

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO****XCOPRI 12,5 mg Comprimido**

Cenobamato 12,5 mg

XCOPRI 50 mg Tableta Recubierta

Cenobamato 50 mg

XCOPRI 100 mg Tableta Recubierta

Cenobamato 100 mg

XCOPRI 200 mg Tableta Recubierta

Cenobamato 200 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**XCOPRI 12,5 mg Comprimido**

Cada comprimido contiene:

Cenobamato 12,5 mg

Excipientes c.s.

XCOPRI 50 mg Tableta Recubierta

Cada Tableta Recubierta contiene:

Cenobamato 50 mg

Excipientes c.s.

XCOPRI 100 mg Tableta Recubierta

Cada Tableta Recubierta contiene:

Cenobamato 100 mg

Excipientes c.s.

XCOPRI 200 mg Tableta Recubierta

Cada Tableta Recubierta contiene:

Cenobamato 200 mg

Excipientes c.s.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA**XCOPRI 12,5 mg:**

Comprimido

XCOPRI 50mg; XCOPRI 100 mg; XCOPRI 200 mg:

Tableta Recubierta

4. DATOS CLINICOS**4.1. Indicaciones Terapéuticas**

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

4.2. Dosis y Vía de Administración

Posología

Evaluaciones previas al inicio de XCOPRI

Pruebas de función hepática

Antes de iniciar XCOPRI, se deben obtener las transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina total, si no están disponibles recientemente (es decir, en los últimos 3 meses), para establecer la función hepática basal [Ver Advertencias y precauciones]. En pacientes con insuficiencia hepática basal, se recomiendan modificaciones de la dosis [Ver Posología y administración].

Dosis Recomendada

Monoterapia y terapia complementaria

XCOPRI se administra por vía oral una vez al día. La dosis recomendada y el ajuste de dosis, que no deben excederse debido a la posibilidad de reacciones adversas graves [Ver Advertencias y Precauciones], se incluyen en la Tabla 1.

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

Dosis inicial	
Semana 1 y 2	12,5 mg una vez al día
Régimen de ajuste de dosis	
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 es necesario, según la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentar por encima de 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas, hasta un máximo de 400 mg.	400 mg una vez al día

Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

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

Instrucciones de administración

XCOPRI puede administrarse entero o los comprimidos pueden triturarse. El comprimido triturado puede mezclarse con agua y administrarse por vía oral como suspensión o a través de una sonda nasogástrica, según se describe a continuación.

Administración de comprimidos triturados por vía oral como suspensión

1. Triturar el número adecuado de comprimidos para alcanzar la dosis prescrita.
2. En un vaso, combinar el(los) comprimido(s) triturado(s) con 25 mL de agua.
3. Agitar suavemente para suspender el(los) comprimido(s).
4. Beber la suspensión de inmediato. No almacenar la mezcla comprimido-agua para uso posterior.
5. Para asegurar que no quede residuo del comprimido en el recipiente, enjuagar el recipiente con 25 mL de agua y beber.
6. Confirmar visualmente que no queden partículas en el recipiente. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

Administración de comprimidos triturados a través de una sonda nasogástrica (NG)

1. Triturar el número adecuado de comprimidos para alcanzar la dosis prescrita.
2. En un recipiente apropiado, combinar el(los) comprimido(s) triturado(s) con 25 mL de agua.
3. Agitar suavemente para suspender el(los) comprimido(s).
4. Asegurando que no queden partículas en el recipiente, instilar la suspensión con una jeringa en la sonda NG.
5. Llenar nuevamente la jeringa de punta cónica con 10 mL de agua, agitar suavemente y administrar.
6. Confirmar visualmente que no queden partículas en la jeringa. Si quedan partículas, repetir el paso 5.

Interrupción de XCOPRI

Si interrumpe el tratamiento con XCOPRI, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos 2 semanas, a menos que por motivos de seguridad sea necesario un retiro abrupto [ver Advertencias y Precauciones].

