

FÓRMULAS

Cada comprimido de CANFIX 12,5 contiene:

Cenobamato 12,500 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 49,550 mg, almidón glicolato sódico 4,080 mg, hidroxipropilcelulosa 0,510 mg, dióxido de silicio coloidal 0,680 mg, estearato de magnesio 0,680 mg.

Cada comprimido recubierto de CANFIX 25 contiene:

Cenobamato 25,0000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 61,6875 mg, almidón glicolato sódico 5,7000 mg, hidroxipropilcelulosa 0,7125 mg, dióxido de silicio coloidal 0,9500 mg, estearato de magnesio 0,9500 mg, Opadry II blanco 2,3750 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 0,9500 mg, dióxido de titanio 0,5938 mg, polietilenglicol 3000 0,4798 mg, talco 0,3515 mg), óxido de hierro rojo 0,1100 mg, óxido de hierro negro 0,0150 mg.

Cada comprimido recubierto de CANFIX 50 contiene:

Cenobamato 50,0000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 123,3750 mg, almidón glicolato sódico 11,4000 mg, hidroxipropilcelulosa 1,4250 mg, dióxido de silicio coloidal 1,9000 mg, estearato de magnesio 1,9000 mg, Opadry II blanco 4,7500 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 1,9000 mg, dióxido de titanio 1,1875 mg, polietilenglicol 3000 0,9595 mg, talco 0,7030 mg), óxido de hierro rojo 0,2200 mg, óxido de hierro negro 0,0300 mg.

Cada comprimido recubierto de CANFIX 100 contiene:

Cenobamato 100,0000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 246,7500 mg, almidón glicolato sódico 22,8000 mg, hidroxipropilcelulosa 2,8500 mg, dióxido de silicio coloidal 3,8000 mg, estearato de magnesio 3,8000 mg, Opadry II blanco 9,5000 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 3,8000 mg, dióxido de titanio 2,3750 mg, polietilenglicol 3000 1,9190 mg, talco 1,4060 mg), óxido de hierro rojo 0,4400 mg, óxido de hierro negro 0,0600 mg.

Cada comprimido recubierto de CANFIX 150 contiene:

Cenobamato 150,0000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 370,1250 mg, almidón glicolato sódico 34,2000 mg, hidroxipropilcelulosa 4,2750 mg, dióxido de silicio coloidal 5,7000 mg, estearato de magnesio 5,7000 mg, Opadry II blanco 14,2500 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 5,7000 mg, dióxido de titanio 3,5625 mg, polietilenglicol 3000 2,8785 mg, talco 2,1090 mg), óxido de hierro rojo 0,6600 mg, óxido de hierro negro 0,0900 mg.

Cada comprimido recubierto de CANFIX 200 mg. contiene:

Cenobamato 200,0000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 493,5000 mg, almidón glicolato sódico 45,6000 mg, hidroxipropilcelulosa 5,7000 mg, dióxido de silicio coloidal 7,6000 mg, estearato de magnesio 7,6000 mg, Opadry II blanco 19,0000 mg (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 7,6000 mg, dióxido de titanio 4,7500 mg, polietilenglicol 3000 3,8380 mg, talco 2,8120 mg), óxido de hierro rojo 0,8800 mg, óxido de hierro negro 0,1200 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicación antiepiléptica.

Cód. ATC: N03AX25

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Interacciones con el alcohol

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

Electrofisiología cardíaca

En un estudio de intervalo QT controlado con placebo en voluntarios sanos, se observó un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcF con cenobamato. El $\Delta\Delta\text{QTc}$ medio es de -11 [-13, -8] mseg para 200 mg una vez al día y de -18 [-22, -15] mseg para 500 mg una vez al día (1,25 veces la dosis máxima recomendada). Un porcentaje mayor de sujetos tratados con cenobamato (31 % con 200 mg y 66 % con 500 mg) tuvieron un acortamiento del intervalo QT de más de 20 mseg en comparación con placebo (6-17 %). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de los 300 mseg.

Farmacocinética

El AUC de cenobamato aumenta de manera mayor que la proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de 5 a 750 mg (0,0125 a 1,88 veces la dosis máxima recomendada).

La C_{máx} de cenobamato aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente dos semanas de dosificación una vez al día.

