

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

En estos aspectos destacados, no se incluye toda la información necesaria para la administración segura y eficaz de XCOPRI. Consulte la información completa de prescripción correspondiente a XCOPRI.

XCOPRI® (comprimidos de cenobamato), para administración oral, CV

Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

INDICACIONES Y USO

XCOPRI está indicado para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial en pacientes adultos. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Trague los comprimidos enteros. No los triture ni los mastique. (2.1)
- La dosis inicial recomendada de XCOPRI es de 12.5 mg una vez al día, ajustada a la dosis de mantenimiento recomendada de 200 mg una vez al día. No se debe superar la pauta recomendada de ajuste de la dosis. La dosis máxima es de 400 mg una vez al día. (2.2)

- Deterioro hepático:** En el caso de pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día. (2.3, 8.7, 12.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al cenobamato o a cualquiera de los principios inactivos de XCOPRI. (4)
- Síndrome de QT Corto Familiar. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacción por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica: Interrumpa el tratamiento si no existe etiología alternativa. (5.1)
- Acortamiento del Intervalo QT: Tenga precaución en la administración de XCOPRI con otros medicamentos que acortan el intervalo QT (5.2)
- Conductas e Ideas Suicidas: Monitoree a los pacientes para detectar conductas e ideas suicidas. (5.3)
- Reacciones Adversas Neurológicas: Monitoree la somnolencia y la fatiga y recomiende a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan obtenido suficiente experiencia con XCOPRI. La administración concomitante con otros depresores del SNC o alcohol puede tener efectos aditivos. (5.4)
- Retirada de Medicamentos Antiepilépticos: XCOPRI se debe retirar gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de las convulsiones. (5.5)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Instrucciones de Administración Importantes
- Recomendaciones Generales de Administración
- Modificaciones de la Dosis en Pacientes con Deterioro Hepático
- Interrupción de XCOPRI

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacción por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica
 - Acortamiento del Intervalo QT
 - Conductas e Ideas Suicidas
 - Reacciones Adversas Neurológicas
 - Retirada de Medicamentos Antiepilépticos
- REACCIONES ADVERSAS**
 - Experiencia de Estudios Clínicos
 - Experiencia Poscomercialización
- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**
 - Efecto de XCOPRI sobre Otros Medicamentos
 - Medicamentos que Acortan el Intervalo QT
 - Depresores del SNC y Alcohol
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - Embarazo
 - Lactancia
 - Pacientes Femeninos y Masculinos de Potencial Reproductivo
 - Uso Pediátrico
 - Uso Geriátrico
 - Pacientes con Deterioro Renal
 - Pacientes con Deterioro Hepático

REACIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas más comunes en pacientes que toman XCOPRI (al menos el 10% en el caso de XCOPRI y con mayor frecuencia que el placebo) se incluyen somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y dolor de cabeza. (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con SK Life Science, Inc. al 1-866-657-5574 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Fenitoína: Disminuya gradualmente la dosis de fenitoína hasta en un 50% (7.1)
- Fenobarbital y Clobazam: Reduzca la dosis según sea necesario cuando se administren de manera concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Lamotrigina, Carbamazepina: Aumente la dosis según sea necesario cuando se administren de manera concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Substratos de CYP2B6 y CYP3A: Aumente la dosis según sea necesario cuando se administren de manera concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Substratos de CYP2C19: Reduzca la dosis según sea necesario cuando se administren de manera concomitante con XCOPRI. (7.1)
- Anticonceptivos Orales: Es posible que la eficacia de los anticonceptivos orales hormonales se reduzca cuando se administran de manera concomitante con XCOPRI. Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: Sobre la base de datos obtenidos de estudios en animales, puede causar daño fetal. (8.1)
- Deterioro Renal: Es posible considerar la administración con precaución y la reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (CLcr de 30 a <90 ml/ min) y grave (CLcr <30 ml/min). No se recomienda su administración en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CLcr <15 ml/min) que se someten a diálisis. (8.6)
- Deterioro Hepático: Tenga precaución en la administración en pacientes con deterioro hepático de leve a moderado; es posible considerar una dosis máxima más baja y una reducción adicional de la dosis. No se recomienda la administración de XCOPRI en pacientes con deterioro hepático grave. (2.3; 8.7)

Consulte 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento.

Revisado: 06/2022

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de Administración Importantes

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

2.2 Recomendaciones Generales de Administración

Monoterapia y Terapia Complementaria

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

Tabla 1: Dosis Recomendada para Convulsiones de Inicio Parcial en Adultos

Dosis Inicial					
Semana 1 y 2	12.5 mg una vez al día				
Pauta 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 lo sucesivo	200 mg una vez al día				
Dosis Máxima					
Si es necesario en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis por encima de 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas hasta alcanzar los 400 mg.	400 mg una vez al día				

2.3 Modificaciones de la Dosis en Pacientes con Deterioro Hepático

Para pacientes con deterioro hepático leve a moderado (5-9 puntos en la evaluación de Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día (consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.7)). No se recomienda la administración de XCOPRI en pacientes con deterioro hepático grave (consulte Farmacología Clínica (12.3)).