Forma de administración

Vía oral.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.3. Contraindicaciones

XCOPRI está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al cenobamato o a cualquiera de los excipientes de XCOPRI [Ver Advertencias y Precauciones y Descripción]
- Síndrome de QT corto familiar [ver Advertencias y Precauciones]

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo

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

Se ha reportado una reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman XCOPRI. Se han producido casos de DRESS, incluida una muerte, cuando se ajustó rápidamente la dosis de XCOPRI (ajuste de dosis semanal o más rápida). No se reportaron casos de DRESS en un estudio de seguridad abierto de 1339 pacientes con convulsiones de inicio parcial cuando se inició XCOPRI con 12,5 mg una vez al día y se ajustó la dosis cada dos semanas. Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se prevenga con un ajuste de dosis más lento; sin embargo, XCOPRI debe iniciar con 12,5 mg una vez al día y ajustar la dosis cada dos semanas [ver dosis y administración]. Habitualmente DRESS se presenta, aunque no exclusivamente, con fiebre, sarpullido, linfadenopatía y/o hinchazón facial, conjuntamente con la afectación de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, que a veces se asemejan a una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Este trastorno es variable en su expresión y pueden estar afectados otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Es importante señalar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si se presentan dichos signos o síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato. Se debe suspender el tratamiento con XCOPRI de inmediato y no reiniciarlo si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas [ver Contraindicaciones]

Acortamiento del intervalo QT

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

Conducta e ideas suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido el XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos debido a cualquier indicación. Se debe monitorear a los pacientes tratados con algún FAE debido a cualquier indicación para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y adyuvante) de 11 FAE diferentes demostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC del 95 %: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideas o comportamiento suicida entre 27 863 pacientes tratados con FAE fue del 0,43 %, en comparación con el 0,24 % entre 16 029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un

aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. En los ensayos hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

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

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

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

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

Indicación	Pacientes tratados con placebo que presentaron eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes tratados con fármacos que presentaron eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes tratados con fármacos/ incidencia en pacientes con placebo	Diferencias de riesgo: pacientes con eventos adicionales tratados con fármacos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con afecciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere tomar XCOPRI o cualquier otro fármaco antiepiléptico debe sopesar este riesgo con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAE están asociadas con morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

- Daño Hepático

Se ha informado daño hepático clínicamente significativo en pacientes tratados con XCOPRI en el contexto poscomercialización. Se han notificado signos de daño hepático, incluidas elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas séricas con aumento de la bilirrubina total, tras la administración. Se ha informado insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante en el contexto poscomercialización. En los ensayos clínicos se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas séricas en pacientes que recibieron XCOPRI [ver Reacciones adversas].

Antes de iniciar XCOPRI, obtener las transaminasas séricas (ALT y AST) y la bilirrubina total, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 3 meses), para establecer la función hepática basal. Monitorizar los signos y síntomas de cualquier daño hepático durante el tratamiento [ver Posología y administración], y obtener ALT, AST y bilirrubina total de manera inmediata en pacientes que desarrollen signos o síntomas clínicos sugestivos de disfunción hepática (por ejemplo, náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia, ictericia, orina oscura). Interrumpir o suspender el tratamiento con XCOPRI en pacientes que desarrollen daño hepático sin una etiología alternativa.

La elevación de las transaminasas hepáticas séricas a más de tres veces el rango de referencia, junto con un aumento de la bilirrubina total a más del doble del rango de referencia, es un predictor importante de daño hepático grave. La identificación temprana de elevaciones de transaminasas hepáticas séricas y bilirrubina total, así como la interrupción o suspensión de XCOPRI, puede disminuir el riesgo de un desenlace grave.

Reacciones adversas neurológicas

Somnolencia y fatiga

XCOPRI provoca aumentos dependientes de la dosis en las reacciones adversas relacionadas con la somnolencia y la fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnia, sedación y letargo) [ver Reacciones Adversas]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 100 mg/día, el 36 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 200 mg/día y el 57 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 400 mg/día reportaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 19 % de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la somnolencia y la fatiga fueron graves en el 0,4 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Mareos y alteraciones de la marcha y la coordinación

XCOPRI provoca reacciones adversas dependientes de la dosis relacionada con mareos y alteraciones de la marcha y la coordinación (mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, nistagmo, alteración de la marcha y coordinación anormal) [ver Reacciones Adversas]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 21 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 100 mg/día, el 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 200 mg/día y el 52 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 400 mg/día reportaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 18 % de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas de mareos y alteraciones en la marcha y la coordinación fueron graves en el 2 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con ningún paciente que recibió placebo, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en el 5 % de los pacientes tratados con XCOPRI en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Disfunción cognitiva

XCOPRI provoca reacciones adversas relacionadas con eventos asociados con la disfunción cognitiva (es decir, deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado de confusión, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retraso psicomotor) [ver Reacciones Adversas]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 100 mg/día, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 200 mg/día y el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 400 mg/día reportaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron eventos graves relacionados con la disfunción cognitiva en los pacientes tratados con XCOPRI ni en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva llevaron a la interrupción del tratamiento del 0,4 % de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Alteraciones visuales

