1  | 0  | 2  | 0  |
| Ideación suicida                                                 | 2  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                            |    |    |    |    |
| Polaquiuria                                                      | 0  | 1  | 0  | 0  |
| <b>Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas</b>               |    |    |    |    |
| Dismenorrea                                                      | 1  | 2  | 1  | 0  |

| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b> |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| Ataque de hipo                                              | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Disnea                                                      | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <b>Trastornos de la Piel y Tejido Conectivo</b>             |   |   |   |   |
| Prurito                                                     | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Rash Papular                                                | 2 | 0 | 0 | 0 |

\* Reportados como una reacción adversa; ver Anormalidades de Laboratorio para cambios en ALT desde valores recolectados en laboratorio

### Anormalidades de Laboratorio

#### *Transaminasas hepáticas*

En el Estudio 2, hubo una elevación post-estado basal de alanina aminotransferasa (ALT) mayor de 3 veces el límite superior de lo normal {ULN} 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, comparado a ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue 7.6 veces el ULN en pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

#### *Potasio*

En estudios clínicos, hubo una elevación post-estado basal de los valores de potasio mayor que 5 meq/L (sobre el rango de referencia) en pacientes tratados con XCOPRI. En el Estudio 1, hubo 17 (17%) pacientes tratados con XCOPRI 200 mg comparado con 8 (7%) pacientes que tomaron placebo con valores normales de potasio en el estado basal que tuvieron al menos un valor de potasio máximo post-estado basal mayor que 5 meq/L. En el Estudio 2, hubo una distribución dosis relacionada donde al menos un valor de potasio post-estado basal fue mayor que 5 meq/L, ocurriendo en 8.3%, 9.1% y 10.8% de los pacientes tratados con XCOPRI 100 mg, 200 mg y 400 mg, respectivamente, comparado con 5.6% de los pacientes que tomaron placebo. Dos pacientes tuvieron un valor de potasio máximo de 5.9 meq/L.

### Otras Reacciones Adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del estudio clínico de 2.9 casos de apendicitis /1000 pacientes-año de exposición que es en exceso de lo esperado en los antecedentes de tasa en la población general.

### Reacciones Adversas Basadas en Género

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

### **Experiencia Post-comercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post-aprobación de XCOPRI.

Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia confiablemente o establecer una relación causal a la exposición del fármaco.

Trastornos psiquiátricos: Psicosis (alucinaciones, delusiones/paranoia), hostilidad, agresión.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática.

## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### Efecto de XCOPRI sobre otros Fármacos

La tabla 4 resume el efecto de XCOPRI sobre otros medicamentos [ver *Farmacología Clínica*].

**Tabla 4: Interacciones Farmacocinéticas de Medicamentos**

| Tipo de Medicamento o sustrato                   | Efecto de XCOPRI sobre el Medicamento o Substrato | Recomendación Clínica                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamentos Anticrisis epilépticas              |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lamotrigina                                      | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial de eficacia reducida de estos medicamentos, aumentar la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usa concomitantemente con XCOPRI.                                                     |
| Carbamazepina                                    | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fenitoína                                        | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuir gradualmente la dosis de fenitoína en hasta 50% mientras XCOPRI está siendo titulado.                                                                    |
| Fenobarbital                                     | ↑ concentraciones plasmáticas                     | Debido a un potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según lo clínicamente apropiado, cuando se utiliza concomitantemente con XCOPRI. |
| Desmetilclobazam, metabolito activo del clobazam | ↑ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |
| Substratos de CYP2B6                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     | Debido al potencial de reducción de eficacia de estos medicamentos, aumentar la dosis de sustratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se utilizan concomitantemente con XCOPRI.                                             |
| Substratos de CYP3A4                             | ↓ concentraciones plasmáticas                     |                                                                                                                                                                                                                                          |

|                        |                               |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anticonceptivos orales | ↓ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial de reducción de eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras estén usando XCOPRI.                                                |
| Substratos de CYP2C19  | ↑ concentraciones plasmáticas | Debido al potencial aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se sugiere considerar una reducción en la dosificación de substratos del CYP2C19, según clínicamente apropiado, cuando son usados concomitantemente con XCOPRI. |

### Medicamentos que acortan el Intervalo QT

XCOPRI puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe usar con precaución cuando se administra XCOPRI y otros medicamentos que acortan el intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

### Depresores de SNC y Alcohol

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

## 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Registro de Exposición en el Embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a fármacos anticrisis epilépticas (FACs), como XCOPRI, durante el embarazo.

