

XCOPRI[®]
(cenobamato)

Bula para o profissional de saúde

Comprimido e comprimido revestido

12,5 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XCOPRI®
cenobamato

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 12,5 mg: embalagem com 14 comprimidos.
Comprimido revestido de 50 mg: embalagem com 14 e 30 comprimidos.
Comprimido revestido de 100 mg: embalagem com 14 e 30 comprimidos.
Comprimido revestido de 200 mg: embalagem com 14 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 12,5 mg contém:

cenobamato 12,5 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio.

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

cenobamato 50 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido revestido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

cenobamato 100 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido revestido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, azul de indigotina 132 laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 200 mg contém:

cenobamato 200 mg
excipientes* q.s.p 1 comprimido revestido

*Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cenobamato é um medicamento indicado para o tratamento adjuvante de crises focais (parciais), com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de histórico de tratamento com pelo menos 2 fármacos anticonvulsivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de XCOPRI® (cenobamato) para o tratamento de crises focais (parciais) foi estabelecida em dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes adultos (Estudo 1 e Estudo 2). Os pacientes incluídos nos estudos apresentavam crises focais (parciais), com ou sem generalização secundária, e não estavam adequadamente controlados apesar do uso de 1 a 3 fármacos anticonvulsivos (FACs) concomitantes. Como critério de inclusão nos estudos, durante um período inicial de 8 semanas, os pacientes deveriam ter pelo menos 3 ou 4 crises focais (parciais) a cada 28 dias, em média, sem período livre de crises superior a 3 a 4 semanas e ter falhado em obter controle de crises apesar do uso de, pelo menos, 2 FACs. Nestes estudos, os pacientes tiveram uma duração média de epilepsia diagnosticada de aproximadamente 24 anos e uma frequência basal média de 8,5 crises pelo período de 28 dias. Mais de 80% dos pacientes estavam tomando 2 ou mais FACs concomitantes.

O Estudo 1 (NCT01397968) comparou XCOPRI® (cenobamato) 200 mg/dia com placebo.^[1] O Estudo 2 (NCT01866111) comparou doses de XCOPRI® (cenobamato) de 100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia com placebo.^[2] Ambos os estudos tiveram um período inicial de 8 semanas para estabelecer uma frequência inicial de crises, após o qual os pacientes foram randomizados para um dos braços de tratamento. Os pacientes entraram em um período de tratamento que consistiu em uma fase inicial de titulação (6 semanas) e uma fase de manutenção subsequente (6 semanas para o Estudo 1 e 12 semanas para o Estudo 2). No Estudo 1, os pacientes iniciaram uma dose diária de 50 mg (*uma dose inicial mais alta do que a recomendada atualmente*) e, posteriormente, aumentaram 50 mg/dia a cada duas semanas, até que a dose diária alvo final de 200 mg/dia fosse alcançada. No Estudo 2, os pacientes iniciaram uma dose diária de 50 mg (*uma dose inicial mais alta do que a recomendada atualmente*) e, posteriormente, aumentaram 50 mg/dia todas as semanas (*uma titulação mais rápida do que a recomendada atualmente*) até 100 mg/dia ou 200 mg/dia e, então, esta dose foi aumentada em 100 mg/dia todas as semanas nos pacientes randomizados para 400 mg/dia (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 9. REAÇÕES ADVERSAS).

O desfecho primário de eficácia no Estudo 1 e no Estudo 2 foi a alteração percentual em relação ao valor basal da frequência de crises por 28 dias no período de tratamento. A Tabela 1 resume os resultados dos principais desfechos para cada estudo.

Tabela 1: À esquerda: alteração percentual em relação à linha de base na frequência mensal (28 dias) de crises no período de tratamento (i.e., no período duplo-cego: titulação e manutenção). À direita: Percentual de respondedores (pessoas com redução $\geq 50\%$ na frequência mensal [28 dias] de crises), durante todo o período de tratamento (Estudo 1) e durante a fase de manutenção (Estudo 2).

	N	Alteração percentual mediana a partir da linha de base na frequência mensal (28 dias) de crises (%) [*]	Valor de p (comparado ao placebo)	Percentual de respondedores (pessoas com redução $\geq 50\%$ na frequência mensal [28 dias] de crises)	Valor de p (comparado ao placebo)
Estudo 1		(Objetivo Primário)		(Objetivo secundário)	
Placebo	108	-21,5	--	22,2	--
XCOPRI® 200 mg/dia	113	-55,6	< 0,0001**	50,4	< 0,0001**
Estudo 2		(Objetivo coprimário)		(Objetivo coprimário)	
Placebo	106	-24,3	--	25,0	--
XCOPRI® 100 mg/dia	108	-36,3	0,006**	40,0	0,0365**
XCOPRI® 200 mg/dia	109	-55,2	< 0,001**	56,0	< 0,0001**
XCOPRI® 400 mg/dia	111	-55,3	< 0,001**	64,0	< 0,0001**

* Uma alteração percentual negativa em relação ao valor basal na frequência das crises indica redução na frequência das crises em relação ao valor basal.

** Estatisticamente significativo em comparação com placebo.

No Estudo 1, na população por intenção de tratamento (ITT), ou seja, todos os pacientes alocados para cada um dos grupos de tratamento, a frequência mediana de crises focais por 28 dias durante o tratamento duplo-cego diminuiu de um basal de 7,5 crises para 3,8 no grupo tratado com cenobamato 200 mg (n = 113) e de um basal de 5,5 crises no início do estudo para 5,0 no grupo placebo (n = 108). A redução percentual mediana na frequência de crises em 28 dias (desfecho primário) foi de 55,6% e 21,5% para cenobamato e pacientes tratados com placebo, respectivamente (p < 0,0001) (Figura 1). A taxa de resposta de $\geq 50\%$ também foi significativamente maior para pacientes tratados com cenobamato (50,4%) versus placebo (22,2%) (*odds ratio* 3,94, intervalo de confiança de 95% 2,14–7,24; p < 0,0001) (Figura 2). Finalmente, durante a fase de manutenção de 6 semanas, porcentagens significativamente maiores de pacientes alcançaram taxas de redução de crises de $\geq 75\%$ (38,7% vs 20,6%; p = 0,0019), $\geq 90\%$ (34,0% vs 8,8%; p < 0,0001) e 100% (liberdade de crises, 28,3% vs 8,8%; p = 0,0001) com cenobamato em comparação com placebo (Figura 3).

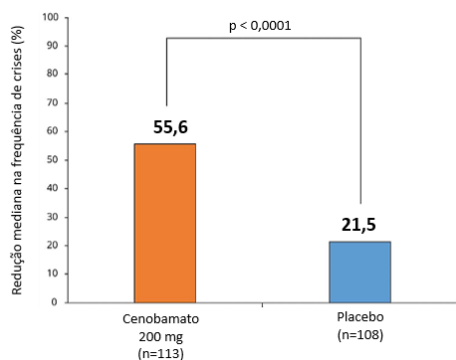


Figura 1 - Redução mediana percentual na frequência de crises normalizado para taxa de 28 dias no Estudo 1. População ITT (6 semanas de titulação + 6 semanas de manutenção).

