

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 12,5 mg comprimate
Ontozry 25 mg comprimate filmate
Ontozry 50 mg comprimate filmate
Ontozry 100 mg comprimate filmate
Ontozry 150 mg comprimate filmate
Ontozry 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ontozry 12,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține cenobamat 12,5 mg.

Ontozry 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 25 mg.

Ontozry 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 50 mg.

Ontozry 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 100 mg.

Ontozry 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 150 mg.

Ontozry 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 12,5 mg conține lactoză monohidrat 39,7 mg.
Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține lactoză monohidrat 79,3 mg.
Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză monohidrat 158,7 mg.
Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză monohidrat 108,7 mg.
Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține lactoză monohidrat 163 mg.
Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține lactoză monohidrat 217,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ontozry 12,5 mg comprimat

Comprimat

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg comprimat filmat

Comprimat filmat

Ontozry 12,5 mg comprimat

Comprimat fără film, rotund, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu AV pe o față și cu „12” pe cealaltă față

Ontozry 25 mg comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, de culoare maro, marcat cu AV pe o față și cu „25” pe cealaltă față

Ontozry 50 mg comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, de culoare galbenă, marcat cu AV pe o față și cu „50” pe cealaltă față

Ontozry 100 mg comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, de culoare maro, marcat cu AV pe o față și cu „100” pe cealaltă față

Ontozry 150 mg comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, de culoare portocaliu deschis, marcat cu AV pe o față și cu „150” pe cealaltă față

Ontozry 200 mg comprimat filmat

Comprimat filmat oval, de culoare portocaliu deschis, marcat cu AV pe o față și cu „200” pe cealaltă față

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ontozry este indicat ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza inițială recomandată de cenobamat este de 12,5 mg pe zi, crescută treptat până la doza țintă recomandată de 200 mg pe zi. Pe baza răspunsului clinic, doza poate fi crescută la maximum 400 mg pe zi.

Programul recomandat de creștere treptată a dozei este prevăzut în tabelul 1; acesta nu trebuie depășit, din cauza potențialului de reacții adverse grave (vezi pct. 4.8).

Tabelul 1: Doze recomandate la adulții cu crize cu debut focal în epilepsie

Faza de tratament	Doză (pe zi, pe cale orală)	Durată
Inițierea tratamentului	12,5 mg	Săptămânile 1 și 2
	25 mg	Săptămânile 3 și 4
Creșterea treptată	50 mg	Săptămânile 5 și 6
	100 mg	Săptămânile 7 și 8
	150 mg	Săptămânile 9 și 10
Doza țintă	200 mg	Săptămânile 11 și 12 și ulterior
Optimizarea dozei	Unii pacienți, care nu obțin un control optim al crizelor convulsive, pot beneficia de administrarea de doze mai mari de 200 mg (creștere în trepte de 50 mg/zi, la interval de două săptămâni), până la maximum 400 mg zilnic.	

Doze omise

Dacă pacienții omit o doză, se recomandă ca aceștia să ia o doză unică imediat ce își amintesc, cu excepția cazului în care până la următoarea doză programată în mod obișnuit sunt mai puțin de 12 ore.

Oprirea administrării

Se recomandă ca oprirea administrării să fie efectuată treptat, pentru a reduce la minimum potențialul de recidivă a crizelor epileptice la oprirea tratamentului (adică în decurs de cel puțin 2 săptămâni), cu excepția cazului în care preocupările privind siguranța impun retragerea bruscă.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Studiile clinice efectuate cu cenobamat nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. S-a raportat faptul că subiecții vârstnici tratați cu medicamente antiepileptice prezintă o incidență mai mare a reacțiilor adverse cum sunt fatigabilitatea, tulburările de mers, căderile, ataxia, tulburările de echilibru, amețea și somnolența. În general, selectarea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu precauție, de obicei începând cu limita inferioară a intervalului dozelor, reflectând frecvența mai mare a funcției hepatice sau renale scăzute și a bolii concomitente, precum și potențialele interacțiuni la pacienții care utilizează concomitent mai multe medicamente (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Cenobamatul trebuie utilizat cu precauție și poate fi luată în considerare reducerea dozei țintă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 30 ml/minut până la < 90 ml/minut) sau severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut). Doza maximă recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă este de 300 mg/zi. Cenobamatul nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții cărora li se efectuează hemodializă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la cenobamat a fost crescută la pacienții cu boală hepatică cronică. Nu este necesară o modificare a dozei inițiale; cu toate acestea, poate fi necesară o scădere a dozelor țintă, de până la 50%. Doza maximă recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată este de 200 mg/zi. Cenobamatul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ontozry la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