#### Resumen de Riesgo

No existen datos adecuados sobre el riesgo del desarrollo asociado con el uso de XCOPRI en mujeres embarazadas.

En estudios en animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y lactancia produjo efectos adversos sobre el desarrollo (aumento de mortalidad embriofetal, disminución del peso fetal y cuerpo de las crías, alteración del comportamiento neuroconductual y reproductivo en las crías) en exposiciones al medicamento clínicamente relevantes [ver Datos].

En la población general de EEUU, el riesgo de fondo estimado de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente. El riesgo de fondo de defectos mayores al nacer y abortos espontáneos para la población indicada se desconoce.

#### 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 produjo aumento de la mortalidad embriofetal, reducción del peso de los cuerpos fetales y osificación incompleta del esqueleto fetal con la dosis más alta testada, la cual se asoció con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento en las malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, el potencial teratogénico no pudo ser evaluado completamente debido a la alta tasa de muertes embriofetales, que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis de no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (30 mg/kg/día) fue menor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (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 resultó en aumento de la mortalidad embriofetal con la dosis más alta testada, que se asoció con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis de no-efecto (12 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal fue menor que en humanos a la MRHD.

Cuando cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) se administró oralmente a ratones hembras durante el embarazo y lactancia, se observó alteración neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria, y aumento de la respuesta en la auditoría de sobresalto) en las crías en todas las dosis y disminución de la ganancia de peso corporal predestete y efectos adversos sobre la función reproductiva (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) se observaron en las crías en la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis más baja efectiva (11 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo pre- y postnatal fue menor que en humanos a la MRHD.

#### **Lactancia**

#### Resumen de Riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado, o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Cenobamato estaba presente en la leche de ratas en concentraciones similares a aquellas en plasma materno.

Los beneficios en el desarrollo y salud de la lactancia se deben considerar junto con la necesidad clínica de la madre para XCOPRI y cualquier efecto adverso potencial de XCOPRI sobre el lactante amamantado o desde la condición materna subyacente.

## **Potencial Reproductivo en Mujeres y Hombres**

### Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que concomitantemente usan anticonceptivos orales deben usar un método de control no-hormonal adicional o alternativo [ver *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*].

### **Uso Pediátrico**

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

### Datos de Toxicidad Juvenil Animal

Cenobamato se administró oralmente a ratas juveniles desde el día postnatal (PND) 7 a 70. Para mantener exposiciones plasmáticas al fármaco consistentes, las dosis se incrementaron durante el período de dosificación, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retardo en la maduración sexual, alteración neurológica (disminución en la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficits de aprendizaje y memoria), disminución del contero de espermios, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. La recuperación de estos efectos se observó después de la discontinuación de la dosis. En general, una dosis no-efecto para efectos adversos sobre el desarrollo postnatal no se identificó. A la dosis más baja testada, las exposiciones plasmáticas de cenobamato (AUC) fueron menores que aquellas en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg.

### **Uso Geriátrico**

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron números suficientes de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI en población de adultos mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, generalmente iniciar en el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal, o cardíaca y de enfermedad concomitante o terapia con otros fármacos [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Renal**

XCOPRI se debe usar con precaución y se puede considerar reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menor de 90 mL/min) y severa (CLcr menor que 30

mL/min). Uso en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis no se recomienda [ver *Farmacología Clínica*].

### **Insuficiencia Hepática**

XCOPRI se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es 200 mg una vez al día y se puede considerar reducción adicional de dosis [ver *Dosis y Administración y Farmacología Clínica*]. El uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática (10-15 puntos en la evaluación Child-Pugh; Clase C) no se recomienda.