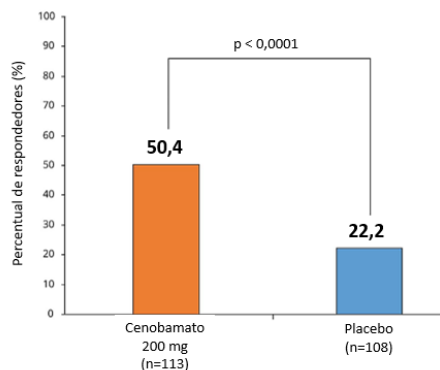


Figura 2 - Proporção de respondedores (≥ 50% de redução de crises) durante a fase duplo-cega no Estudo 1. População ITT (6 semanas de titulação + 6 semanas de manutenção).

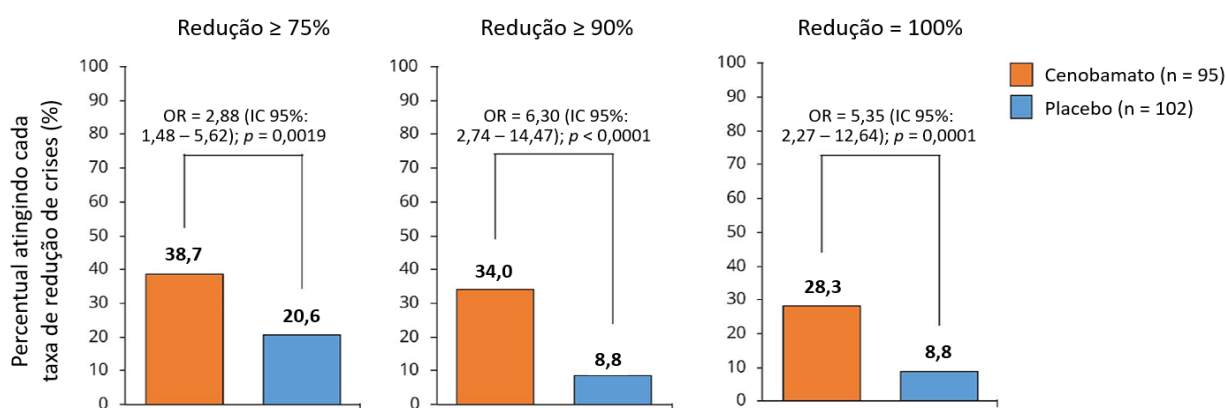


Figura 3 - Percentual de respondedores com diferentes níveis de redução na frequência de crises (≥ 75%, ≥ 90% ou 100%) durante a fase de manutenção de 6 semanas em relação à linha de base (n = 208) no Estudo 1. IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio* (razão de chances).

No Estudo 2, na população por intenção de tratamento modificada (mITT), ou seja, todos os pacientes alocados para cada grupo de tratamento que tomaram, ao menos, a primeira dose corretamente (de placebo ou de cenobamato na dose alocada para cada grupo), a variação percentual mediana na frequência de crises focais durante o tratamento duplo-cego (titulação + 12 semanas de manutenção) foi de -24,0% (intervalo interquartil [IIQ] -45 a -7,0%) para o grupo placebo, -35,5% (IIQ -62,5 a -15,0%; p = 0,0071) para o grupo cenobamato 100 mg e -55,0% para ambos os grupos cenobamato 200 mg (IIQ -73,0% a -23,0; p < 0,0001) e 400 mg (IIQ -85,0% a -28,0; p < 0,0001) (Figura 4; todos os valores de p vs placebo). Durante a fase de manutenção de 12 semanas, 25% (26 de 102 pacientes) no grupo placebo tiveram uma redução de 50% ou mais na frequência de crises (ou seja, respondedores) em comparação com 40% (41 de 102; *odds ratio* [OR] 1,97, IC 95% 1,08–3,56; p = 0,0365) para o grupo de 100 mg de cenobamato, 56% (55 de 98; 3,74, 2,06–6,80; p < 0,0001) para o grupo cenobamato 200 mg, e 64% (61 de 95; 5,24, 2,84–9,67; p < 0,0001) para o grupo cenobamato 400 mg (Figura 5).

As reduções na frequência de crises de 75% ou mais, 90% ou mais e 100% (liberdade de crises) durante a fase de manutenção de 12 semanas foram de 10% (n = 10), 3% (n = 3) e 1% (n = 1), respectivamente, para o grupo placebo; 17% (n = 17; p = 0,2146), 9% (n = 9; p = 0,1340) e 4% (n = 4; p = 0,3688) para o grupo cenobamato 100 mg; 31% (n = 30; p = 0,0003), 17% (n = 17; p = 0,0007) e 11% (n = 11; p = 0,0022) para o grupo cenobamato 200 mg; e 46% (n = 44; p < 0,0001), 28% (n = 27; p < 0,0001) e 21% (n = 20; p < 0,0001) para o grupo cenobamato 400 mg (Figura 6; todos os valores de p vs placebo).

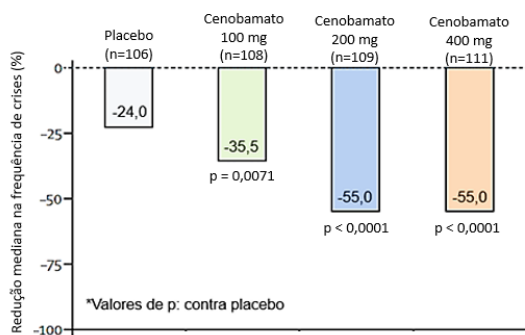


Figura 4 - Redução mediana percentual na frequência de crises normalizado para taxa de 28 dias no Estudo 2. População mITT no Estudo 2 (6 semanas de titulação e 12 semanas de manutenção).

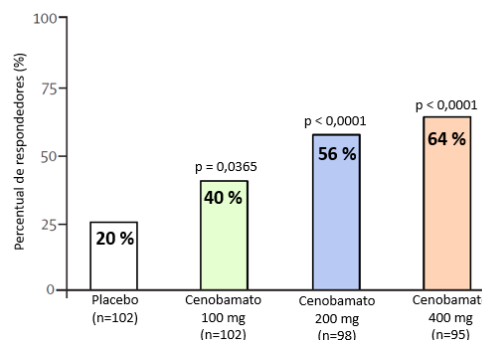


Figura 5 - Proporção de respondedores (≥ 50% de redução na frequência de crises focais em relação à linha de base) durante a fase de manutenção de 12 semanas no Estudo 2 (população mITT manutenção). Os valores de p dos grupos de tratamento com cenobamato são comparados com o grupo placebo.