De regulă, cenobamatul trebuie luat o dată pe zi, ca doză unică administrată oral, la orice oră. Totuși, trebuie utilizat, de preferință, la aceeași oră în fiecare zi. Medicamentul poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu pot fi divizate corect, deoarece nu există o linie de divizare și nu poate fi asigurată acuratețea dozei. Comprimatul poate fi luat întreg sau poate fi zdrobit. Comprimatul zdrobit poate fi amestecat cu apă și administrat oral sau prin sondă nazogastrică (vezi pct. 6.6).

Administrarea comprimatelor zdrobite prin sonda nazogastrică (NG)

Comprimatul zdrobit Ontozry poate fi amestecat cu apă și administrat și printr-o sondă de alimentare nazogastrică (tub NG), după cum urmează:

1. Zdrobiți numărul adecvat de comprimate pentru doza prescrisă.
2. Într-un recipient adecvat, amestecați comprimatul/comprimatele zdrobite și 25 ml de apă.
3. Agitați pentru a dizolva comprimatele zdrobite.
4. Asigurându-vă că nu au rămas particule în recipient, instilați suspensia cu o seringă în sonda nazogastrică.
5. Reumpleți cateterul atașat la seringă cu 10 ml de apă, agitați ușor și administrați.
6. Asigurați-vă vizual că nu au rămas particule în seringă. Dacă rămân particule, repetați pasul 5.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Sindrom de interval QT scurt familial (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ideație suicidară

S-au raportat ideație și comportamente suicidare la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice incluzând cenobamatul. O meta-analiză a studiilor randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice a indicat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație suicidară și comportament suicidar. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut. Prin urmare, pacienții trebuie să fie monitorizați din punct de vedere al semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat.

Pacienții (și persoanele care asigură îngrijirea pacienților) trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului în cazul în care apar semne de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

S-a raportat reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letală, în asociere cu cenobamatul, atunci când se inițiază administrarea cu doze mai mari și când creșterea treptată a dozei este rapidă (creștere treptată cu frecvență săptămânală sau mai rapidă) (vezi pct. 4.8). Într-un studiu privind siguranța, efectuat în regim deschis la 1340 de pacienți cu epilepsie, atunci când terapia cu cenobamat a fost inițiată cu doza de 12,5 mg/zi, iar doza a fost crescută treptat la interval de două săptămâni, nu s-au raportat cazuri de DRESS.

La momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semnele și simptomele de DRESS și trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al apariției reacțiilor cutanate. Simptomele de DRESS includ, de regulă, deși nu exclusiv, febră, erupție cutanată asociată cu implicarea altor sisteme și organe, limfadenopatie, valori anormale ale testelor funcției hepatice și eozinofilie. Este important de reținut că manifestările precoce de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea cenobamatului trebuie oprită imediat și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz).

Leziuni hepatice

La pacienții tratați cu cenobamat au fost raportate niveluri crescute ale enzimelor hepatice și cazuri rare de leziune hepatică severă cu insuficiență hepatică. Multe cazuri au apărut în contextul politerapiei cu alte medicamente antiepileptice (vezi pct. 4.8).

Transaminazele serice (ALT și AST), gama-glutamil transferaza (GGT), fosfataza alcalină și bilirubina totală trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu cenobamat și monitorizate în timpul tratamentului. Dacă se suspectează sau se detectează o leziune hepatică, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu cenobamat.