## **9. ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO**

### **Sustancia Controlada**

XCOPRI contiene cenobamato, una sustancia controlada Grupo V.

### **Abuso**

Abuso es el uso intencional, no-terapéutico de un fármaco, incluso una vez, por sus efectos deseables psicológicos o fisiológicos. En un estudio de abuso potencial en humanos realizado en abusadores recreacionales de sedantes (n=39), una dosis única de XCOPRI (200 mg y 400 mg) se comparó con placebo. XCOPRI en una dosis única de 400 mg produjo respuestas en mediciones subjetivas positivas como "Gusto Por las Drogas", "Gusto Por las Drogas en General," "Tomo la Droga nuevamente" y "Buenos Efectos de la Droga" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas mediciones para placebo. En este estudio, ocurrió humor eufórico con una mayor extensión con XCOPRI (400 mg) (8%) que con placebo (0%). Estudios fase 1 de múltiples dosis ascendentes en sujetos sanos mostró tasas de euforia y de sentirse ebrio de cerca de 3% y trastornos en atención de cerca de 5% en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estaban ausentes en el grupo placebo. En estudios fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, humor eufórico, estado confusional y sedación ocurrió en tasas bajas en sujetos que recibieron XCOPRI (0.5-2.5%).

### **Dependencia**

Dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, manifestado por signos y síntomas de privación después de discontinuación abrupta o reducción significativa de dosis de un fármaco. Estudios clínicos en sujetos sanos indican que XCOPRI puede causar dependencia física y llevar a un síndrome de privación caracterizado por insomnio, disminución del apetito, humor depresivo, tremor y amnesia. XCOPRI se debe discontinuar gradualmente [ver *Advertencias y Precauciones*].

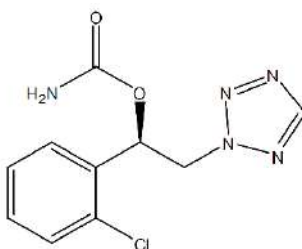
## 10. SOBREDOSIS

Existe experiencia clínica limitada con sobredosis de XCOPRI en humanos.

No existe un antídoto específico para sobredosis con XCOPRI. En el evento de sobredosis, se debe aplicar la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Se debe asegurar una vía aérea adecuada, oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear frecuencia cardíaca y ritmo y signos vitales. Se debe contactar un centro certificado en control de envenenamiento para información actualizada sobre el manejo de sobredosis con XCOPRI. No existen datos sobre remoción de XCOPRI usando diálisis.

## 11. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

XCOPRI (cenobamato) es un alquil-carbamato perteneciente a la subclase de los mono carbamatos; su nombre químico es [(1*R*)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etilo] carbamato. Su fórmula molecular es  $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$  y su peso molecular es 267.67g/mol. La estructura química es:



Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Cenobamato es un polvo cristalino blanco a blanquecino. Es levemente soluble en soluciones acuosas (agua 1.7 mg/mL) y tiene mayor solubilidad en solventes orgánicos como etanol (209.4 mg/mL).

Los comprimidos de XCOPRI son para administración oral.

## 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis de inicio parcial es desconocido. Se ha demostrado que cenobamato reduce el disparo neuronal repetitivo al inhibir las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Es también un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA<sub>A</sub>).



## **Farmacodinamia**

### Interacciones con Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas sobre atención objetiva, rendimiento psicomotor y tests de memoria, además de otros tests subjetivos de SNC, después del uso concomitante de XCOPRI y etanol (preparación de 40% de etanol 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 QT placebo-controlado en voluntarios sanos, con XCOPRI se ha observado acortamiento del intervalo QTcF dosis dependiente [ver *Advertencias y Precauciones*]. La media  $\Delta\Delta\text{QTc}$  es -11[-13,-8] mseg para 200 mg una vez al día y -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 de QT mayor que 20 mseg comparado con placebo (6-17%). Reducciones del intervalo QTc bajo 300 mseg no se observaron.