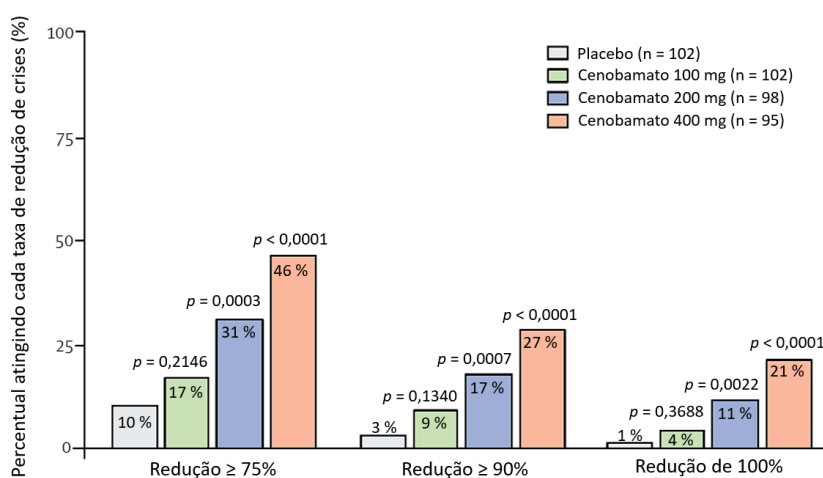


Figura 6 - Percentual de respondedores com diferentes níveis de redução na frequência de crises focais (≥ 75%, ≥ 90% ou 100%) em relação à linha de base durante a fase de manutenção de 12 semanas no Estudo 2. Os valores de p dos grupos de tratamento com cenobamato são aqueles comparados com o grupo placebo.

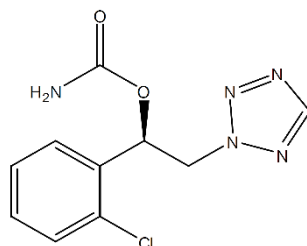
Referências

- [1] S. S. Chung, J. A. French, J. Kowalski, G. L. Krauss, S. K. Lee, M. Maciejowski, W. E. Rosenfeld, M. R. Sperling, S. Mizne, M. Kamin, *Neurology* **2020**, *94*, e2311.
- [2] G. L. Krauss, P. Klein, C. Brandt, S. K. Lee, I. Milanov, M. Milovanovic, B. J. Steinhoff, M. Kamin, *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 38.
- [3] G. Zaccara, D. Franciotta, E. Perucca, *Epilepsia* **2007**, *48*, 1223.
- [4] M. R. Sperling, P. Klein, S. Aboumatar, M. Gelfand, J. J. Halford, G. L. Krauss, W. E. Rosenfeld, D. G. Vossler, R. Wechsler, L. Borchert, M. Kamin, *Epilepsia* **2020**, *61*, 1099.
- [5] L. Ferrari, W. E. Rosenfeld, M. Kamin, *Epilepsia* **2024**, *65*, 1149.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

XCOPRI® (cenobamato) é um alquil-carbamato pertencente à subclasse dos monocarbamatos; seu nome químico é [(1R)-1-(2-clorofenil)-2-(tetrazol-2-il) etil] carbamato. Sua fórmula molecular é $C_{10}H_{10}ClN_5O_2$ e seu peso molecular é 267,67 g/mol. A estrutura química é:



Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX22.

Mecanismo de ação

O mecanismo preciso pelo qual o cenobamato exerce os seus efeitos terapêuticos em pacientes com crises focais (parciais) é desconhecido. Foi demonstrado que o cenobamato reduz o disparo neuronal repetitivo ao inibir as correntes de sódio dependentes de voltagem. É também um modulador alostérico positivo do canal iônico do ácido γ -aminobutírico ($GABA_A$).

Propriedades farmacocinéticas

XCOPRI® (cenobamato) é um composto altamente solúvel e permeável. A farmacocinética do cenobamato não é linear e os aumentos posológicos implicam um aumento desproporcional dos níveis plasmáticos, particularmente em doses superiores a 300 mg. De fato, a área sob a curva (ASC) do cenobamato aumenta de maneira maior que a proporcional à dose após doses orais únicas de 5 a 750 mg (0,0125 a 1,88 vezes a dose máxima recomendada). No entanto, a $C_{máx}$ do cenobamato aumenta de maneira proporcional à dose. As concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas após, aproximadamente, duas semanas de administração uma vez ao dia.

A farmacocinética do cenobamato é semelhante quando usado como monoterapia ou como terapia adjuvante para o tratamento de crises focais (parciais), exceto que a exposição plasmática a doses múltiplas de cenobamato ($C_{máx}$, ASC) diminuiu em 27-28% com a administração concomitante de fenitoína. Não há evidência de qualquer variabilidade relevante entre sexos diferentes; além disso, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética com base em raça e entre idosos (idade > 65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens (18-45 anos).

Absorção

Pelo menos 88% do cenobamato é absorvido após administração oral, com $T_{máx}$ mediano variando de 1 a 4 horas.

Efeito da comida

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cenobamato após a administração de uma refeição rica em gordura (800-1000 calorias com 50% de gorduras).

Comprimidos triturados

A $C_{máx}$ e a AUC plasmáticas dos comprimidos triturados de XCOPRI® (cenobamato) misturados em água, administrados por via oral ou por sonda nasogástrica, foram semelhantes às dos comprimidos inteiros administrados por via oral (intervalo de confiança para AUC e $C_{máx}$ entre 80-125%). O $T_{máx}$ mediano para comprimidos triturados é de 0,5 hora.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V_d/F) de cenobamato após a administração oral é de aproximadamente 40-50 L. A ligação do cenobamato a proteínas plasmáticas é de 60% e independente da concentração *in vitro*. O cenobamato se liga principalmente à albumina humana.

Eliminação

A meia-vida terminal aparente do cenobamato é de 50-60 horas e a depuração oral aparente é de aproximadamente 0,45-0,63 L/hora em um intervalo de doses de 100 mg/dia a 400 mg/dia.

Metabolismo

O cenobamato é extensamente metabolizado. As vias metabólicas primárias são glicuronidação pela UGT2B7 e, em menor extensão, pela UGT2B4, e oxidação pela CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 e, em menor extensão, pela CYP2C19 e CYP3A4/5.

Após a administração de cenobamato radiomarcado, o cenobamato inalterado foi responsável por mais de 98% da ASC total da radioatividade no plasma. O cenobamato inalterado representou 6,8% da dose que foi excretada, principalmente na urina (6,4%).

Excreção

Após a administração de cenobamato radiomarcado, uma média de 93,0% da dose radioativa total foi recuperada na urina (87,8%) e nas fezes (5,2%). Mais de 50% da radioatividade foi excretada dentro de 72 horas após a administração.

Populações Específicas

Com base em dados de indivíduos com idade entre 18 e 77 anos, não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cenobamato com base na idade, sexo ou raça/etnia.