XCOPRI provoca reacciones adversas relacionadas con cambios visuales, que incluyen diplopía, visión borrosa y deterioro de la visión [ver Reacciones Adversas]. En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 100 mg/día, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 200 mg/día y el 18 % de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI a 400 mg/día reportaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2 % de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron eventos graves relacionados con cambios visuales en los pacientes tratados con XCOPRI ni en los pacientes que recibieron placebo. Los cambios visuales llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0,5 % de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Reducción de riesgos

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

Retiro de fármacos antiepilépticos

Por lo general, al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, XCOPRI debe retirarse de forma gradual debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico [ver Dosis y Administración]. Sin embargo, si el retiro es necesario debido a un evento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

Intolerancia a la lactosa

En caso de intolerancia lactosa hay que tomar en consideración que la tableta contiene lactosa. No se puede utilizar en el raro caso hereditario de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactosa o de malabsorción glucosa-galactosa.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de XCOPRI sobre otros medicamentos

La Tabla 5 resume el efecto de XCOPRI sobre otros fármacos [ver Acción farmacológica].

Tabla 5: Interacciones farmacocinéticas entre fármacos

Tipo de fármaco o sustrato	Efecto de XCOPRI sobre el fármaco o sustrato	Recomendación clínica
Fármacos antiepilépticos		
lamotrigina	↓ concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de estos fármacos, aumentar la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se usen concomitantemente con XCOPRI.
carbamazepina	↓ concentraciones plasmáticas	
fenitoína	↑ concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento de 2 veces en los niveles de fenitoína, disminuir gradualmente esta dosis hasta un 50 % a medida que se ajuste la dosis de XCOPRI.
fenobarbital	↑ concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento del riesgo de reacciones adversas de estos fármacos, considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según sea clínicamente adecuado, cuando se use concomitantemente con XCOPRI.
desmetilclobazam, el metabolito activo del clobazam	↑ concentraciones plasmáticas	
Sustratos de CYP2B6	↓ concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de una eficacia reducida de estos fármacos, aumentar la dosis de los sustratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se usen concomitantemente con XCOPRI.
Sustratos del CYP3A	↓ concentraciones plasmáticas	
Anticonceptivos orales	↓ concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de una eficacia reducida de los anticonceptivos orales, las mujeres deben usar un método anticonceptivo no hormonal adicional o alternativo mientras toman XCOPRI.

Sustratos de CYP2C19	↑ concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento del riesgo de reacciones adversas de estos fármacos, considerar una reducción en la dosis de los sustratos de CYP2C19, según sea clínicamente adecuado, cuando se use concomitantemente con XCOPRI.
----------------------	-------------------------------	---

Medicamentos que acortan el intervalo QT

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

Depresores del SNC y el alcohol

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

4.6. Advertencias Especiales

Fertilidad

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos orales de forma concomitante deben usar un método anticonceptivo no hormonal adicional o alternativo [ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1) y *Acción farmacológica*].

Embarazo

Resumen de riesgos

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

En estudios realizados en animales, la administración de cenobamato durante parte de la gestación o durante toda la gestación y la lactancia produjo efectos adversos en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal, disminución del peso corporal del feto y de las crías, deterioro neuroconductual y reproductivo en las crías) con exposiciones al fármaco clínicamente relevantes [ver *Datos*].

En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada.

Datos

Datos sobre animales

La administración oral de cenobamato (0, 10, 30 o 60 mg/kg/día) a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embriofetal, una reducción del peso corporal fetal y una osificación esquelética fetal incompleta en la dosis más alta analizada, lo que se relacionó

con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento en las malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, el potencial teratogénico no pudo evaluarse completamente debido a la alta tasa de muertes embrionofetales, lo que dio lugar a un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo embrionofetal (30 mg/kg/día) fue menor que la de los seres 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 periodo de organogénesis dio lugar a un aumento de la mortalidad embrionofetal en la dosis más alta analizada, que se relacionó con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis sin efecto (12 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embrionofetal fue menor que la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada en humanos.