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

Absorción

Al menos el 88 % del cenobamato se absorbe después de la administración oral, con una mediana de T_{máx} que varía de 1 a 4 horas.

Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

Eliminación

La semivida terminal aparente del cenobamato es de 50-60 horas y el aclaramiento oral aparente es de aproximadamente 0,45-0,63 L/hora en un rango de dosis de 100 mg/día a 400 mg/día.

Metabolismo

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

Tras la administración de cenobamato radiomarcado, el cenobamato inalterado representó más del 98 % del AUC total de la radiactividad en plasma. El cenobamato inalterado representó el 6,8 % de la dosis, que se excretó principalmente en la orina (6,4 %).

Excreción

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

Poblaciones específicas

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

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC plasmático del cenobamato fue de 1,4 a 1,5 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal leve (CLcr de 60 a menos de 90 mL/min) y moderada (CLcr de 30 a menos de 60 mL/min) después de una dosis oral única de 200 mg de cenobamato en comparación con controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr inferior a 30 mL/min), el AUC plasmático del cenobamato no cambió significativamente en comparación con controles sanos después de una dosis oral única de 100 mg de cenobamato. No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del cenobamato.

Pacientes con insuficiencia hepática

El AUC plasmática de cenobamato fue 2,1 y 2,3 veces mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve (5-6 puntos en la evaluación de Child-Pugh) y moderada (7-9 puntos en la evaluación de Child-Pugh), respectivamente, después de una dosis oral única de 200 mg de cenobamato en comparación con controles sanos emparejados. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética del cenobamato.

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos

Alcohol

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

FAE

Múltiples dosis de cenobamato 200 mg concomitante una vez al día aumentaron la C_{máx} y el AUC promedio de la fenitoína en un 70 % y un 84 %, respectivamente, y la C_{máx} y el AUC promedio del fenobarbital en un 34 % y un 37 %, respectivamente. Dosis múltiples de cenobamato 200 mg una vez al día concomitantemente redujeron la C_{máx} media y el AUC de carbamazepina en un 23 % cada una.

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

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, durante el tratamiento dentro del rango de dosis de cenobamato de 100-400 mg/día, se espera que las concentraciones de lamotrigina disminuyan en un 21-52 %; y se espera que las concentraciones de levetiracetam disminuyan en un 4-13 %, lo que no se espera que sea clínicamente significativo.

En sujetos tratados con cenobamato, no hubo una relación clara entre la eficacia y el uso concomitante de oxcarbazepina. Como tal, los datos de eficacia no respaldan la existencia de una interacción clínicamente relevante perpetrada por cenobamato frente a oxcarbazepina.

Sustratos del CYP

Múltiples dosis de cenobamato 200 mg una vez al día concomitante disminuyeron la C_{máx} y el AUC medios del bupropión total (sustrato del CYP2B6) en un 23 % y un 39 %, respectivamente, y disminuyeron la C_{máx} y el AUC medios del midazolam (sustrato del CYP3A) en un 61 % y un 72 %, respectivamente.

Múltiples dosis de cenobamato 200 mg una vez al día concomitante aumentaron la C_{máx} y el AUC medios del omeprazol (sustrato del CYP2C19) en un 83 % y un 107 %, respectivamente. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la warfarina (sustrato del CYP2C9) cuando se utilizó concomitantemente con cenobamato.

Efectos de los fármacos antiepilépticos concomitantes en la farmacocinética del cenobamato. La exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato (C_{máx}, AUC) disminuyó con la administración conjunta de fenitoína en un 27-28 %. Sin embargo, la administración repetida de dosis de valproato, fenobarbital y carbamazepina no tuvo ningún impacto significativo en la exposición plasmática a dosis múltiples de cenobamato.