Comprometimento renal:

A ASC plasmática do cenobamato foi 1,4 vezes a 1,5 vezes maior em indivíduos com insuficiência renal leve (Clearance de creatinina [CLcr] ≥ 60 mL/min e < 90 mL/min) e moderada (CLcr ≥ 30 mL/min e < 60 mL/min) após uma dose oral única de 200 mg de XCOPRI® (cenobamato) em comparação com indivíduos saudáveis controles. Em indivíduos com insuficiência renal grave (CLcr < 30 mL/min), a ASC plasmática do cenobamato não se alterou significativamente em comparação com controles saudáveis após dose oral única de 100 mg de XCOPRI® (cenobamato) (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso em Populações Específicas). O efeito da hemodiálise na farmacocinética do cenobamato não foi estudado.

Comprometimento hepático:

A ASC plasmática do cenobamato foi 2,1 vezes e 2,3 vezes maior em indivíduos com insuficiência hepática leve (5-6 pontos na classificação de *Child-Pugh*) e moderada (7-9 pontos na classificação de *Child-Pugh*), respectivamente, após uma única dose oral de 200 mg de XCOPRI® (cenobamato) em comparação com controles saudáveis correspondentes (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Uso em Populações Específicas). O efeito da insuficiência hepática grave na farmacocinética do cenobamato não foi estudado.

Peso corporal:

Foi estimada uma diminuição de 45% da exposição ao longo de um intervalo de peso corporal de 54 kg a 112 kg. Esta variabilidade não é considerada clinicamente relevante ao estabelecer uma dose de cenobamato. No entanto, poderão ter de ser considerados ajustes posológicos de cenobamato em pacientes com alterações de peso $\geq 30\%$ do seu peso corporal inicial, ou mais.

População pediátrica:

A segurança e eficácia de cenobamato em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Estudos de interação medicamentosa

Estudos Clínicos

Álcool

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente significativas para o cenobamato ou o álcool quando administrados concomitantemente.

Fármacos Anticrise (FACs)

Doses múltiplas concomitantes de XCOPRI® (cenobamato) 200 mg uma vez ao dia aumentaram a $C_{\text{máx}}$ e ASC médias da fenitoína em 70% e 84%, respectivamente, e a $C_{\text{máx}}$ e ASC médias do fenobarbital em 34% e 37%, respectivamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Doses múltiplas concomitantes de XCOPRI® (cenobamato) 200 mg uma vez ao dia diminuíram a $C_{\text{máx}}$ e ASC médias da carbamazepina cada uma em 23% (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética dos seguintes medicamentos quando utilizados concomitantemente com cenobamato: ácido valproico, levetiracetam ou lacosamida.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais, durante o tratamento na faixa de dose de 100-400 mg/dia de XCOPRI® (cenobamato), espera-se que as concentrações de lamotrigina diminuam em 21-52% (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS); e espera-se que as concentrações de levetiracetam diminuam em 4-13%, o que não se espera que seja clinicamente significativo.

Em indivíduos tratados com XCOPRI® (cenobamato) no Estudo 1 e no Estudo 2, não houve relação clara entre eficácia e uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, os dados de eficácia do Estudo 1 e do Estudo 2 não suportam a existência de uma interação clinicamente relevante perpetrada pelo XCOPRI® (cenobamato) contra a oxcarbazepina.

Substratos do Citocromo p450 (CYP)

Doses múltiplas concomitantes de XCOPRI® (cenobamato) 200 mg uma vez ao dia diminuíram as $C_{\text{máx}}$ e ASC médias da bupropiona total (substrato do CYP2B6) em 23% e 39%, respectivamente, e diminuíram as $C_{\text{máx}}$ e ASC médias do midazolam (substrato do CYP3A) em 61% e 72%, respectivamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Doses múltiplas concomitantes de XCOPRI® (cenobamato) 200 mg uma vez ao dia aumentaram as $C_{\text{máx}}$ e ASC médias do omeprazol (substrato do CYP2C19) em 83% e 107%, respectivamente (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da varfarina (substrato do CYP2C9) quando utilizada concomitantemente com cenobamato.

Efeitos dos FACs concomitantes na PK do cenobamato

A exposição plasmática a doses múltiplas de cenobamato ($C_{\text{máx}}$ e ASC) diminuiu com a administração concomitante de fenitoína em 27-28%. No entanto, doses repetidas de valproato, fenobarbital e carbamazepina não tiveram qualquer impacto significativo na exposição plasmática a doses múltiplas de cenobamato.

Estudos In Vitro

Enzimas CYP

O cenobamato inibe CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A, mas não inibe CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2D6.

O cenobamato induz CYP2B6, CYP2C8 e CYP3A4, mas não induz CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19.

Sistemas transportadores

O cenobamato não se mostrou substrato da P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ou MATE2-K.

O cenobamato não inibiu a P-gp, OAT1, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, OAT3 ou OATP1B1.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo de QT controlado por placebo em voluntários saudáveis, foi observada uma diminuição do intervalo QTcF dependente da dose com cenobamato. A $\Delta\Delta\text{QTcF}$ média é -10,8 [IC: -13,4, -8,2] mseg para 200 mg uma vez por dia e -18,4 [IC: -21,5, -15,2] mseg para 500 mg uma vez por dia (1,25 vezes o máximo de dose recomendada). Uma porcentagem maior de indivíduos tratados com XCOPRI® (cenobamato) (31% com 200 mg e 66% com 500 mg) apresentaram encurtamento do intervalo QT maior que 20 ms em comparação ao placebo (6-17%). Não foram observadas reduções do intervalo QTc abaixo dos 340 mseg (vide itens 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dados não clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais em humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Carcinogênese

A administração oral de cenobamato (0, 5, 15 ou 35 mg/kg/dia) a camundongos Tg.rasH2 por até 26 semanas não resultou em aumento na incidência de tumores. A administração oral de cenobamato (0, 4, 8 ou 20 mg/kg/dia) a ratos machos e fêmeas por até 87 ou 90 semanas, respetivamente, não resultou em aumento na incidência de tumores. A exposição plasmática na dose mais elevada testada em ratos foi menor do que em humanos na dose humana máxima recomendada (MRHD) de 400 mg/dia.

Mutagênese

O cenobamato foi negativo para genotoxicidade em ensaios in vitro (Ames, linfoma de camundongo) e in vivo (micronúcleo de medula óssea de rato).

Comprometimento da fertilidade

A administração oral de cenobamato (0, 11, 22 ou 44 mg/kg/dia) a ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e continuando nas fêmeas até o dia 6 da gestação não produziu efeitos adversos na fertilidade, desempenho reprodutivo geral ou desenvolvimento embrionário inicial. A exposição plasmática (ASC) na dose mais elevada testada em ratos foi menor do que em humanos no MRHD.