Cuando se administró cenobamato (0, 11, 22 o 44 mg/kg/día) por vía oral a ratas hembras durante la gestación y la lactancia, se observaron alteraciones neuroconductuales (déficit de aprendizaje y memoria y aumento de la respuesta de sobresalto auditivo) en las crías con todas las dosis, y una disminución del aumento de peso corporal antes del destete y efectos adversos sobre la función reproductora (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) en las crías con la dosis alta. La exposición plasmática materna a la dosis de efecto más baja (11 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo pre y posnatal fue menor que la de los seres humanos a la MRHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de datos en cuanto a la presencia de cenobamato en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre para XCOPRI y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante derivado de XCOPRI o de la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se administró cenobamato por vía oral a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 al 70. Para mantener exposiciones plasmáticas constantes al fármaco, se aumentaron las dosis durante el periodo de dosificación, hasta 120 y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Los efectos adversos incluyeron mortalidad, retraso de la maduración sexual, alteraciones neurológicas (disminución de la fuerza de agarre) y neuroconductuales (déficit de aprendizaje y memoria), disminución del recuento de espermatozoides, disminución del peso cerebral e histopatología ocular. Se observó una recuperación de estos efectos tras la interrupción de la dosificación. En general, no se identificó una dosis sin efectos adversos sobre el desarrollo posnatal. En las dosis más bajas analizadas, las exposiciones plasmáticas al cenobamato (AUC) fueron menores que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de XCOPRI no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar la seguridad y eficacia de XCOPRI en la población de edad avanzada. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, comenzando generalmente en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la

función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

XCOPRI debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5 a 9 puntos en la escala Child-Pugh; clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día y se puede considerar una reducción adicional de la dosis [Ver Dosis y Administración]. No se recomienda el uso de XCOPRI en pacientes con insuficiencia hepática grave (10–15 puntos en la clasificación de Child-Pugh; Clase C).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Informe a los pacientes que XCOPRI provoca somnolencia, fatiga, mareos y alteración de la marcha. Si se observan, es más probable que estas reacciones adversas ocurran al inicio del tratamiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento. Se recomienda a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con XCOPRI para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria y, además, que otros depresores del SNC o el alcohol pueden tener efectos aditivos [ver Advertencias y Precauciones]

4.8. Reacciones Adversas

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

- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica [ver Advertencias y Precauciones]
- Acortamiento del intervalo QT [ver Advertencias y Precauciones]
- Conducta e ideas suicidas [ver Advertencias y Precauciones]
- Reacciones adversas neurológicas [ver Advertencias y Precauciones]
- Retiro de fármacos antiepilépticos [ver Advertencias y Precauciones]

Experiencia en ensayos clínicos

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

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

constituyeron la población de seguridad en el análisis agrupado de estudios controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial (Estudios 1 y 2) [ver *Estudios Clínicos*]. Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 se basan en esta población de seguridad; la duración media del tratamiento en estos estudios fue de 18 semanas. De los pacientes en dichos estudios, aproximadamente el 49% eran varones, el 76% eran caucásicos y la edad media era de 39 años.

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

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

Tabla 4: Reacciones adversas en estudios agrupados de terapia adyuvante controlada con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial con XCOPRI. Frecuencia en cualquier grupo de tratamiento mayor al 1 % con respecto al placebo

Reacción adversa	XCOPRI			Placebo n=216 %
	100mg n = 108 %	200mg n= 223 %	400mg n=111 %	
Trastornos cardíacos				
Palpitaciones	0	0	2	0
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	1	1	6	1
Trastornos oculares				
Diplopía	6	7	15	2
Visión borrosa	2	2	4	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	6	6	9	3
Estreñimiento	2	4	8	0
Diarrea	1	3	5	0
Vómitos	2	4	5	0
Boca seca	1	1	3	0
Dolor abdominal	2	2	1	0
Dispepsia	2	2	0	0
Infecciones y plagas				
Nasofaringitis	2	4	5	3
Faringitis	1	2	0	0
Infección del tracto urinario	2	5	0	2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Lesión en la cabeza	1	0	2	0

Investigaciones				
Aumento de la alanina aminotransferasa *	1	1	4	0
Aspartato aminotransferasa aumentada	1	1	3	0
Peso disminuido	2	0	1	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	3	1	5	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	4	2	5	3
Dolor torácico musculoesquelético	2	1	0	0
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	19	22	37	11
Mareos	18	22	33	15
Fatiga	12	14	24	7
Dolor de cabeza	10	12	10	9
Trastorno del equilibrio	3	5	9	1
Alteración de la marcha	1	3	8	1
Disartria	2	1	7	0
Nistagmo	3	7	6	0
Ataxia	2	3	6	2
Afasia	2	1	4	0
Astenia	0	1	3	1
Disgeusia	2	0	2	0
Deterioro de la memoria	2	1	2	0
Migraña	0	0	2	0
Sedación	1	1	2	0
Temblores	0	3	1	1
Trastornos psiquiátricos				
Estado de confusión	2	2	3	0
Estado de ánimo eufórico	0	0	2	0
Irritabilidad	1	0	2	0
Ideas suicidas	2	1	0	0
Trastornos renales y urinarios				
Polaquiuria	0	1	0	0
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Dismenorrea	1	2	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Hipo	0	1	1	0
Disnea	0	3	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	2	1	0	0
Erupción papular	2	0	0	0

* Se reporta como una reacción adversa; ver Anormalidades de Laboratorio para conocer los cambios de ALT con respecto a los valores de laboratorio recopilados.