2.4 Interrupción de XCOPRI

Si se interrumpe el tratamiento con XCOPRI, la dosis se debe reducir gradualmente durante un período de al menos 2 semanas, salvo que los aspectos de seguridad exijan una retirada abrupta (consulte Advertencias y Precauciones (5.1, 5.5)).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

Tabla 2: Presentaciones de los Comprimidos de XCOPRI

Concentración del Comprimido	Color/Forma del Comprimido	Marcas del Comprimido
12.5 mg	Comprimidos no recubiertos redondos de color blanco a blanquizo	SK en un lado y 12 del otro
25 mg	Comprimidos recubiertos redondos de color marrón	SK en un lado y 25 del otro
50 mg	Comprimidos recubiertos redondos de color amarillo	SK en un lado y 50 del otro
100 mg	Comprimidos recubiertos redondos de color marrón	SK en un lado y 100 del otro
150 mg	Comprimidos recubiertos redondos de color naranja claro	SK en un lado y 150 del otro
200 mg	Comprimidos recubiertos ovalados modificados de color naranja claro	SK en un lado y 200 del otro

4 CONTRAINDICACIONES

XCOPRI está contraindicado en pacientes con alguna de las siguientes afecciones:

- Hipersensibilidad al cenobamato o a cualquiera de los principios inactivos de XCOPRI (consulte Advertencias y Precauciones (5.1) y Descripción (11))
- Síndrome de QT Corto Familiar (consulte Advertencias y Precauciones (5.2))

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacción por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica

En pacientes que toman XCOPRI, se informó Reacción por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como Hipersensibilidad Multiorgánica. Se produjo una DRESS, incluida una muerte, cuando la dosis de XCOPRI se ajustó rápidamente (ajuste de dosis semanal o más rápido). En un estudio de seguridad abierto de 1339 pacientes con convulsiones de inicio parcial, no se informaron casos de DRESS cuando se inició el tratamiento con XCOPRI a una dosis de 12.5 mg una vez al día y se la ajustó cada dos semanas. Este resultado no establece que el riesgo de DRESS se evite mediante un ajuste de dosis más lento; sin embargo, XCOPRI debe iniciarse con una dosis de 12.5 mg una vez al día, que se ajustará cada dos semanas (consulte Dosis y Administración (2.2)). En general, aunque no exclusivamente, en la DRESS se presenta fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía o hinchazón facial, en asociación con la afectación de otros órganos y sistemas, como hepatitis, neúritis, anomalías hematológicas, miocarditis, o miosis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. A menudo, se presenta eosinofilia. Este trastorno es variable en su expresión, y es posible que otros sistemas de órganos que no se mencionan aquí estén involucrados. Es importante destacar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes aunque la erupción cutánea no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato. XCOPRI debe interrumpirse de inmediato y no reiniciarse si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas (consulte Contraindicaciones (4)).

5.2 Acortamiento del Intervalo QT

En un estudio controlado con placebo del intervalo QT, un mayor porcentaje de personas que tomaron XCOPRI (el 31%, 200 mg) y el 66%, 500 mg) presentó un acortamiento del intervalo QT de más de 20 ms, en comparación con quienes recibieron el placebo (6-17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 ms (consulte Farmacología Clínica (12.2)). El síndrome de QT Corto Familiar se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita y arritmias ventriculares, en particular, fibrilación ventricular. Se cree que dichos eventos en este síndrome ocurren principalmente cuando el intervalo QT corregido cae por debajo de los 300 ms. 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 tratarse con XCOPRI (consulte Contraindicaciones (4)). Se debe tener precaución en la administración de XCOPRI y otros medicamentos que acorten el intervalo QT, ya que puede haber un efecto sinérgico sobre el intervalo QT que aumentaría el riesgo de acortamiento del intervalo QT.

5.3 Conductas e Ideas Suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (AED, del inglés *antiepileptic drugs*), incluido XCOPRI, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Se debe monitorear a los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación a fines de detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

En los análisis combinados de 199 estudios clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AED diferentes, se mostró que los pacientes aleatorizados a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, 95% CI 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas, en comparación con los pacientes aleatorizados al placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conductas e ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados en los estudios, tubo cuatro suicidios entre los pacientes tratados con el medicamento y ningún suicidio entre los pacientes tratados con placebo, pero la cantidad es demasiado pequeña para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los AED se observó apenas una semana después de comenzar el tratamiento con el medicamento con AED y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

En general, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue parjo entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los AED de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones indica que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (de 5 a 100 años) en los estudios clínicos analizados.