Estudios in vitro

Enzimas CYP

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

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

Sistemas 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

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

Recomendaciones generales de dosificación

Monoterapia y terapia complementaria

CANFIX se administra por vía oral una vez al día. La dosificación y titulación recomendadas, que no deben superarse debido al potencial de reacciones adversas graves, 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
Régimen de titulación	
Semana 3 y 4	25 mg una vez al día
Semana 5 y 6	50 mg una vez al día
Semana 7 y 8	100 mg una vez al día
Semana 9 y 10	150 mg una vez al día
Dosificación de mantenimiento	
Semana 11 y siguientes	200 mg una vez al día
Dosificación máxima	
Si es necesario, en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse por encima de 200 mg en incrementos de 50 mg una vez al día cada dos semanas hasta 400 mg.	400 mg una vez al día

Modificaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la escala Child-Pugh), la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día. No se recomienda el uso de **CANFIX** en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interrupción de CANFIX

Si se interrumpe el tratamiento con **CANFIX**, la dosificación se debe reducir gradualmente durante un período de al menos 2 semanas, a menos que las cuestiones de seguridad requieran una suspensión abrupta.

CONTRAINDICACIONES

CANFIX está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al cenobamato o a cualquiera de los componentes inactivos de **CANFIX**.
- Síndrome de intervalo QT corto familiar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica.

Se ha informado una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que tomaron cenobamato. Se ha producido DRESS, incluida una muerte, cuando se tituló rápidamente la dosis de cenobamato (titulación semanal o más rápida). No se informaron casos de DRESS en un estudio de seguridad abierto de 1339 pacientes con convulsiones de inicio parcial cuando se inició cenobamato con 12,5 mg una vez al día y se tituló cada dos semanas.

Este hallazgo no establece que el riesgo de DRESS se prevenga con una titulación más lenta; sin embargo, cenobamato debe iniciarse con 12,5 mg una vez al día y titularse cada dos semanas. El síndrome DRESS se presenta típicamente, aunque no de forma exclusiva, con fiebre, exantema, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con afectación de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, que a veces se asemejan a una infección viral aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Este trastorno es variable en su expresión y pueden estar afectados otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Es importante señalar que pueden presentarse manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, aunque no haya exantema evidente. Si se presentan dichos signos o síntomas, se debe evaluar al paciente de inmediato. Se debe suspender el tratamiento con cenobamato de inmediato y no reiniciarlo si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Acortamiento del intervalo QT

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

Conducta e ideación suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido cenobamato, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación.

Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y adyuvante) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los FAE presentaban aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, IC del 95 %: 1,2, 2,7) de pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideación o conducta suicida entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue del 0,43 %, en comparación con el 0,24 % entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conducta suicida con FAE se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con FAE y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con fármacos antiepilépticos de distintos mecanismos de acción y en una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los fármacos antiepilépticos utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

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

Tabla 2: Riesgo de pensamientos o conductas suicidas por indicación para fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes que recibieron placebo y presentaron eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes que tomaron el medicamento y presentaron eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes que tomaron medicamentos/ incidencia en pacientes que tomaron placebo	Diferencias de riesgo: pacientes con eventos adicionales que tomaron medicamentos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiatría	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 ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con enfermedades psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

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

Reacciones adversas neurológicas

Somnolencia y fatiga

CANFIX provoca aumentos dependientes de la dosis en las reacciones adversas relacionadas con la somnolencia y la fatiga (somnolencia, fatiga, astenia, malestar, hipersomnolia, sedación y letargo). En distintos estudios 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 100 mg/día, el 36 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 200 mg/día y el 57 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 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 cenobamato en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a la interrupción del tratamiento en el 2 % de los pacientes tratados con cenobamato en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Mareos y alteración de la marcha y la coordinación

Cenobamato provoca reacciones adversas dependientes de la dosis relacionadas con mareos y alteración de la marcha y la coordinación (mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, nistagmo, alteración de la marcha y coordinación anormal).

En distintos estudios, el 21 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 100 mg/día, el 31 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 200 mg/día y el 52 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 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 de mareos y alteración de la marcha y la coordinación fueron graves en el 2 % de los pacientes tratados con cenobamato en comparación con ningún paciente que recibió placebo y llevaron a la interrupción del tratamiento en el 5 % de los pacientes tratados con cenobamato en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron placebo.