Scurtarea intervalului QT

A fost observată o scurtare dependentă de doză a intervalului QTcF la utilizarea de cenobamat. Nu s-au observat reduceri ale intervalului QTcF sub 340 msec (vezi pct. 5.1). În studiile clinice nu au existat dovezi conform cărora asocierea cenobamatului cu alte medicamente antiepileptice ar duce la o scurtare suplimentară a intervalului QT. Clinicienii trebuie să procedeze cu precauție la prescrierea de cenobamat concomitent cu alte medicamente cunoscute a scurta intervalul QT.

Sindromul de interval QT scurt familial este un sindrom genetic rar, care este asociat cu un risc crescut de deces subit și aritmii ventriculare, în special fibrilație ventriculară. Este imperativ ca cenobamatul să nu fie utilizat la pacienții cu sindrom de interval QT scurt familial (vezi pct. 4.3).

Conține lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cenobamatul este metabolizat extensiv, în principal prin glucuronoconjugare, oxidarea contribuind într-un grad mai mic.

Cenobamatul poate determina scăderea expunerilor la medicamentele metabolizate în principal de CYP3A4 și 2B6. Cenobamatul poate determina creșterea expunerilor la medicamentele metabolizate în principal de CYP2C19. La inițierea sau oprirea tratamentului cu cenobamat sau la modificarea dozei, poate fi necesar un interval de 2 săptămâni pentru a atinge noul nivel de activitate enzimatică.

Interacțiuni farmacodinamice

Substanțe care deprimă SNC

Utilizarea concomitentă de cenobamat cu alte substanțe care deprimă SNC, inclusiv alcool, barbiturice și benzodiazepine, poate determina creșterea riscului de reacții adverse neurologice. Prin urmare, pe baza răspunsului individual, poate fi necesară reducerea dozelor de barbiturice și benzodiazepine, după cum este adecvat din punct de vedere clinic, atunci când sunt utilizate concomitent cu cenobamat.

Interacțiuni cu alte antiepileptice

Substratul sau tipul medicamentului	Recomandare clinică	Efectul asupra parametrilor farmacocinetici
Medicamente antiepileptice		
Fenitoină	Nu este necesară ajustarea dozei de cenobamat. Trebuie monitorizate concentrațiile de fenitoină în timpul stabilirii treptate a dozei de cenobamat și poate fi	↑ concentrației plasmatice de fenitoină Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 200 mg/zi și

	necesară reducerea dozei de fenitoină, în funcție de răspunsul individual.	fenitoină 300 mg/zi a redus ușor expunerile la cenobamat (C_{max} cu -27%, ASC cu -28%) și a crescut expunerile la fenitoină (C_{max} cu 67%, ASC cu 84%).
Fenobarbital	Nu este necesară ajustarea dozei de cenobamat. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de fenobarbital în timpul stabilirii treptate a dozei de cenobamat și poate fi necesară reducerea dozei de fenobarbital, în funcție de răspunsul individual.	↑ concentrației plasmatice de fenobarbital Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 200 mg/zi și fenobarbital 90 mg/zi nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerii la cenobamat, dar a dus la creșterea expunerilor la fenobarbital (C_{max} cu 34% și ASC cu 37%).
Clobazam	Nu este necesară ajustarea dozei de cenobamat. Din cauza unei posibile creșteri a expunerii la metabolitul activ al clobazamului (N-desmetilclobazam), legată de inducerea CYP3A4 (formare) și inhibarea CYP2C19 (eliminare), este posibil să fie necesară reducerea dozei de clobazam.	↑ concentrației plasmatice ale metabolitului activ al clobazamului Analizele farmacometrice ale datelor de la subiecți sănătoși și pacienți sugerează faptul că clobazamul crește ușor expunerile la cenobamat (cu 24%).
Lamotrigină	În funcție de răspunsul individual, poate fi necesară creșterea dozei de cenobamat. Pe baza analizelor subpopulaționale efectuate la pacienții tratați concomitent cu lamotrigină, pentru atingerea eficacității pot fi necesare doze mai mari de cenobamat (200 - 400 mg/zi) atunci când se administrează concomitent cu lamotrigină.	↓ concentrației plasmatice de lamotrigină Analizele farmacometrice ale datelor provenite de la subiecți sănătoși și pacienți au indicat că administrarea concomitentă de cenobamat și lamotrigină nu a avut niciun efect asupra expunerilor la cenobamat, dar a determinat scăderi dependente de doză ale concentrațiilor plasmatice de lamotrigină (cu -21%, -35% și -52% pentru cenobamat 100 mg/zi, 200 mg/zi și 400 mg/zi).