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

Tabla 3: Riesgo de Pensamientos o Conductas Suicidas por Indicación correspondientes a Medicamentos Antiepilépticos en el Análisis Combinado

Indicación	Pacientes con Placebo con Eventos Cada 1000 Pacientes	Pacientes con Medicamento con Eventos Cada 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con Medicamento/Incidencia en Pacientes con Placebo			Diferencias de Riesgo: Pacientes con Medicamentos Adicionales con Eventos Cada 1000 Pacientes
			n = 108 %	n= 223 %	n= 111 %	
Epilepsia	1.0	3.4	3.5		2.4	
Psiquiátricas	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 de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los estudios clínicos en pacientes con epilepsia que en los estudios clínicos en pacientes con afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recibir XCOPRI o cualquier otro AED debe equilibrar este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED se asocian a la morbilidad y mortalidad, y a un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

5.4 Reacciones Adversas Neurológicas

Somnolencia y Fatiga

XCOPRI causa aumentos dependientes de la dosis en somnolencia y reacciones adversas relacionadas con la fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar general, hipermotia, sedación y letargo) (consulte Reacciones Adversas (6.1)). En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 31% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 100 mg/día, el 36% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 200 mg/día, y el 57% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 400 mg/día informaron 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, y provocaron 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 Trastorno de la Marcha y la Coordinación

XCOPRI causa reacciones adversas dependientes de la dosis relacionadas con mareos y trastorno de la marcha y la coordinación (mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, nistagmo, trastorno de la marcha y coordinación anormal) (consulte Reacciones Adversas (6.1)). En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 21% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 100 mg/día, el 31% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 200 mg/día, y el 52% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 18% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con mareos y trastorno de la marcha y la coordinación fueron graves en el 2% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo, y provocaron 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 causa reacciones adversas asociadas con eventos relacionados con disfunción cognitiva (es decir, deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado de confusión, afasia, trastorno del habla, lentitud para pensar, desorientación y retraso psicomotor) (consulte Reacciones Adversas (6.1)). En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 6% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 100 mg/día, el 6% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 200 mg/día, y el 9% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva fueron graves en los pacientes tratados con XCOPRI ni en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva provocaron la interrupción del tratamiento en el 0.4% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Cambios en la Visión

XCOPRI causa reacciones adversas relacionadas con cambios en la visión, incluidos diplopía, visión borrosa y deterioro de la visión (consulte Reacciones Adversas (6.1)). En el Estudio 1 y el Estudio 2, el 9% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 100 mg/día, el 9% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 200 mg/día, y el 18% de los pacientes aleatorizados para recibir XCOPRI en una dosis de 400 mg/día informaron al menos una de estas reacciones adversas, en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. Ningún evento relacionado con cambios en la visión fue grave en los pacientes tratados con XCOPRI ni en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con los cambios en la visión provocaron la interrupción del tratamiento en el 0.5% de los pacientes tratados con XCOPRI, en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Mejora del Riesgo

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

5.5 Retirada de Medicamentos Antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los medicamentos antiepilépticos, XCOPRI por lo general debe retirarse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico (consulte Dosis y Administración (2.4) y Estudios Clínicos (14)). Sin embargo, si se requiere la retirada debido a un evento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacción por Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad Multiorgánica (consulte Advertencias y Precauciones (5.1))
- Acortamiento del Intervalo QT (consulte Advertencias y Precauciones (5.2))
- Conductas e Ideas Suicidas (consulte Advertencias y Precauciones (5.3))
- Reacciones Adversas Neurológicas (consulte Advertencias y Precauciones (5.4))
- Retirada de Medicamentos Antiepilépticos (consulte Advertencias y Precauciones (5.5))

6.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas y por diversos períodos, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las frecuencias en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

En todos los estudios 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 recibieron tratamiento 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 tratados con XCOPRI y 216 pacientes tratados con placebo constituyeron la población de seguridad en el análisis combinado de estudios controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial (Estudios 1 y 2) (consulte Estudios Clínicos (14)). Las reacciones adversas que se presentan 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 esos estudios, aproximadamente el 49% eran hombres, 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 los pacientes tratados con placebo. En la Tabla 4, se presenta la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en personas con convulsiones de inicio parcial en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI y para los cuales la incidencia fue mayor que en el grupo tratado con placebo durante los estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en los pacientes tratados con XCOPRI (incidencia de al menos el 10% y mayor que en el grupo tratado con placebo) fueron somnolencia, mareos, fatiga, diplopía y dolor de cabeza.

Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron del 11%, el 9% y el 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% en los pacientes aleatorizados para recibir placebo. Las reacciones adversas más comunes (el 1% o más en cualquier grupo de tratamiento con XCOPRI, y más que en el grupo tratado con placebo) que provocaron la interrupción del tratamiento, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopía, nistagmo y vértigo.