4. CONTRAINDICAÇÕES

XCOPRI® (cenobamato) está contraindicado em pacientes com:

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes;
- Síndrome do QT curto (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) / síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas

Durante o desenvolvimento clínico de XCOPRI® (cenobamato), foram notificados três casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), também conhecida como síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas, dentre os 953 primeiros expostos ao produto, incluindo uma fatalidade; em todos estes casos, XCOPRI® (cenobamato) foi titulado rapidamente (titulação semanal ou mais rápida, dependendo dos estudos). Dado ter sido demonstrado previamente que doses iniciais mais baixas e uma taxa de titulação mais lenta atenuam a ocorrência de reações de hipersensibilidade mediadas imunologicamente (possivelmente pelo desenvolvimento de tolerância imunológica) e podem melhorar a tolerabilidade,^[3] um grande estudo de segurança aberto^[4] acompanhou 1.339 pessoas com crises de início focal (parcial), em que XCOPRI® (cenobamato) foi iniciado com 12,5 mg uma vez por dia e titulado de duas em duas semanas até uma dose máxima de 400 mg foi realizado para avaliar a hipótese de que a taxa de DRESS seria menor ao iniciar cenobamato em dose baixa (12,5 mg/d) e titular o medicamento a cada 2 semanas. Neste estudo, a exposição mediana ao cenobamato (min/máx) foi de 9 meses (0,03, 20,5), com uma dose mediana modal de 200 mg/dia, não tendo havido nenhum caso de DRESS. Embora esse achado não determine que o risco de DRESS seja necessariamente prevenido por uma titulação mais lenta, o estudo estabeleceu que o limite superior do intervalo de confiança (IC) 95% da taxa de incidência é de 3 casos por mil pacientes expostos por ≥ 6 meses com este regime de dose inicial e titulação. Desde sua primeira aprovação mundial em 2020, mais de 100.000 pacientes foram tratados mundialmente com cenobamato; até o presente momento, nenhum caso de DRESS foi reportado em pacientes seguindo a titulação aprovada.^[5] Desta forma, XCOPRI® (cenobamato) deve ser iniciado em 12,5 mg uma vez por dia e titulado de duas em duas semanas (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

DRESS apresenta-se tipicamente (embora não exclusivamente) com febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou edema facial, em associação com outro envolvimento orgânico, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, às vezes semelhante a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Este distúrbio é variável em sua expressão, e outros sistemas orgânicos não citados podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente. XCOPRI® (cenobamato) **deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser reiniciado se não for possível estabelecer uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas** (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Encurtamento do intervalo QT

Num estudo controlado por placebo, uma porcentagem mais elevada de indivíduos que tomaram XCOPRI® (cenobamato) (31% a 200 mg e 66% a 500 mg) apresentou um encurtamento do intervalo QT superior a 20 mseg em comparação com o placebo (6-17%). Não foram observadas reduções do intervalo QTc abaixo de 300 mseg (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

A síndrome do QT curto familiar está associada a um risco aumentado de morte súbita e arritmias ventriculares, particularmente fibrilação ventricular. Acredita-se que tais eventos nessa síndrome ocorram principalmente quando o intervalo QT corrigido cai abaixo de 300 mseg. Dados não clínicos também indicam que o encurtamento do QT está associado à fibrilação ventricular. Desta forma, **pacientes com síndrome do QT curto familiar não devem ser tratados com XCOPRI® (cenobamato)** (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Deve-se ter cautela ao administrar XCOPRI® (cenobamato) e outras drogas que encurtam o intervalo QT, pois pode haver um efeito sinérgico no intervalo QT, que aumentaria o risco de encurtamento do QT.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Comportamento e Ideação Suicidas

Fármacos anticrise (FACs), incluindo XCOPRI® (cenobamato), aumentam o risco de pensamentos ou comportamento suicida em pacientes que tomam esses medicamentos para qualquer indicação. Os pacientes tratados com qualquer FAC para qualquer indicação devem ser monitorados quanto ao surgimento ou agravamento de depressão, pensamentos ou comportamento suicida e/ou quaisquer mudanças incomuns de humor ou comportamento.

Análises agrupadas de 199 ensaios clínicos controlados por placebo (monoterapia e terapia adjuvante) de 11 FACs diferentes mostraram que os pacientes randomizados para uma das FACs tinham aproximadamente o dobro do risco (Risco Relativo ajustado 1,8, IC 95%:1,2, 2,7) de pensamento ou comportamento suicida em comparação com pacientes randomizados para placebo. Nesses ensaios, que tiveram uma duração mediana de tratamento de 12 semanas, a taxa de incidência estimada de comportamento ou ideação suicida entre 27.863 pacientes tratados com FACs foi de 0,43%, em comparação com 0,24% entre 16.029 pacientes tratados com placebo, representando um aumento de, aproximadamente, um caso de pensamento ou comportamento suicida para cada 530 pacientes tratados. Houve quatro suicídios em pacientes tratados com drogas nos ensaios e nenhum em pacientes tratados com placebo, mas o número é muito pequeno para permitir qualquer conclusão sobre o efeito da droga no suicídio.

O risco aumentado de pensamentos ou comportamentos suicidas com FACs foi observado já uma semana após o início do tratamento medicamentoso com FACs e persistiu durante o período de tratamento avaliado. Como a maioria dos ensaios incluídos na análise não se estendeu além de 24 semanas, o risco de pensamentos ou comportamento suicida além de 24 semanas não pôde ser avaliado.

O risco de pensamentos ou comportamentos suicidas foi geralmente consistente entre as drogas nos dados analisados. O achado de risco aumentado com FACs de mecanismos de ação variados e em uma variedade de indicações sugere que o risco se aplica a todos os FACs usados para qualquer indicação. O risco não variou substancialmente de acordo com a idade (5-100 anos) nos ensaios clínicos analisados.

Ao se considerar prescrever XCOPRI® (cenobamato) ou qualquer outro FAC, deve-se buscar equilibrar este risco com o risco da doença não tratada. A epilepsia e muitas outras doenças para as quais os FACs são prescritos estão associados a alta morbimortalidade e a um risco aumentado de pensamentos e comportamentos suicidas. Caso surjam pensamentos e comportamentos suicidas durante o tratamento, o médico prescritor precisa considerar se o surgimento desses sintomas em determinado paciente pode estar relacionado à doença em tratamento.

Sonolência e fadiga

XCOPRI® (cenobamato) pode causar aumento dose-dependente na sonolência e reações adversas relacionadas à fadiga (sonolência, fadiga, astenia, mal-estar, hipersonia, sedação e letargia) [vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS]. No Estudo 1 e no Estudo 2, 31% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 100 mg/dia, 36% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 200 mg/dia e 57% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 400 mg/dia relataram, pelo menos, uma dessas reações adversas, em comparação com 19% dos pacientes que receberam placebo. As reações adversas relacionadas à sonolência e fadiga foram graves em 0,4% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo e levaram à descontinuação em 2% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) em comparação com 1% dos pacientes que receberam placebo.