Anormalidades de laboratorio

Transaminasas hepáticas

En el Estudio 2, hubo una elevación posterior al inicio de la alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) en 1 (0,9 %) paciente tratado con 100 mg de XCOPRI, 2 (1,8 %) pacientes tratados con 200 mg y 3 (2,7 %) pacientes tratados con 400 mg, en comparación con ningún paciente que tomó placebo. La elevación máxima de ALT fue de 7,6 veces el LSN en pacientes tratados con 400 mg de XCOPRI.

Potasio

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

Otras reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales: hubo una incidencia de apendicitis en la población de seguridad del ensayo clínico general de 2,9 casos de apendicitis/1000 pacientes por año de exposición, que es superior a la tasa de fondo prevista en la población en general.

Reacciones adversas en basadas en el sexo

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

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de XCOPRI después de su aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican de manera voluntaria en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática [*ver Advertencias y precauciones*]

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 Anexo 133 o al correo electrónico: farmacovigilanciaperu@eurofarma.com

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

4.9. Sobredosis

Existe experiencia clínica limitada con sobredosificación de XCOPRI en humanos. No existe un antídoto específico para la sobredosificación de XCOPRI. En caso de sobredosificación, se deben usar las prácticas médicas estándar para el tratamiento de cualquier sobredosificación. Se debe asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas; se recomienda controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos y los signos vitales. Se debe contactar a un centro de control de intoxicaciones certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosificación con XCOPRI. No existen datos sobre la eliminación de XCOPRI mediante diálisis

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

Interacciones con el alcohol

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

Electrofisiología cardíaca

En un estudio controlado con placebo sobre QT en voluntarios sanos, se observó un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcF con XCOPRI [véase Advertencias y precauciones (5.2)]. La media de $\Delta\Delta\text{QTc}$ fue de -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% con 200 mg y 66% con 500 mg) presentaron un acortamiento de QT superior a 20 mseg en comparación con placebo (6–17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 mseg.

5.2. Propiedades farmacodinámicas

El AUC de cenobamato aumenta de manera superior a la proporcional a la dosis tras la administración de dosis orales únicas de 5 a 750 mg (0,0125 a 1,88 veces la dosis máxima recomendada). El C_{max} de cenobamato aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente dos semanas de administración una vez al día. La farmacocinética de cenobamato es similar cuando se utiliza como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de crisis de inicio parcial, excepto que la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato (C_{max}, AUC) disminuyó en un 27–28% con la coadministración de fenitoína.

Absorción

Al menos el 88% de XCOPRI se absorbe tras la administración oral, con una mediana de T_{max} que varía de 1 a 4 horas.

El C_{max} plasmático y el AUC de las tabletas trituradas de XCOPRI mezcladas en agua, administradas por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, fueron similares a los de las tabletas enteras. La mediana de T_{max} para las tabletas trituradas es de 0,5 horas.

Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

Eliminación

La vida media terminal aparente de cenobamato es de 50–60 horas y la depuración oral aparente es de aproximadamente 0,45–0,63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

Metabolismo

Cenobamato se metaboliza extensamente. Las principales vías metabólicas son la glucuronidación a través de UGT2B7 y, en menor medida, UGT2B4, y la oxidación a través de CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 y, en menor medida, CYP2C19 y CYP3A4/5.

Tras la administración de cenobamato radiomarcado, el cenobamato sin cambios representó más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. El cenobamato sin cambios representó el 6,8% de la dosis, que se excretó principalmente en la orina (6.4%).