## **Farmacocinética**

El AUC de XCOPRI (cenobamato) aumenta en un modo mayor que dosis-proporcional después de dosis orales únicas desde 5 a 750 mg (0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La  $C_{\text{max}}$  de cenobamato aumenta en un modo dosis-proporcional. Las concentraciones plasmáticas estado-estable se alcanzaron después de aproximadamente dos semanas de una dosificación de una vez al día.

La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis epilépticas de inicio parcial, excepto en exposición a múltiples dosis donde  $C_{\text{máx}}$  y AUC plasmático disminuyó en 27-28% con la co-administración de fenitoína.

### Absorción

Al menos 88% de XCOPRI se absorbe después de administración oral, con una mediana de  $T_{\text{máx}}$  que varía desde 1 a 4 horas.

El  $C_{\text{max}}$  y AUC plasmático para comprimidos de XCOPRI molidos y mezclados en agua, administrados ya sea oralmente o a través de sonda nasogástrica, fueron similares a los de comprimidos enteros. La mediana de  $T_{\text{máx}}$  para comprimidos molidos es de 0.5 horas.

### *Efecto de los alimentos*

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato después de la administración de un alimento alto en grasas (800-1000 calorías con 50% de grasas).

### Distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d/F$ ) de cenobamato después de la administración oral de XCOPRI es aproximadamente 40-50 L. La unión a proteínas plasmáticas de cenobamato es 60% e

independiente de la concentración in vitro. Cenobamato principalmente se une a la proteína albúmina humana.

#### Eliminación

La vida media terminal aparente de cenobamato es 50-60 horas y el clearance oral aparente es aproximadamente 0.45-0.63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

#### *Metabolismo*

Cenobamato se metaboliza extensamente. Las principales vías metabólicas son glucuronización vía UGT2B7 y en una menor extensión por UGT2B4, y por oxidación vía CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y en una menor extensión por CYP2C19 y CYP3A4/5.

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, cenobamato sin cambios representa más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. Cenobamato sin cambios representa el 6.8% de la dosis que fue principalmente excretada en la orina (6.4%).

#### *Excreción*

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, una media de 93.0% del total de la dosis radiactiva se recuperó en orina (87.8%) y en heces (5.2%). Más del 50% de la radiactividad se excretó dentro de 72 horas de la dosificación.

#### Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato por edad basados en datos de sujetos de 18 años a 77 años de edad, sexo, o raza/etnicidad basados en datos de sujetos categorizados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanicos u otros.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.4 veces a 1.5 veces mayor en sujetos con leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) después de una dosis única oral de 200 mg de XCOPRI comparado a controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr menor a 30 mL/min), el AUC plasmático de cenobamato no cambió significativamente comparado con controles sanos después de una dosis oral de 100 mg de XCOPRI [ver *Uso en Poblaciones Específicas*]. El efecto de hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato no se ha estudiado.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El AUC plasmático de cenobamato fue 1.9 veces, 2.3 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos, Child-Pugh Clase A), moderada (7-9 puntos, Child-Pugh Clase B) y severa (10-15 puntos, Child-Pugh Clase C), 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 severa comparado con controles sanos pareados [ver *Dosis y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

## Estudios de Interacción de Fármacos

### *Estudios Clínicos*

#### Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en farmacocinética para ya sea cenobamato o alcohol cuando se administraron concomitantemente.

#### Fármacos Anticrisis (FACs)

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenitoína en 70% y 84%, respectivamente, y la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de fenobarbital en 34% y 37%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de carbamazepina cada una en 23% [ver *Interacciones Medicamentosas*].

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

Basado en análisis farmacocinéticos de población, durante tratamiento dentro del rango de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en 21-52% [ver *Interacciones Medicamentosas*]; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en 4-13%, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En sujetos tratados con XCOPRI en el Estudio 1 y en el Estudio 2, no hubo relación clara entre eficacia y uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, los datos de eficacia del Estudio 1 y del Estudio 2 no apoyan la existencia de una interacción clínicamente relevante cometida por XCOPRI contra oxcarbazepina.