Tonturas e distúrbios na marcha e coordenação

XCOPRI® (cenobamato) pode causar reações adversas dose-dependentes relacionadas a tonturas e distúrbios na marcha e coordenação (tonturas, vertigens, distúrbios do equilíbrio, ataxia, nistagmo, distúrbios da marcha e coordenação anormal) [vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS]. No Estudo 1 e no Estudo 2, 21% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 100 mg/dia, 31% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 200 mg/dia e 52% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 400 mg/dia relataram pelo menos uma dessas reações adversas, em comparação com 18% dos pacientes que receberam placebo. Tonturas e distúrbios na marcha e reações adversas de coordenação foram graves em 2% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo e levaram à descontinuação em 5% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) em comparação com 1% dos pacientes que receberam placebo.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Disfunção cognitiva

XCOPRI® (cenobamato) pode causar eventos adversos relacionados à função cognitiva (ou seja, comprometimento da memória, distúrbio de atenção, amnésia, estado de confusão, afasia, distúrbio da fala, lentidão de pensamento, desorientação e retardo psicomotor) (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). No Estudo 1 e no Estudo 2, 6% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 100 mg/dia, 6% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 200 mg/dia e 9% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 400 mg/dia relataram, pelo menos, um destes eventos adversos, em comparação com 2% dos pacientes que receberam placebo. Nenhum evento relacionado à disfunção cognitiva foi grave em pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) ou em pacientes que receberam placebo. As reações adversas relacionadas à disfunção cognitiva levaram à descontinuação em 0,4% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato), em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo.

Mudanças Visuais

XCOPRI® (cenobamato) pode causar reações adversas relacionadas a alterações visuais, incluindo diplopia, visão turva e visão prejudicada (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). No Estudo 1 e no Estudo 2, 9% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 100 mg/dia, 9% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 200 mg/dia e 18% dos pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) 400 mg/dia relataram, pelo menos, uma dessas reações adversas, em comparação com 2% dos pacientes que receberam placebo. Nenhum evento relacionado à alteração visual foi grave em pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) ou em pacientes que receberam placebo. A alteração visual levou à descontinuação em 0,5% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato), em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo.

Lesão Hepática

Lesão hepática clinicamente significativa foi relatada em pacientes tratados com cenobamato no período pós-comercialização. Sinais de lesão hepática, incluindo transaminases hepáticas séricas acentuadamente elevadas com bilirrubina total elevada, foram relatados após a administração. Insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante foi relatada no período pós-comercialização. Elevações das transaminases hepáticas séricas ocorreram em pacientes recebendo cenobamato em ensaios clínicos (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). Deve ser realizada a dosagem das transaminases séricas (ALT e AST) e a bilirrubina total, se não estiverem disponíveis recentemente (ou seja, nos últimos 3 meses), antes do início do tratamento com cenobamato, para estabelecer a função hepática basal. Monitorar sinais e sintomas de qualquer lesão hepática durante o tratamento e dosar os níveis séricos de ALT e AST e bilirrubina total imediatamente em pacientes que desenvolverem sinais ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção hepática (por exemplo, náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal no quadrante superior direito, fadiga, anorexia, icterícia, urina escura). Interromper ou descontinuar o tratamento com cenobamato em pacientes que desenvolverem lesão hepática sem etiologia alternativa. Elevação das transaminases hepáticas séricas superior a três vezes o intervalo de referência, com bilirrubina total elevada superior a duas vezes o intervalo de referência, é um importante preditor de lesão hepática grave. A identificação precoce de níveis séricos elevados de transaminases hepáticas e bilirrubina total e a interrupção ou descontinuação do tratamento com cenobamato podem diminuir o risco de um desfecho grave.

Retirada de XCOPRI® (cenobamato)

Tal como acontece com a maioria dos fármacos anticrise (FACs), XCOPRI® (cenobamato) geralmente deve ser retirado gradualmente devido ao risco de aumento da frequência de crises e estado de mal epilético (vide itens 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Porém, se a retirada for necessária devido a um evento adverso grave, a descontinuação rápida pode ser considerada.

Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

XCOPRI® (cenobamato) não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja clinicamente necessário.

Não existem dados adequados sobre o risco potencial para o desenvolvimento embriofetal associado ao uso de XCOPRI® (cenobamato) em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Dados de segurança pré-clínica). Nestes estudos, a administração de cenobamato durante a gravidez ou durante a lactação resultou em efeitos adversos no desenvolvimento (aumento da mortalidade embriofetal, diminuição do peso corporal do feto e da prole, comprometimento neurocomportamental e reprodutivo na prole) em exposições clinicamente relevantes ao medicamento.

A descontinuação dos fármacos anticrise (FACs) pode resultar na exacerbação da doença, o que pode ser perigoso para a mãe e para o feto. A gravidez de mulheres em tratamento com XCOPRI® (cenobamato) deve ser monitorada.

Categoria C de risco na gravidez:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de cenobamato no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos do medicamento na produção de leite. Em estudos animais (ratos), o cenobamato se mostrou presente no leite em concentrações semelhantes às do plasma materno. Portanto, a amamentação não é recomendada. No entanto, se o tratamento com XCOPRI® (cenobamato) for necessário durante a amamentação, o benefício/risco do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

- Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. XCOPRI® (cenobamato) não está indicado para uso pediátrico.

- Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de XCOPRI® (cenobamato) não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar sua segurança e eficácia na população idosa. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando no limite inferior da faixa de dose, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática ou renal e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns pacientes poderão apresentar sonolência ou outros sintomas relacionados com o sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Assim sendo, recomenda-se precaução nos pacientes que executam tarefas especializadas, por exemplo, condução de veículos ou utilização de máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas (especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

12,5 mg:

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

50 mg:

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

100 mg:

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes azul de indigotina 132 laca de alumínio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

200 mg:

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de XCOPRI® (cenobamato) em outras drogas

A Tabela 2 resume o efeito de XCOPRI® (cenobamato) em outros medicamentos (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Tabela 2. Interações medicamentosas farmacocinéticas

Interações medicamentosas		
Medicamento ou substrato	Efeito do cenobamato no fármaco ou substrato	Recomendação Clínica
Lamotrigina	↓ as concentrações plasmáticas	Devido a um potencial de eficácia reduzida destas drogas, pode-se aumentar a dose de lamotrigina ou carbamazepina, conforme necessário, quando usado concomitantemente com cenobamato.
Carbamazepina	↓ as concentrações plasmáticas	
Fenitoína	↑ as concentrações plasmáticas	Devido a um potencial aumento de 2 vezes nos níveis de fenitoína, recomenda-se diminuir gradualmente a dose de

		fenitoína em até 50% à medida que cenobamato está sendo titulado.
Fenobarbital	↑ as concentrações plasmáticas	Devido a um potencial aumento do risco de reações adversas destes medicamentos, considere uma redução na dose de fenobarbital ou clobazam, conforme clinicamente apropriado, quando utilizado concomitantemente com cenobamato.
Desmetilclobazam (metabólito ativo do clobazam)	↑ as concentrações plasmáticas	
Substratos do CYP2B6	↓ as concentrações plasmáticas	Devido ao potencial de redução de eficácia destes fármacos, sugere-se aumentar a dose de substratos do CYP2B6 ou CYP3A4, conforme necessário, quando utilizados concomitantemente com cenobamato.
Substratos do CYP3A4	↓ as concentrações plasmáticas	
Contraceptivos orais	↓ as concentrações plasmáticas	Devido ao potencial de eficácia reduzida dos contraceptivos orais, as mulheres devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais adicionais ou alternativos enquanto estiverem em uso de cenobamato.
Substratos do CYP2C19	↑ as concentrações plasmáticas	Devido ao potencial aumento do risco de reações adversas destes medicamentos, sugere-se considerar uma redução na dose de substratos do CYP2C19, conforme clinicamente apropriado, quando usados concomitantemente com cenobamato.
Depressores do SNC e álcool	O uso concomitante de cenobamato com outros depressores do SNC, incluindo álcool, pode aumentar o risco de reações adversas neurológicas, incluindo sedação e sonolência.	Sugere-se evitar o uso concomitante de cenobamato com outros depressores do SNC, incluindo álcool.