Excreción

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

Poblaciones específicas

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

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC plasmático de cenobamato fue **1,4 a 1,5 veces mayor** en sujetos con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) tras una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI en comparación con controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr menor de 30 mL/min), el AUC plasmático de cenobamato **no cambió significativamente** en comparación con los controles sanos tras una dosis oral única de 100 mg de XCOPRI [ver *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6)]. El efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética de cenobamato no ha sido estudiado.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC plasmático de cenobamato fue **1,9 veces, 2,3 veces y 4,2 veces** mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos, clase A de Child-Pugh), moderada (7-9 puntos, clase B de Child-Pugh) y grave (10-15 puntos, clase C de Child-Pugh), respectivamente, tras una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, y de 100 mg de XCOPRI en sujetos con insuficiencia hepática grave, en comparación con controles sanos emparejados [ver *Posología y Administración* (2.2) y *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7)].

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos

Alcohol

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

Fármacos antiepilépticos (FAEs)

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg una vez al día administradas concomitantemente aumentaron la C_{max} y el AUC medios de fenitoína en 70% y 84%, respectivamente, y de fenobarbital en 34% y 37%, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg una vez al día administradas concomitantemente disminuyeron la C_{max} y el AUC medios de carbamazepina en 23% cada uno [ver *Interacciones Medicamentosas* (7.1)].

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

Según análisis de farmacocinética poblacional, durante el tratamiento con XCOPRI en el rango de dosis de 100 a 400 mg/día, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan entre 21% y 52%

[ver Interacciones Medicamentosas (7.1)], y que las concentraciones de levetiracetam disminuyan entre 4% y 13%, lo cual no se considera clínicamente significativo.

En sujetos tratados con XCOPRI en el Estudio 1 y el Estudio 2, no se observó una relación clara entre la eficacia y el uso concomitante de oxcarbazepina. Por lo tanto, los datos de eficacia de los Estudios 1 y 2 no respaldan la existencia de una interacción clínicamente relevante producida por XCOPRI sobre la oxcarbazepina.

Sustratos de CYP

Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg una vez al día administradas concomitantemente disminuyeron la C_{max} y el AUC medios de bupropión (sustrato de CYP2B6) en **23% y 39%**, respectivamente, y disminuyeron la C_{max} y el AUC medios de midazolam (sustrato de CYP3A) en **61% y 72%**, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*]. Dosis múltiples de XCOPRI 200 mg una vez al día administradas concomitantemente aumentaron la C_{max} y el AUC medios de omeprazol (sustrato de CYP2C19) en **83% y 107%**, respectivamente [ver *Interacciones Medicamentosas (7.1)*]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de warfarina (sustrato de CYP2C9) cuando se usó concomitantemente con cenobamato.

Efectos de los FAEs concomitantes sobre la farmacocinética de cenobamato

La exposición plasmática a cenobamato con dosis múltiples (C_{max}, AUC) disminuyó en **27-28%** con la coadministración de fenitoína. Sin embargo, la administración repetida de valproato, fenobarbital y carbamazepina no tuvo un impacto significativo en la exposición plasmática de cenobamato con dosis múltiples.

Estudios In Vitro

Enzimas CYP

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

Cenobamato induce CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, pero no induce CYP1A2, CYP2C9 ni CYP2C1.

Sistemas de transportadores

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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

Mutagenesis

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

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22 o 44 mg/kg/día) a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento, y continuando en las hembras hasta el Día 6 de gestación, no produjo efectos adversos en la fertilidad, el rendimiento reproductivo general ni en el desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta evaluada en ratas fue menor que la observada en humanos con la MRHD.

5.4. Estudios clínicos

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de las crisis de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes incluidos en los estudios presentaban crisis de inicio parcial con o sin

generalización secundaria y no estaban adecuadamente controlados con 1 a 3 fármacos antiepilépticos (FAE) concomitantes. Durante un período basal de 8 semanas, los pacientes debían presentar en promedio al menos 3 o 4 crisis de inicio parcial por cada 28 días, sin que se registrara un período libre de crisis mayor a 3 o 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tenían una duración media de epilepsia de aproximadamente 24 años y una frecuencia basal mediana de 8,5 crisis por cada 28 días. Más del 80% de los pacientes recibían 2 o más FAE concomitantes

Estudio 1 (NCT01397968): comparó dosis de XCOPRI 200 mg/día frente a placebo. Estudio 2 (NCT01866111): comparó dosis de XCOPRI 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día frente a placebo. Ambos estudios tuvieron un período basal de 8 semanas para establecer la frecuencia basal de crisis, tras lo cual los pacientes fueron aleatorizados a un brazo de tratamiento. Los pacientes ingresaron en un período de tratamiento que consistió en una fase inicial de titulación (6 semanas) y una fase posterior de mantenimiento (6 semanas en el Estudio 1 y 12 semanas en el Estudio 2).