#### Substratos CYP

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC total de bupropion (substrato de CYP2B6) en 23% y 39%, respectivamente, y disminuyeron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de midazolam (substrato de CYP3A) en 61% y 72%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de omeprazol (substrato de CYP2C19) en 83% y 107%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de warfarina (substrato de CYP2C9) cuando se usó concomitantemente con cenobamato.

#### Efectos de los FACs concomitantes en la PK de cenobamato

La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato ( $C_{\text{máx}}$ , AUC) disminuyó con la co-administración de fenitoína en 27-28%. Sin embargo, dosis repetidas de valproato, fenobarbital y

carbamazepina no tuvieron ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

#### *Estudios In Vitro*

##### Enzimas CYP

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

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

##### Sistemas transportadores

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

### **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de Fertilidad**

##### Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15, o 35 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 por hasta 26 semanas resultaron en un aumento en tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8, o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembras por hasta 87 o 90 semanas, respectivamente, no resultaron en un aumento de tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

##### Mutagénesis

Cenobamato fue negativo para genotoxicidad in vitro (Ames, linfoma de ratón) y en ensayos in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata).

##### Alteración de Fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22, o 44 mg/kg/día) a ratas macho y hembras previo a y durante el apareamiento y continuo en hembras al Día de Gestación 6 no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, rendimiento reproductivo general, o desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta testada en ratas fue menor que aquella en humanos a la MRHD.

### **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de crisis de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorios, doble ciegos y placebo-controlados en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes reclutados en los estudios tenían crisis de inicio parcial con o sin

generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con 1 a 3 fármacos anticrisis (FACs) concomitantes. Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes debían tener al menos 3 o 4 crisis de inicio parcial por 28 días, en promedio, sin período libre de crisis mayor a 3 a 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una media de duración de epilepsia de aproximadamente 24 años y una mediana de frecuencia basal de 8.5 crisis por 28 días. Más de 80% de los pacientes estaban tomando 2 o más FACs concomitantes.

El Estudio 1 (NCT01397968) comparó XCOPRI 200 mg/día con placebo. El Estudio 2 (NCT01866111) comparó dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con placebo. Ambos estudios tuvieron un período basal de 8 semanas para establecer una frecuencia basal de crisis, después los pacientes fueron randomizados a un brazo de tratamiento. Los pacientes entraron a un período de tratamiento que consistió en una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase de mantenimiento subsiguiente (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes se iniciaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis de inicio más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada dos semanas, hasta que la dosis diaria objetivo final de 200 mg/día fue alcanzada. En el Estudio 2, los pacientes iniciaron una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta de la recomendada actualmente) y posteriormente aumentaron 50 mg/día cada semana (una titulación más rápida de la recomendada actualmente) hasta que se alcanzó 100 mg/día o 200 mg/día y entonces se aumentó en 100 mg/día cada semana en los pacientes randomizados a 400 mg/día [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, POSOLOGÍA Y MODO DE USAR y REACCIONES ADVERSAS].

El objetivo de eficacia primario en el Estudio 1 y en el Estudio 2 fue el porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento. La Tabla 1 resume los resultados de los principales objetivos primarios para Xcopri en cada estudio.

**Tabla 5** Porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días en el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