Medicamentos que encurtam o intervalo QT

XCOPRI® (cenobamato) pode encurtar o intervalo QT; portanto, deve-se ter cautela ao administrar XCOPRI® (cenobamato) e outros medicamentos que encurtam o intervalo QT (vide itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Interações com álcool

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na atenção objetiva, desempenho psicomotor e testes de memória, além de outros testes subjetivos do SNC, após o uso concomitante de XCOPRI® (cenobamato) e etanol (preparação de etanol a 40% em suco de laranja dosado a 0,7 g/kg para homens e 0,57 g/kg para mulheres) em indivíduos saudáveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto:

XCOPRI® 12,5 mg: comprimido circular biconvexo, sem vinco, de cor branca ou quase branca.

XCOPRI® 50 mg: comprimido revestido circular biconvexo, sem vinco, de cor amarelo claro à escuro.

XCOPRI® 100 mg: comprimido revestido circular biconvexo, sem vinco, de cor marrom claro à escuro.

XCOPRI® 200 mg: comprimido revestido oblongo, sem vinco, de cor laranja claro à escuro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

XCOPRI® (cenobamato) pode ser tomado a qualquer hora, com ou sem alimentos. A dose diária é administrada uma única vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário de cada dia. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros com líquido.

Como forma alternativa de administração, os comprimidos de XCOPRI® (cenobamato) podem ser triturados. O comprimido triturado pode ser misturado com água e administrado por via oral (como uma suspensão oral) ou administrado por via nasogástrica (via tubo), conforme descrito abaixo.

Administração de comprimidos triturados por via oral como suspensão oral

1. Triture o número apropriado de comprimido(s) para a dose prescrita.
2. Em um copo, misture o(s) comprimido(s) triturado(s) e cerca de 25 mL de água.
3. Agite para suspender o(s) comprimido(s) triturado(s).
4. Beber a suspensão imediatamente. Não guardar a mistura de comprimido e água para uso posterior.
5. Para garantir que não restam resíduos de comprimidos no recipiente, enxágue o copo com cerca de 25 mL de água, agite e tome.
6. Confirme visualmente se não restam partículas no recipiente. Se permanecerem partículas, repita a etapa 5.

Administração de comprimidos triturados via tubo nasogástrico (NG)

1. Esmague o número apropriado de comprimido(s) para a dose prescrita.
2. Em um recipiente apropriado, misture o(s) comprimido(s) triturado(s) e 25 mL de água.
3. Agite para suspender o(s) comprimido(s) triturado(s).
4. Certificando-se de que não restam partículas no recipiente, aspire a suspensão com uma seringa e aplique no Tubo NG. Utilizar a suspensão imediatamente
5. Encha novamente a seringa com cerca de 10 mL de água, agite suavemente e administre no Tubo NG.
6. Confirme visualmente se não restam partículas na seringa. Se permanecerem partículas, repita o passo 5.

Posologia

- Doses para tratamento adjuvante de crises focais (parciais), com ou sem generalização secundária, em pacientes adultos com diagnóstico de epilepsia.

XCOPRI® (cenobamato) é administrado por via oral uma vez ao dia. A dose inicial recomendada é de 12,5 mg uma vez ao dia, a qual deve ser aumentada, a cada 2 semanas, para 25 mg uma vez ao dia e então para 50 mg uma vez ao dia; a partir dos 50 mg ao dia, a dose diária pode ser aumentada em 50 mg a cada 2 semanas, até a dose de manutenção recomendada de 200 mg uma vez ao dia ou até a dose considerada satisfatória pelo médico. **A dose máxima é de 400 mg uma vez ao dia** (Tabela 3).

As doses e a titulação recomendadas não devem ser excedidas devido ao potencial de reações adversas graves (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Tabela 3. Dose recomendada para crises de início focal (parcial) em adultos.

Dose inicial e titulações	
Semanas 1 e 2	12,5 mg uma vez ao dia
Semanas 3 e 4	25 mg uma vez ao dia
Semanas 5 e 6	50 mg uma vez ao dia
Semanas 7 e 8	100 mg uma vez ao dia
Semanas 9 e 10	150 mg uma vez ao dia
Dose de manutenção	
Semana 11 em diante	200 mg uma vez ao dia
Doses acima de 200 mg diários	
<i>Se necessário</i> , com base na resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada acima de 200 mg a partir da semana 13, em incrementos de 50 mg uma vez ao dia a cada duas semanas, até 400 mg.	
Semanas 13 e 14	250 mg uma vez ao dia
Semanas 15 e 16	300 mg uma vez ao dia
Semanas 17 e 18	350 mg uma vez ao dia
Semana 19 em diante	400 mg uma vez ao dia (<i>Dose máxima diária</i>)

Ajustes de dose para populações específicas

- Pacientes com comprometimento hepático

A exposição ao cenobamato foi maior em pacientes com comprometimento hepático crônico. XCOPRI® (cenobamato) deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (5-9 pontos na escala *Child-Pugh*); a dose máxima recomendada para estes pacientes é de 200 mg uma vez ao dia. XCOPRI® (cenobamato) não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento hepático grave (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Específicas).

- Pacientes com comprometimento renal

XCOPRI® (cenobamato) deve ser usado com cautela e a redução da dose pode ser considerada em pacientes com comprometimento renal leve a moderado ($CLCr \geq 30$ mL/min e < 90 mL/min) e grave ($CLCr < 30$ mL/min). A dose máxima recomendada para pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou grave é de 200 mg/dia. O uso em pacientes com doença renal terminal ou em diálise não é recomendado (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Específicas).

- Pacientes idosos (65 anos de idade ou mais)

Os estudos clínicos com XCOPRI® (cenobamato) não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para estabelecer a segurança e a eficácia do medicamento nessa população. Recomenda-se cautela na escolha da dose para pacientes idosos, iniciando preferencialmente na extremidade inferior da faixa posológica. Esta conduta considera a maior frequência de redução das funções hepática, renal ou cardíaca, bem como a de doenças concomitantes e uso de outras terapias medicamentosas. (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Específicas).

- População pediátrica

A segurança e a eficácia de XCOPRI® (cenobamato) em crianças e adolescentes (0 meses a 18 anos) não foram estabelecidas até o momento. Não há dados disponíveis.