Disfunción cognitiva

CANFIX provoca reacciones adversas relacionadas con eventos relacionados con la disfunción cognitiva (es decir, deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, trastorno del habla, lentitud de pensamiento, desorientación y retraso psicomotor). En los estudios clínicos, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 100 mg/día, el 6 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 200 mg/día y el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 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 la disfunción cognitiva fue grave en los pacientes tratados con cenobamato o en los pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la disfunción cognitiva llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0,4 % de los pacientes tratados con cenobamato en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Cambios visuales

CANFIX causa reacciones adversas relacionadas con cambios visuales, incluyendo diplopía, visión borrosa y visión deteriorada. En los dos estudios clínicos, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 100 mg/día, el 9 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 200 mg/día y el 18 % de los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato a 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 visuales fue grave en los pacientes tratados con cenobamato o en los pacientes que recibieron placebo. El cambio visual llevó a la interrupción del tratamiento en el 0,5 % de los pacientes tratados con cenobamato en comparación con ningún paciente que recibió placebo.

Mejora del riesgo

Los médicos deben advertir a los pacientes que no participen en actividades peligrosas que requieran alerta mental, como conducir vehículos motorizados o maquinaria peligrosa, hasta que se conozca el efecto de cenobamato. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de

depresión del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia y sedación, cuando **CANFIX** se usa con otros medicamentos con propiedades sedantes debido a los posibles efectos aditivos.

Retirada de los fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, **CANFIX** debe retirarse en forma gradual debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y estado epiléptico. Pero si es necesario retirar el medicamento debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

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

En estudios con animales, la administración de cenobamato durante el embarazo o durante el embarazo y la lactancia resultó en efectos adversos en el desarrollo (mayor mortalidad embrionofetal, disminución del peso corporal del feto y de la descendencia, deterioro neuroconductual y reproductivo en la descendencia) con exposiciones al fármaco clínicamente relevantes.

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

Datos

Datos en animales

La administración oral de cenobamato (0, 10, 30 o 60 mg/kg/día) a ratas preñadas durante el período de organogénesis resultó en un aumento de la mortalidad embrionofetal, una reducción del peso corporal fetal y una osificación esquelética fetal incompleta con la dosis más alta probada, lo que se asoció con toxicidad materna. Hubo un pequeño aumento de malformaciones viscerales con la dosis alta; sin embargo, no se pudo evaluar completamente el potencial teratogénico debido a la alta tasa de muertes embrionofetales, lo que resultó en un número inadecuado de fetos examinados. La exposición plasmática materna (AUC) a la dosis sin efecto para efectos adversos en el desarrollo embrionofetal (30 mg/kg/día) fue menor que la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 400 mg.

La administración oral de cenobamato (0, 4, 12 o 36 mg/kg/día) a conejas preñadas durante el período de organogénesis resultó en un aumento de la mortalidad embrionofetal a la dosis más alta probada, que se asoció con toxicidad materna. La exposición plasmática materna a la dosis sin efecto (12 mg/kg/día) para efectos adversos en el desarrollo embrionofetal fue menor que la de los seres humanos a la MRHD.

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

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia de cenobamato en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. El cenobamato estaba presente en la leche de rata en concentraciones similares a las del plasma materno.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de tomar cenobamato y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de **CANFIX** o de la afección materna subyacente.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos orales de forma concomitante deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional o alternativo.

Uso en Pediatría

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes

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

Uso geriátrico

Los estudios clínicos con cenobamato no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar la seguridad y eficacia de cenobamato en la población de edad avanzada. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, comenzando generalmente con el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Insuficiencia renal

CANFIX debe usarse con precaución y se puede considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CLcr 30 a menos de 90 mL/min) y severa (CLcr menos de 30 mL/min). No se recomienda el uso en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

CANFIX debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (5-9 puntos en la escala Child-Pugh; clase A o B). En estos pacientes, la dosis máxima recomendada es de 200 mg una vez al día y se puede considerar una reducción adicional de la dosis. No se recomienda el uso de **CANFIX** en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de cenobamato (0, 5, 15 o 35 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 durante un máximo de 26 semanas no produjo un aumento de tumores. La administración oral de cenobamato (0, 4, 8 o 20 mg/kg/día) a ratas macho y hembra durante un máximo de 87 o 90 semanas, respectivamente, no produjo un aumento de tumores. La exposición plasmática a la dosis más alta analizada en ratas fue menor que la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 400 mg/día.

Mutagénesis

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

Alteración 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 continuando en las hembras hasta el día 6 de gestación no produjo efectos adversos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo general ni el desarrollo embrionario temprano. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta analizada en ratas fue menor que la de los seres humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD).