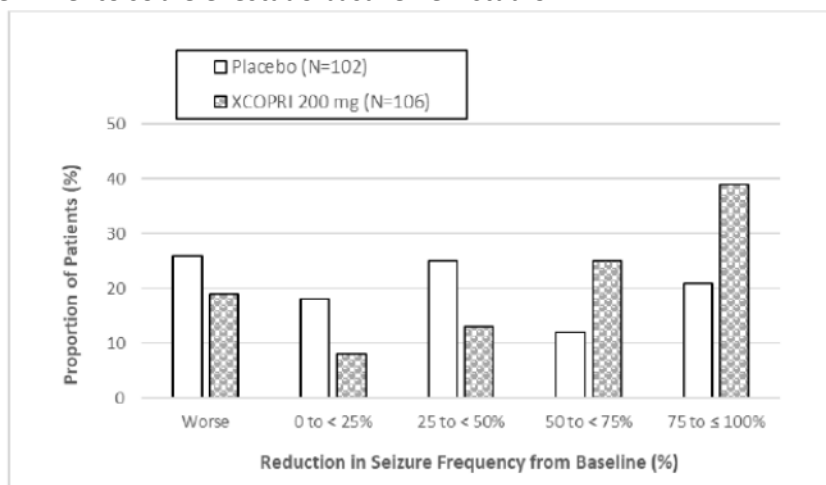
|                   | N   | Mediana de porcentaje de cambio desde el estado basal en la frecuencia de crisis por 28 días (%) <sup>*</sup> | Valor p (comparado con placebo) |
|-------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Estudio 1</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| Placebo           | 108 | -21.5                                                                                                         | --                              |
| XCOPRI 200 mg/día | 113 | -55.6                                                                                                         | < 0.0001**                      |
| <b>Estudio 2</b>  |     |                                                                                                               |                                 |
| 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 de porcentaje negativo desde el estado basal en la frecuencia de crisis indica reducción en la frecuencia de crisis desde el estado basal.

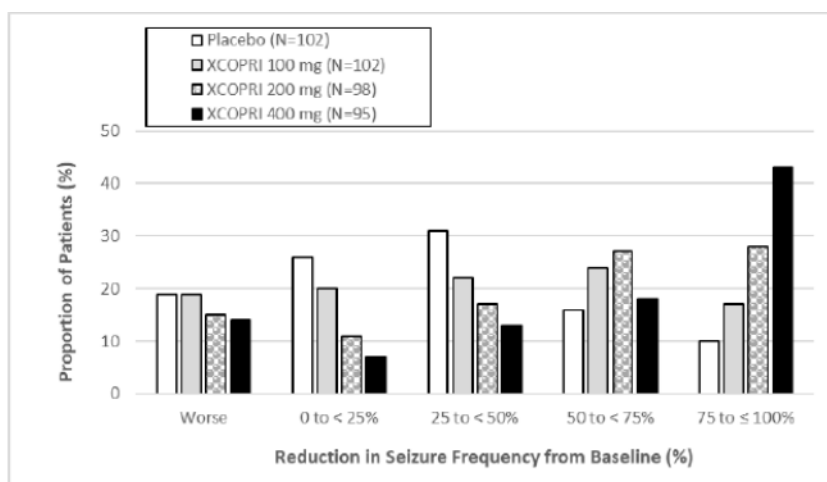
\*\* Estadísticamente significativo en comparación con placebo.

La figura 1 y la figura 2 muestran la proporción de pacientes con reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1 y Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis aumentó se muestran en la columna más a izquierda como "peor". Los pacientes en quienes la frecuencia de crisis disminuyó se muestran en las restantes cuatro categorías.

**Figura 1: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 1**



**Figura 2: Proporción de pacientes que exhiben reducciones de diferente porcentaje durante la fase de mantenimiento sobre el estado basal en el Estudio 2**



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

### **Efectos en la habilidad de conducir u operar máquinas**

No fueron estudiados los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas. Debido a posibles sensibilidades individuales diferentes, algunos pacientes podrán presentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. De manera que, se recomienda precaución en los pacientes que ejecutan tareas especializadas, por ejemplo, conducción de vehículos o utilización de máquinas.

**Asesore a su paciente a no conducir vehículos u operar máquinas (especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis), ya que su habilidad y capacidad de reacción pueden estar perjudicadas.**

### **PRESENTACIONES**

**Atención: Contiene lactosa.**

12,5 mg:

Atención: contiene 37,68 mg de lactosa/comprimido.

50 mg:

Atención: contiene 150,75 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene el colorante óxido de hierro amarillo que puede, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

100 mg:

Atención: contiene 103,25 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y azul de indigotina 132 laca de aluminio que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

200 mg:

Atención: contiene 206,50 mg de lactosa/comprimido recubierto.

Atención: Contiene los colorantes óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo que pueden, eventualmente, causar reacciones alérgicas.

**Almacenamiento y Manejo**

Conservar a no más de 30°C.