Tabla 4: Reacciones Adversas en Estudios Combinados de Terapia Complementaria Controlada con Placebo en Pacientes con Convulsiones de Inicio Parcial con Frecuencia de XCOPRI en cualquier Grupo de Tratamiento Superior Al 1% por Sobre el Grupo que Recibió Placebo

Reacción Adversa	XCOPRI			Placebo
	100 mg n = 108 %	200 mg n= 223 %	400 mg n= 111 %	
Trastornos Cardíacos				
Palpitaciones	0	0	2	0
Trastornos del oído y laberíntico				
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
Estrañamiento	2	4	8	0
Diarrea	1	3	5	0
Vómitos	2	4	5	0
Sequedad Bucal	1	1	3	0
Dolor Abdominal	2	2	1	0
Dispepsia	2	2	0	0
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	2	4	5	3
Faringitis	1	2	0	0
Infección del Tracto Urinario	2	5	0	2
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones del Procedimiento				
Lesión en la Cabeza	1	0	2	0
Estudios				
Aumento de Alanina Aminotransferasa*	1	1	4	0
Aumento de Aspartato Aminotransferasa	1	1	3	0
Disminución de Peso	2	0	1	0
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Disminución del Apetito	3	1	5	1
Trastornos Musculares/queléticos 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
Trastorno de la Marcha	1	3	8	1
Disartría	2	1	7	0
Nistagmo				

8.4 Uso Pediátrico

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

Datos de Toxicidad en Animales Véase

El cenobamato se administró por vía oral a ratas jóvenes desde el día posnatal (PND) 7 hasta el 70. Para mantener exposiciones plasmáticas sistemáticas al medicamento, las dosis se aumentaron durante el período de administración, hasta 120 mg/kg/día y 80 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente. Entre los efectos adversos se incluyeron mortalidad, retraso de la maduración sexual, deterioro neurológico (disminución de la fuerza de agarre) y neuroconductual (déficit de aprendizaje y memoria), disminución del recuento de espermia, disminución del peso del cerebro e histopatología ocular. La recuperación de estos efectos se observó después de la interrupción de la administración. En general, no se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el desarrollo posnatal. En las dosis más bajas probadas, los exposiciones plasmáticas al cenobamato (AUC) fueron menores que las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 400 mg.

8.5 Uso Geriátrico

En los estudios clínicos de XCOPRI, no se incluyó una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar la seguridad y la eficacia de XCOPRI en la población de adultos mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa, normalmente comenzando por el extremo inferior del rango de administración, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento con medicamentos [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

8.6 Deterioro Renal

XCOPRI se debe administrar con precaución, y es posible considerar la reducción de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado (CLcr de 30 a menos de 90 ml/min) y grave (CLcr inferior a 30 ml/min). No se recomienda la administración en pacientes con enfermedad renal en estado terminal sometidos a diálisis [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Deterioro Hepático

XCOPRI se debe administrar con precaución y en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (5-9 puntos en la evaluación de Child-Pugh, Clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día y se puede considerar una reducción adicional de la dosis [consulte Dosis y Administración (2.3) y Farmacología Clínica (12.3)]. No se recomienda la administración de XCOPRI en pacientes con deterioro hepático grave.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL MEDICAMENTO

9.1 Sustancia Controlada

XCOPRI contiene cenobamato, una sustancia controlada de la lista V.

9.2 Abuso

El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un medicamento, incluso una sola vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos desesables. En un estudio potencial de abuso humano realizado en adiciones sandites recreativas (n=39), se compararon dosis únicas de XCOPRI (200 mg y 400 mg) con el placebo. En dosis únicas de 400 mg, XCOPRI produjo respuestas sobre las medidas subjetivas positivas, como "gusto por el medicamento", "gusto general por el medicamento", "vuelvo a tomar el medicamento" y "buenos efectos del medicamento" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas mediciones por el placebo. En este estudio, el estado de ánimo eufórico ocurrió en mayor medida con XCOPRI (400 mg) (8%) que con el placebo (0%). En estudios de Fase 1 con dosis múltiples ascendentes en personas sanas, se mostraron tasas de euforia y sensación de ebriedad de aproximadamente un 3% y alteración de la atención de aproximadamente un 5% en personas que recibieron dosis supratrapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos estuvieron ausentes en el grupo de placebo. En Estudios de Fase 2 y 3 en personas con epilepsia, el estado de ánimo eufórico, el estado de confusión y la sedación ocurrieron en tasas bajas en personas que recibieron XCOPRI (0.5%-2.5%).

9.3 Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta a la administración repetida del medicamento, manifestada por signos y síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un medicamento. En los estudios clínicos en personas sanas, se indica que XCOPRI puede causar dependencia física y provocar un síndrome de abstinencia caracterizado por insomnio, disminución del apetito, estado depresivo, temblores y anorexia. XCOPRI se debe interrumpir gradualmente [consulte Advertencias y Precauciones (5.5)].