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Abuso

El abuso es el uso intencional y no terapéutico de un fármaco, incluso una sola vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. En un estudio de potencial de abuso en humanos realizado en abusadores de sedantes recreativos (n = 39), se compararon dosis únicas de cenobamato (200 mg y 400 mg) con placebo. Cenobamato en dosis únicas de 400 mg produjo respuestas en medidas subjetivas positivas como "Gusto por la droga", "Gusto general por la droga", "Tomar la droga nuevamente" y "Buenos efectos de la droga" que fueron estadísticamente mayores que las respuestas producidas en estas medidas por placebo. En este estudio, el estado de ánimo eufórico se produjo en mayor medida con cenobamato (400 mg) (8 %) que con placebo (0 %). Los estudios de fase 1 con dosis múltiples ascendentes en sujetos sanos mostraron tasas de euforia y sensación de embriaguez de alrededor del 3 % y alteración de la atención de alrededor del 5 % en sujetos que recibieron dosis supraterapéuticas de cenobamato, pero estos eventos adversos no se presentaron en el grupo placebo. En estudios de fase 2 y 3 en sujetos con epilepsia, el estado de ánimo eufórico, el estado de confusión y la sedación se produjeron en tasas bajas en sujetos que recibieron cenobamato (0,5-2,5 %).

Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de un fármaco, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. Los estudios clínicos en sujetos sanos indican que cenobamato puede causar dependencia física y provocar un síndrome de abstinencia caracterizado por insomnio, disminución del apetito, estado de ánimo deprimido, temblor y amnesia. **CANFIX** debe retirarse gradualmente.

Interacciones medicamentosas

Efecto de **CANFIX** sobre otros fármacos

La Tabla 3 resume el efecto de cenobamato sobre otros fármacos.

Tabla 3: Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos

Tipo de fármaco o sustrato	Efecto de cenobamato sobre el fármaco o sustrato	Recomendación Clínica
Fármacos antiepilépticos		
Lamotrigina	↓ Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de estos medicamentos, aumente la dosis de lamotrigina o carbamazepina, según sea necesario, cuando se use concomitantemente con cenobamato.
Carbamazepina	↓ Concentraciones plasmáticas	

Fenitoína	↑ Concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento de dos veces en los niveles de fenitoína, reduzca gradualmente la dosis de fenitoína hasta en un 50 % a medida que se titula cenobamato.
Fenobarbital	↑ concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se debe considerar una reducción en la dosis de fenobarbital o clobazam, según sea clínicamente apropiado, cuando se use concomitantemente con cenobamato.
Desmetilclobazam, el metabolito activo del clonazepam	↑ Concentraciones plasmáticas	
Sustratos del CYP2B6	↓ Concentraciones plasmáticas	Debido a la posibilidad de reducir la eficacia de estos medicamentos, aumente la dosis de los sustratos de CYP2B6 o CYP3A4, según sea necesario, cuando se usen concomitantemente con cenobamato.
Sustratos del CYP3A	↓ Concentraciones plasmáticas	
Anticonceptivos orales	↓ Concentraciones plasmáticas	Debido a la posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales, las mujeres deben usar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales o alternativos mientras toman cenobamato.
Sustratos del CYP2C19	↑ Concentraciones plasmáticas	Debido a un posible aumento del riesgo de reacciones adversas de estos medicamentos, se debe considerar una reducción en la dosis de los sustratos del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se usen concomitantemente con cenobamato.

Fármacos que acortan el intervalo QT

CANFIX puede acortar el intervalo QT; por lo tanto, se debe tener precaución al administrar CANFIX y otros fármacos que acortan el intervalo QT.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de CANFIX con otros depresores del SNC, incluido el alcohol, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas, como sedación y somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica.
- Acortamiento del intervalo QT.

- Conducta e ideación suicida.
- Reacciones adversas neurológicas.
- Suspensión de fármacos antiepilépticos.