En el Estudio 1, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la actualmente recomendada) y posteriormente se incrementó en 50 mg/día cada dos semanas, hasta alcanzar la dosis objetivo final de 200 mg/día.

En el Estudio 2, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la actualmente recomendada) y posteriormente se incrementó en 50 mg/día cada semana (una titulación más rápida que la actualmente recomendada) hasta alcanzar 100 mg/día o 200 mg/día, y luego se incrementó en 100 mg/día cada semana en los pacientes aleatorizados a 400 mg/día [véanse *Posología y administración* (2.2), *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Reacciones adversas* (6.1)].

El criterio principal de eficacia en el Estudio 1 y el Estudio 2 fue el porcentaje de cambio desde el valor basal en la frecuencia de crisis por cada 28 días durante el período de tratamiento. La Tabla 6 resume los resultados del criterio principal para XCOPRI en cada estudio

Tabla 6. Porcentaje de cambio desde el valor basal en la frecuencia de crisis por cada 28 días durante el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

	N	Cambio porcentual medio desde el valor basal en la frecuencia de crisis por cada 28 días (%)*	Valor de p (comparado con placebo)
Estudio 1			
Placebo	108	-21.5	--
XCOPRI 200 mg/día	113	-55.6	< 0.0001**
Estudio 2			
Placebo	106	-24.3	--
XCOPRI 100 mg/día	108	-36.3	0.006**
XCOPRI 200 mg/día	109	-55.2	< 0.001**
XCOPRI 400 mg/día	111	-55.3	< 0.001**

* Un cambio porcentual negativo desde el valor basal en la frecuencia de crisis indica una reducción en la frecuencia de crisis respecto al valor basal.

** Diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo.

Las Figuras 1 y 2 muestran la proporción de pacientes con diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al valor basal en el Estudio 1 y el Estudio 2, respectivamente. Los pacientes cuya frecuencia de crisis aumentó se muestran en la columna más a la izquierda como “peor”. Los pacientes cuya frecuencia de crisis disminuyó se muestran en las cuatro categorías restantes.

Figura 1: Proporción de pacientes que presentaron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al valor basal en el Estudio 1

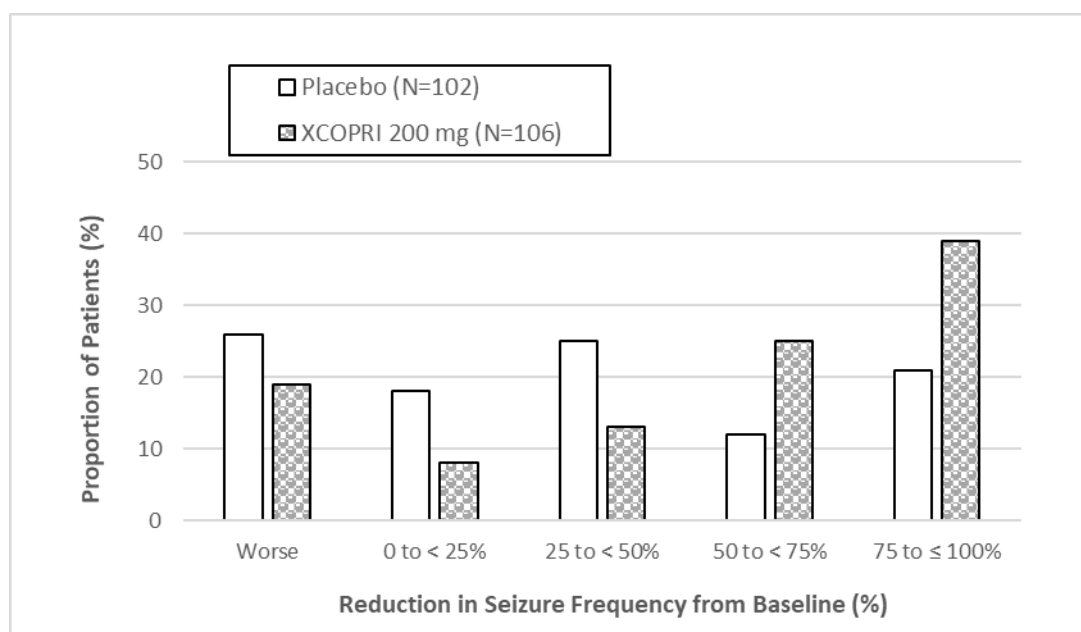
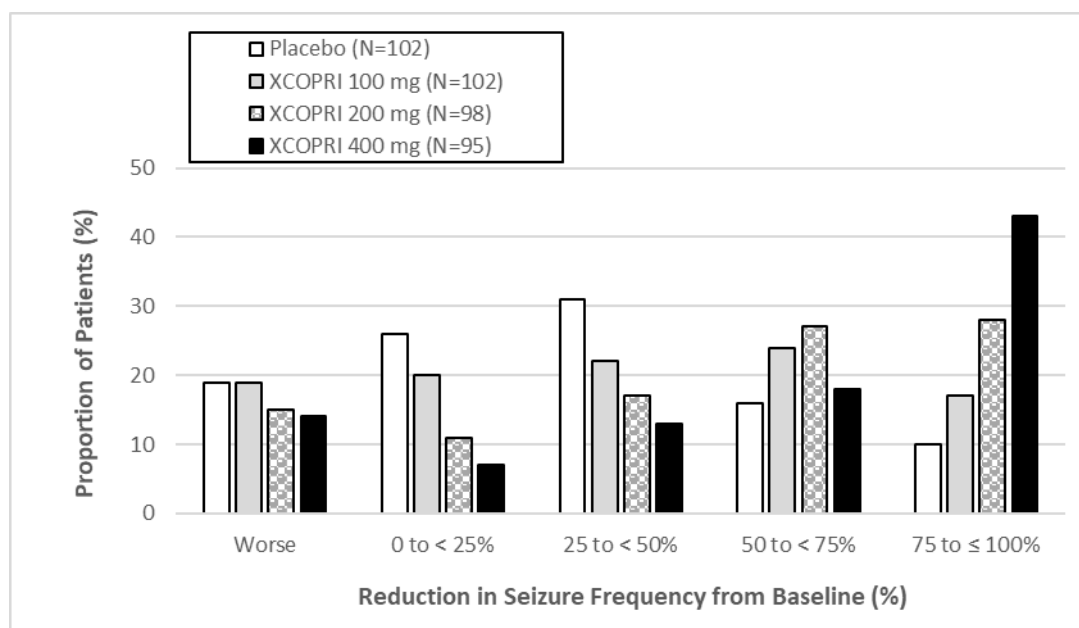