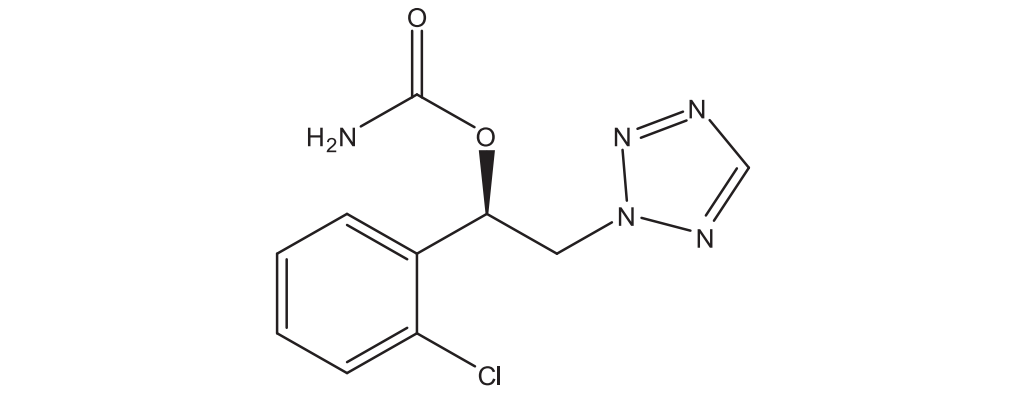
10 SOBREDOSIS

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

No existe un antídoto específico para la sobredosis con XCOPRI. En caso de sobredosis, se debe utilizar la práctica médica estándar para el manejo terapéutico de cualquier sobredosis. Se debe asegurar vías respiratorias, oxigenación y ventilación adecuadas; se recomienda monitorear la frecuencia y el ritmo cardíacos y los signos vitales. Se debe contactar a un centro de toxicología certificado para obtener información actualizada sobre el manejo terapéutico de la sobredosis con XCOPRI. No existen datos sobre la eliminación de XCOPRI mediante diálisis.

11 DESCRIPCIÓN

El nombre químico de XCOPRI (cenobamato) es [(1R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etil] carbamato. Su fórmula molecular es C₁₄H₁₂ClN₄O, y su peso molecular es de 267.67 g/mol. La estructura química es la siguiente:



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

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

Comprimidos de 12.5 mg: No aplicable, ya que los comprimidos de 12.5 mg no están recubiertos.

Comprimidos de 25 mg y 100 mg: Azul brillante FCP n.º 2/Alca almizclada de carmin de indigo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, talco y dióxido de titanio.

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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Se desconoce el mecanismo preciso mediante 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 mediante la inhibición de corrientes de sodio activadas por voltaje. También es un modulador alostérico positivo del canal iónico del ácido aminobutírico y (GABA_A).

12.2 Farmacodinámica

Interacciones con el Alcohol

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la atención objetiva, el desempeño psicomotor y las pruebas de memoria, además de otras pruebas subjetivas del SNC, después de la administración concomitante de XCOPRI y etanol (preparación de etanol al 40% en jugo de naranja deslicado a 0.7 g/kg para hombres y 0.57 g/kg para mujeres) en personas sanas.

Electrofisiología Cardíaca

En un estudio de QT controlado con placebo en voluntarios sanos, se ha observado un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcF con XCOPRI [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]. El ΔΔQTcF medio es -11 [-13, -8] ms para 200 mg una vez al día y -18 [-22, -15] ms para 500 mg una vez al día (1.25 veces la dosis máxima recomendada). Un mayor porcentaje de personas tratadas con XCOPRI (31% con 200 mg y 66% con 500 mg) tuvo un acortamiento del intervalo QT superior a 20 ms en comparación con quienes recibieron el placebo (entre el 6% y el 17%). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 300 ms.

12.3 Farmacocinética

El AUC del cenobamato aumenta de manera más que proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de 5 mg a 750 mg (de 0.0125 a 1.88 veces la dosis máxima recomendada). La C_{max} del cenobamato aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan después de aproximadamente dos semanas de administración una vez al día.

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

Absorción

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

Efecto de los Alimentos

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

Distribución

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

Eliminación

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

Metabolismo

El cenobamato se metaboliza ampliamente. Las vías metabólicas primarias son mediante glucuronidación a través de UGT2B7 y, en menor medida, por UGT2A4, y mediante oxidación a través de CYP2E1, CYP2B6, CYP2B8 y, en menor medida, por CYP2C19 y CYP3A4. Después de la administración de cenobamato radiomarcado, el cenobamato inalterado representó más del 98% del AUC total de radiactividad en plasma. El cenobamato inalterado representó el 6.8% de la dosis que se excretó principalmente en la orina (el 6.4%).

Excreción

Después de la administración de cenobamato radiomarcado, se recuperó una media del 93.0% de la dosis radioactiva total en la orina (el 87.8%) y en las heces (el 5.2%). Más del 50% de la radiactividad se excretó en el plazo de 2 días de la administración.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del cenobamato sobre la base de la edad, sobre la base de los datos de personas de 18 a 77 años, sexo o raza/etnia, sobre la base de los datos de personas clasificadas como asiáticas, negras, caucásicas, hispanas u otras.