Experiencia en ensayos clínicos

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

En todos los ensayos controlados y no controlados realizados en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, se administró cenobamato como terapia adyuvante a 1944 pacientes. De estos pacientes, 1575 fueron tratados durante al menos 6 meses, 710 durante al menos 12 meses, 349 durante al menos 24 meses y 320 durante al menos 36 meses. Un total de 658 pacientes (442 pacientes tratados con cenobamato y 216 pacientes tratados con placebo) constituyeron la población de seguridad en el análisis agrupado de estudios controlados con placebo en pacientes con convulsiones de inicio parcial. Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 4 se basan en esta población de seguridad; la duración media del tratamiento en estos estudios fue de 18 semanas. De los pacientes en esos estudios, aproximadamente el 49 % fueron hombres, el 76 % fueron caucásicos y la edad media fue de 39 años.

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

Las tasas de interrupción debido a eventos adversos fueron del 11 %, 9 % y 21 % para los pacientes aleatorizados para recibir cenobamato 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 (1 % o más en cualquier grupo de tratamiento con cenobamato y mayores que con placebo) que llevaron a la interrupción, en orden descendente de frecuencia, fueron ataxia, mareos, somnolencia, diplopía, nistagmo y vértigo.

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

Reacción adversa	Cenobamato			Placebo
	100 mg	200 mg	400 mg	
	N = 108	N = 223	N = 111	N = 216
	%	%	%	%
Trastornos cardíacos				
Palpitaciones	0	0	2	0
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	1	1	6	1
Trastornos oculares				
Diplopía	6	7	15	2
Visión borrosa	2	2	4	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	6	6	9	3
Constipación	2	4	8	0

Diarrea	1	3	5	0
Vómitos	2	4	5	0
Boca seca	1	1	3	0
Dolor abdominal	2	2	1	0
Dispepsia	2	2	0	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	2	4	5	3
Faringitis	1	2	0	0
Infección del tracto urinario	2	5	0	2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Lesión en la cabeza	1	0	2	0
Investigaciones				
Alanina aminotransferasa aumentada*	1	1	4	0
Aspartato aminotransferasa aumentada	1	1	3	0
Peso disminuido	2	0	1	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	3	1	5	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	4	2	5	3
Dolor torácico musculoesqueléticos y del tejido conectivo	2	1	0	0
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
Disartria	2	1	7	0
Nistagmo	3	7	6	0
Ataxia	2	3	6	2
Afasia	2	1	4	0
Astenia	0	1	3	1
Disgeusia	2	0	2	0
Deterioro de la memoria	2	1	2	0
Migraña	0	0	2	0
Sedación	1	1	2	0
Temblor	0	3	1	1
Trastornos psiquiátricos				
Estado de confusión	2	2	3	0

Estado de euforia	0	0	2	0
Irritabilidad	1	0	2	0
Ideas suicidas	2	1	0	0
Trastornos renales y urinarios				
Polaquiuria	0	1	0	0
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Dismenorrea	1	2	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Hipo	0	1	1	0
Disnea	0	3	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	2	1	0	0
Erupción papular	2	0	0	0

* Notificado como reacción adversa; consulte Anormalidades de laboratorio para conocer los cambios de ALT a partir de los valores de laboratorio recopilados.

Anormalidades de laboratorio

Transaminasas hepáticas

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

Potasio

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

Otras reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales: Hubo una incidencia de apendicitis en la población general de seguridad del ensayo clínico de 2,9 casos de apendicitis/1000 pacientes-año de exposición que supera la tasa de fondo esperada en la población general.

Reacciones adversas según el género

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

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de cenobamato después de su aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

No existe un antídoto específico para la sobredosis de cenobamato. En caso de sobredosis, se deben utilizar las prácticas médicas estándar para el manejo de cualquier sobredosis.

Se debe asegurar una vía aérea, oxigenación y ventilación adecuadas; se recomienda controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos y los signos vitales. Se debe contactar a un centro de control de intoxicaciones certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con cenobamato. No existen datos sobre la eliminación de cenobamato mediante diálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIONES

CANFIX 12,5 mg: Envase con 14 comprimidos.

CANFIX 25 mg y 50 mg: Envase con 14 comprimidos recubiertos.

CANFIX 100 mg: envases con 14 y 30 comprimidos recubiertos.

CANFIX 150 mg y 200 mg: envases 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Febrero de 2026

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original, en lugar seco, desde 15 °C hasta 25 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 60.541

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

 **CASASCO**