Figura 2: Proporción de pacientes que presentaron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento con respecto al valor basal en el Estudio 2



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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

XCOPRI 12,5mg Comprimido

Celulosa Microcristalina 302, Lactosa Monohidratada Compresión Directa, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal 200, Estearato de Magnesio Vegetal.

XCOPRI 50 mg Tableta Recubierta

Celulosa Microcristalina 302, Lactosa Monohidratada Compresión Directa, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal 200, Estearato de Magnesio Vegetal, Opadry II Yellow 85F92613, Agua Purificada.

XCOPRI 100 mg Tableta Recubierta

Celulosa Microcristalina 302, Lactosa Monohidratada Compresión Directa, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal 200, Estearato de Magnesio Vegetal, Opadry II 85F96555 Brown, Agua purificada.

XCOPRI 200 mg Tableta Recubierta

Celulosa Microcristalina 302, Lactosa Monohidratada Compresión Directa, Almidón Glicolato de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal 200, Estearato de Magnesio Vegetal, Opadry II Light Orange Powder, agua purificada

6.2. Incompatibilidades

Ninguno

6.3. Tiempo de vida útil

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de Conservación

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

XCOPRI 12,5mg Comprimido

Caja de cartón conteniendo 4, 14, 28 y 42 comprimidos en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro con lámina de sellado de aluminio plateado o envase blíster de PVC/PE/PVDC incoloro, con lámina de sellado de aluminio plateado.

XCOPRI 50 mg Tableta Recubierta

Caja de cartón conteniendo 4, 14, 30 y 60 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro con lámina de sellado de aluminio plateado o envase blíster de PVC/PE/PVDC incoloro, con lámina de sellado de aluminio plateado.

XCOPRI 100 mg Tableta Recubierta

Caja de cartón conteniendo 4, 14, 30 y 60 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro con lámina de sellado de aluminio plateado o envase blíster de PVC/PE/PVDC incoloro, con lámina de sellado de aluminio plateado.

XCOPRI 200 mg Tableta Recubierta

Caja de cartón conteniendo 4, 14, 30 y 60 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro con lámina de sellado de aluminio plateado o envase blíster de PVC/PE/PVDC incoloro, con lámina de sellado de aluminio plateado.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eurofarma Perú S.A.C.,
Av. Bolivia N° 1161, Breña, Lima – Perú.
Teléfono: 610-3100

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Setiembre/2025