Pacientes con Deterioro Renal

El AUC plasmático del cenobamato fue de 1.4 a 1.5 veces mayor en personas con deterioro renal leve (CLcr de 60 a menos de 90 ml/min) y moderado (CLcr de 30 a menos de 60 ml/min) después de una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI, en comparación con el grupo de control de personas sanas. En las personas con deterioro renal grave (CLcr menor que 30 ml/min), el AUC plasmático del cenobamato no cambió significativamente en comparación con el grupo de control de personas sanas después de una dosis oral única de 100 mg de XCOPRI [consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]. No se ha estudiado el efecto de la hemodilisis sobre la farmacocinética del cenobamato.

Pacientes con Deterioro Hepático

El AUC plasmático del cenobamato fue 2.1 veces y 2.3 veces mayor en las personas con deterioro hepático leve (5-6 puntos en la evaluación de Child-Pugh) y moderado (7-9 puntos en la evaluación de Child-Pugh), respectivamente, después de una dosis oral única de 200 mg de XCOPRI, en comparación con el grupo de control de personas sanas empaquetado [consulte Dosis y Administración (2.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]. No se ha estudiado el efecto del deterioro hepático grave sobre la farmacocinética del cenobamato.

Estudios de Interacciones Medicamentosas

Estudios Clínicos

Alcohol

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

AED

Las dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la C_{max} media y el AUC de fenitoína en un 70% y un 84%, respectivamente, y la C_{max} media y el AUC de fenobarbital en un 34% y un 37%, respectivamente [consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)]. Las dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día redujeron la C_{max} media y el AUC de carbamazepina en un 23% cada una [consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)].

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes medicamentos cuando se administraron de manera concomitante con el cenobamato: dióxido de níquel, levodopa o lacosamidina.

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, durante el tratamiento dentro del rango de dosis de 100-400 mg/día de XCOPRI, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan entre un 21% y un 52% [consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)] y se prevé que las concentraciones de levetiracetam disminuyan entre un 4% y un 13%, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En las personas tratadas con XCOPRI en el Estudio 1 y el Estudio 2, no hubo una relación clara entre la eficacia y el uso concomitante de oxcarbazepina. Como tales, los datos de eficacia del Estudio 1 y el Estudio 2 no respaldan la existencia de una interacción clínicamente significativa perpetrada por XCOPRI contra la oxcarbazepina.

Sustratos de CYP

Las dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día redujeron la C_{max} media y el AUC de bupropión total (sustrato de CYP2B6) en un 23% y un 39%, respectivamente, y redujeron la C_{max} media y el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A) en un 61% y un 72%, respectivamente [consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)]. Las dosis múltiples de XCOPRI 200 mg concomitante una vez al día redujeron la C_{max} media y el AUC del omeprazol (sustrato de CYP2C19) en un 83% y un 107%, respectivamente [consulte Interacciones Medicamentosas (7.1)]. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la warfarina (sustrato de CYP2C9) cuando se administró de manera concomitante con el cenobamato.

Los efectos de los AED concomitantes sobre la farmacocinética del cenobamato

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

Estudios In Vitro

Enzimas CYP

El cenobamato inhibe CYP2B6, CYP2C19 y CYP3A, pero el cenobamato no inhibe CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ni CYP2D6. El cenobamato induce CYP2B6, CYP2C8 y CYP3A4, pero el cenobamato no induce CYP1A2, CYP2C9 ni CYP2C19.

Sistemas Transportadores

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15 o 35 mg/kg/día) a ratas Tg:rah2 durante un máximo de 26 semanas no dio como resultado un aumento en los tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8 o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembra durante un máximo de 67 o 90 semanas, respectivamente, no dio como resultado un aumento en los tumores. La exposición plasmática en la dosis más alta probada en ratas fue menor que la de los seres humanos en la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 400 mg/día.

Mutagénesis

El cenobamato dio resultado negativo en genotoxicidad en ensayos *in vitro* (Ames, Inflama de ratón) e *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de rata).

Deterioro de la Fertilidad

La administración oral de cenobamato (0, 11, 22 o 44 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y de forma continua en machos hasta el Día 6 de Gestación no produjo efectos adversos en la fertilidad, el desempeño reproductivo general ni el desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) en la dosis más alta probada en ratas fue menor que la de los seres humanos en la MRHD.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de XCOPRI para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial se estableció en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes adultos (Estudio 1 y Estudio 2). Los pacientes inscritos en los estudios tuvieron convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria y no se controlaron adecuadamente con entre 1 y 3 AED concomitantes. Durante un período inicial de 8 semanas, los pacientes debían presentar al menos 3 o 4 convulsiones de inicio parcial cada 28 días en promedio sin un período libre de convulsiones que superara las 3 o 4 semanas. En estos estudios, los pacientes tuvieron una duración media de episodios de aproximadamente 24 años y una frecuencia inicial mediana de convulsiones de 8.5 convulsiones cada 28 días. Más del 80% de los pacientes tomaría 2 o más AED concomitantes.