Esquecimento de doses

Se o atraso não exceder 12 horas além do horário programado para a tomada de XCOPRI® (cenobamato), o paciente deve tomar a dose esquecida imediatamente. Se o atraso for maior que 12 horas, deve-se pular a dose esquecida e manter a próxima dose no horário habitual. **Não se recomenda dobrar a dose para compensar.**

Descontinuando XCOPRI® (cenobamato)

Se XCOPRI® (cenobamato) for descontinuado, a dose deve ser reduzida gradualmente durante um período de, pelo menos, 2 semanas, a menos que questões de segurança exijam uma retirada abrupta (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves são descritas com mais detalhes na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

- Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) / síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas;
- Encurtamento do intervalo QT;
- Comportamento e ideação suicidas;
- Reações adversas neurológicas;
- Reações à retirada de fármacos anticrise (FACs).

Estudos clínicos

Como os estudos clínicos foram conduzidos sob condições muito variadas e por durações distintas, as frequências de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as frequências nos estudos clínicos de outro medicamento, bem como podem não refletir as frequências observadas na prática.

Em todos os ensaios controlados e não controlados realizados em pacientes adultos com crises focais (parciais), XCOPRI® (cenobamato) foi administrado como terapia adjuvante a 1.944 pacientes. Destes pacientes, 1.575 foram tratados durante pelo menos 6 meses, 710 durante pelo menos 12 meses, 349 durante pelo menos 24 meses e 320 durante pelo menos 36 meses. Um total de 658 pacientes (442 pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) e 216 pacientes tratados com placebo) constituíram a população de segurança na análise agrupada de estudos controlados por placebo em pacientes com crises focais (parciais) (Estudos 1 e 2) [vide item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA]. **As reações adversas apresentadas abaixo baseiam-se nesta população de segurança; a duração média do tratamento nestes estudos foi de 18 semanas.** Dos pacientes nesses estudos, aproximadamente 49% eram do sexo masculino, 76% eram caucasianos e a idade média era de 39 anos.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Sonolência;
- Tontura;
- Alterações do equilíbrio e da marcha;
- Fadiga (sensação de cansaço);
- Cefaleia (dor de cabeça).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Vertigem (sensação de estar rodando);
- Diplopia (visão dupla), visão turva (borrada);
- Constipação (prisão de ventre), dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômito, náusea;
- Boca seca, redução de apetite;
- Nasofaringite, faringite (infecções de garganta), infecção do trato urinário (cistite);
- Aumento da Alanina Aminotransferase (ALT)*, aumento da Aspartato Aminotransferase (AST)* (alterações em exames do fígado);
- Lombalgia;
- Disartria, afasia (alterações na fala);
- Nistagmo (movimentos involuntários dos olhos);
- Ataxia (desequilíbrio);
- Astenia (fraqueza);
- Comprometimento de memória, estado confusional;
- Humor eufórico (estado exagerado de empolgação, podendo incluir humor expansivo ou irritável), irritabilidade.
- Tremores;
- Dismenorreia (cólicas menstruais);
- Dispneia (sensação de falta de ar).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizaram este medicamento):

- Palpitações (sensação dos batimentos cardíacos);
- Redução de peso;
- Dor torácica musculoesquelética (dor no peito);
- Disgeusia (alteração ou diminuição no paladar);
- Enxaqueca;
- Ideação suicida;
- Polaciúria (eliminação excessiva de urina);
- Soluços;
- Prurido (coceiras), *rash* papular (erupção na pele);
- Ferimento.

Reações adversas com frequências não conhecidas:

- Psicose (alucinações, delírios/paranoia), hostilidade, agressão;
- Insuficiência hepática;
- Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) / síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas;
- Encurtamento do intervalo QT;
- Comportamento e ideação suicidas;

As taxas de descontinuação devido a eventos adversos foram de 11%, 9% e 21% para pacientes randomizados para receber XCOPRI® (cenobamato) em doses de 100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia, respectivamente, em comparação com 4% em pacientes randomizados para receber placebo. As reações adversas mais comumente (1% ou mais em qualquer grupo de tratamento com cenobamato e maiores que o placebo) que levaram à descontinuação, em ordem decrescente de frequência, foram ataxia, tontura, sonolência, diplopia, nistagmo e vertigem.

Anormalidades laboratoriais***Transaminases Hepáticas***

No Estudo 2, houve uma elevação pós-basal da alanina aminotransferase (ALT) para mais de 3 vezes o limite superior do normal (LSN) em 1 (0,9%) paciente tratado com 100 mg de XCOPRI® (cenobamato), 2 (1,8%) pacientes tratados com 200 mg e 3 (2,7%) pacientes tratados com 400 mg, em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo. A elevação máxima da ALT foi de 7,6 vezes o LSN em pacientes tratados com 400 mg de XCOPRI® (cenobamato).

Potássio

Em estudos clínicos, houve uma elevação pós-basal dos valores de potássio superiores a 5 meq/L (limite superior do intervalo de referência) em pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato). No Estudo 1, houve 17 (17%) pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) 200 mg em comparação com 8 (7%) pacientes que tomaram placebo com valores basais normais de potássio que tiveram pelo menos um valor máximo pós-basal superior a 5 meq/L. No Estudo 2, houve uma distribuição relacionada à dose em que pelo menos um valor de potássio pós-basal foi superior a 5 meq/L, ocorrendo em 8,3%, 9,1% e 10,8% dos pacientes tratados com XCOPRI® (cenobamato) 100 mg, 200 mg e 400 mg, respectivamente, em comparação com 5,6% dos pacientes que tomaram placebo. Dois pacientes apresentaram valor máximo de potássio de 5,9 meq/L.

Outras reações adversas

Distúrbios gastrointestinais: Houve uma incidência de apendicite na população geral de segurança do ensaio clínico de 2,9 casos de apendicite/1.000 pacientes-ano de exposição, o que excede a taxa de base esperada na população em geral.

Reações adversas em função do gênero

Não foram observadas diferenças significativas entre os sexos na incidência de reações adversas.

Experiência de pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de XCOPRI® (cenobamato). Como estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar, com segurança, a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Transtornos Psiquiátricos: psicose (alucinações, delírios/paranoia), hostilidade, agressão.

Distúrbios Hepatobiliares: Insuficiência hepática.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com superdoses de XCOPRI® (cenobamato) em humanos é limitada.

Não existe antídoto específico para superdose de XCOPRI® (cenobamato). Em caso de sobredose, devem ser utilizadas práticas médicas padrão para o tratamento de qualquer sobredose. Devem ser garantidas vias aéreas, oxigenação e ventilação adequadas; recomenda-se a monitorização da frequência e ritmo cardíacos e dos sinais vitais. Um centro de controle de intoxicações certificado deve ser contatado para obter informações atualizadas sobre o tratamento de overdose com XCOPRI® (cenobamato). Não existem dados sobre a remoção de XCOPRI® (cenobamato) por diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 12,5 mg: 1.0043.1577

Registro 50 mg, 100 mg e 200 mg: 1.0043.1578

Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3.565 – Itapevi – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/03/2026.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMEN TO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VPS	12,5 MG COM 50, 100 E 200 MG COM REV