En el Estudio 1 (NCT01397968), se comparó la dosis de XCOPRI de 200 mg/día con el placebo. En el Estudio 2 (NCT01866111), se compararon las dosis de XCOPRI de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con el placebo. Ambos estudios tuvieron un período inicial de 8 semanas para establecer una frecuencia inicial de las convulsiones, después de lo cual los pacientes se aleatorizaron a un grupo de tratamiento. Los pacientes ingresaron a un período de tratamiento que consistía de una fase de ajuste de dosis inicial (6 semanas) y una fase de mantenimiento posterior (6 semanas para el Estudio 1 y 12 semanas para el Estudio 2). En el Estudio 1, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la recomendada actualmente) y, con

posterioridad, esta se aumentó en 50 mg/día cada dos semanas, hasta alcanzar la dosis objetivo diaria final de 200 mg/día. En el Estudio 2, los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg (una dosis inicial más alta que la recomendada actualmente) y, con posterioridad, esta se aumentó en 50 mg/día cada semana (un ajuste de dosis más rápido que el recomendado actualmente) hasta alcanzar 100 mg/día o 200 mg/día y, luego, se aumentó en 100 mg/día cada semana en pacientes aleatorizados hasta los 400 mg/día [consulte Dosis y Administración (2.2), Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (8.1)].

El resultado de eficacia principal en el Estudio 1 y el Estudio 2 fue el cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones cada 28 días en el período de tratamiento. En la Tabla 6, se resumen los resultados de la variable principal para XCOPRI en cada estudio.

Tabla 6: Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones cada 28 días en el período de tratamiento (Estudio 1 y Estudio 2)

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

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

** Estadísticamente significativo en comparación con el placebo

En la Figura 1 y la Figura 2, se muestra la proporción de pacientes con diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento sobre el valor inicial en el Estudio 1 y el Estudio 2, respectivamente. Los pacientes en quienes la frecuencia de las convulsiones aumentó se muestran en la columna más a la izquierda bajo el título "peor". Los pacientes en quienes la frecuencia de las convulsiones disminuyó se muestran en las cuatro categorías restantes.

Figura 1: Proporción de Pacientes que Presentan Diferentes Reducciones Porcentuales Durante la Fase de Mantenimiento sobre el Valor Inicial en el Estudio 1

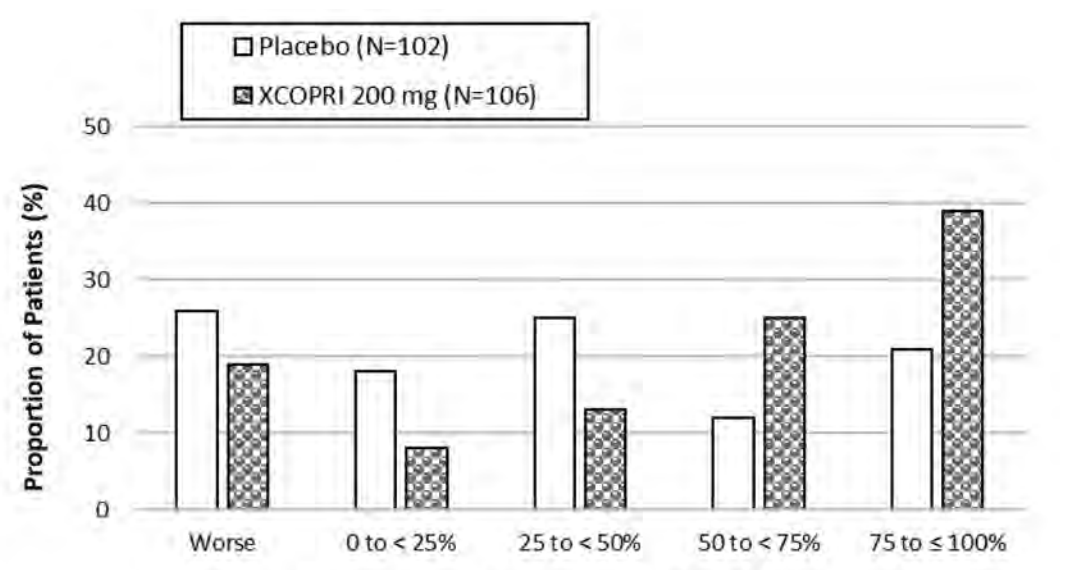
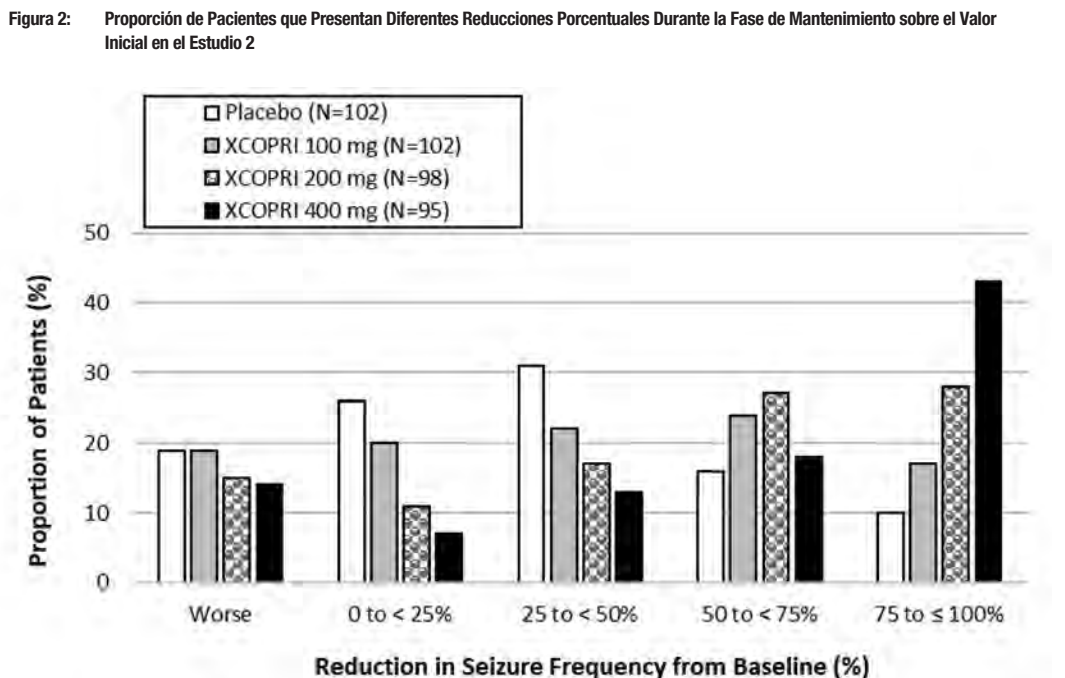


Figura 2: Proporción de Pacientes que Presentan Diferentes Reducciones Porcentuales Durante la Fase de Mantenimiento sobre el Valor Inicial en el Estudio 2



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

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Los comprimidos de XCOPRI se presentan en las siguientes configuraciones:

Frascos: 30 unidades

Concentración	Número de CNM	Descripción del Comprimido (Color, Forma, Marcas)
50 mg	71699-050-30	Comprimidos recubiertos redondos de color amarillo con "SK" en un lado y "50" en el otro
100 mg	71699-100-30	Comprimidos recubiertos redondos de color marrón con "SK" en un lado y "100" en el otro
150 mg	71699-150-30	Comprimidos recubiertos redondos de color naranja claro con "SK" en un lado y "150" en el otro
200 mg	71699-200-30	Comprimidos recubiertos ovalados modificados de color naranja claro con "SK" en un lado y "200" en el otro

Envases Blíster de Ajuste de Dosis: 28 Días

Dosis Diaria	Número CNM	de Suministrado Como [concentración (cantidad)]	Descripción del Comprimido (Color, Forma, Marcas)
12.5 mg por día durante 14 días, luego 25 mg por día durante 14 días	71699-201-28	12.5 mg (14 unidades)	Comprimidos no recubiertos redondos de color blanco a blanquecino con "SK" en un lado y "12" en el otro
50 mg por día durante 14 días, luego 100 mg por día durante 14 días	71699-202-28	50 mg (14 unidades)	Comprimidos recubiertos redondos de color marrón con "SK" en un lado y "25" en el otro
150 mg por día durante 14 días, luego 200 mg por día durante 14 días	71699-203-28	150 mg (14 unidades)	Comprimidos recubiertos redondos de color naranja claro con "SK" en un lado y "150" en el otro
		200 mg (14 unidades)	Comprimidos recubiertos ovalados modificados de color naranja claro con "SK" en un lado y "200" en el otro

Envases Blíster de Mantenimiento: 28 Días

Dosis Diaria	Número de CNM	Suministrado Como [concentración (cantidad)]	Descripción del Comprimido (Color, Forma, Marcas)
250 mg por día	71699-104-56	100 mg (28 unidades)	Comprimidos recubiertos redondos de color marrón con "SK" en un lado y "100" en el otro
		150 mg (28 unidades)	Comprimidos recubiertos redondos de color naranja claro con "SK" en un lado y "150" en el otro
350 mg por día	71699-103-56	150 mg (28 unidades)	Comprimidos recubiertos redondos de color naranja claro con "SK" en un lado y "150" en el otro
		200 mg (28 unidades)	Comprimidos recubiertos ovalados modificados de color naranja claro con "SK" en un lado y "200" en el otro

16.2 Almacenamiento y Manipulación

Almacene los comprimidos de XCOPRI a una temperatura de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F) con desviaciones permitidas de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [Consult