Carbamazepină	Nu s-au observat scăderi semnificative din punct de vedere clinic ale eficacității la pacienții care au utilizat concomitent carbamazepină. Nu sunt necesare ajustări ale dozei de carbamazepină și cenobamat.	↓ concentrației plasmatice de carbamazepină Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 200 mg o dată pe zi și carbamazepină 200 mg de două ori pe zi nu a indicat o modificare semnificativă a expunerii la cenobamat, dar expunerile la carbamazepină au fost ușor reduse (C_{max} redusă cu 23%, ASC redusă cu 24%).
Acid valproic	Nu sunt necesare ajustări ale dozei de cenobamat și acid valproic.	Niciun efect relevant legat de acidul valproic din punct de vedere clinic Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 150 mg o dată pe zi și acid valproic 1000 mg o dată pe zi nu a indicat modificări semnificative ale expunerilor la niciunul dintre medicamente. Analizele farmacometrice ale datelor provenite de la subiecți sănătoși și pacienți au indicat că administrarea concomitentă de cenobamat cu acid valproic nu a afectat expunerile la cenobamat și nu a determinat reduceri relevante clinic ale concentrației de acid valproic.
Lacosamidă, levetiracetam și oxcarbazepină	Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru cenobamat, lacosamidă, levetiracetam sau oxcarbazepină.	Niciun efect relevant legat de lacosamidă, levetiracetam și oxcarbazepină din punct de vedere clinic Analizele farmacometrice ale datelor provenite de la subiecți sănătoși și pacienți au indicat că administrarea concomitentă cu lacosamidă, levetiracetam sau oxcarbazepină nu a influențat expunerea la cenobamat, iar cenobamatul nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerilor la lacosamidă, levetiracetam sau oxcarbazepină.

Alte medicamente

<u>Tipul substratului sau al medicamentului</u>	<u>Recomandare clinică</u>	<u>Efectul asupra parametrilor farmacocinetici</u>
Contraceptive orale (CYP3A4)	Femeile cu potențial fertil care utilizează concomitent contraceptive orale trebuie să utilizeze măsuri contraceptive non-hormonale suplimentare sau alternative (vezi pct. 4.6).	<u>↓ concentrației plasmatice de contraceptive orale</u> Cenobamatul a demonstrat o inducere dependentă de doză a CYP3A4, reducând cu 72% expunerile (ASC) la midazolam 2 mg, un substrat al CYP3A4, la administrarea de cenobamat 200 mg/zi la subiecți sănătoși. Deoarece contraceptivele hormonale pot fi metabolizate, de asemenea, de CYP3A4, eficacitatea acestora poate fi redusă de utilizarea concomitentă cu cenobamatul.
Substraturi ale CYP3A4	Poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente metabolizate de CYP3A4, atunci când se utilizează concomitent cu cenobamat.	<u>↓ concentrației plasmatice de substraturi ale CYP3A4</u> Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 100 mg și 200 mg o dată pe zi a redus expunerile (ASC) la substratul CYP3A4 midazolam 2 mg, cu 27% și respectiv 72%.
Substraturi ale CYP2B6	Poate fi necesară o creștere a dozei de medicamente metabolizate de CYP2B6 atunci când se utilizează concomitent cu cenobamat.	<u>↓ concentrației plasmatice de substraturi ale CYP2B6</u> Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 200 mg o dată pe zi a redus expunerile (ASC) la substratul CYP2B6, bupropionă 150 mg ($C_{\max}$ redusă cu 23%, ASC redusă cu 39%).
Substraturi ale CYP2C19	Poate fi necesară o reducere a dozei de medicamente metabolizate de CYP2C19 atunci când se utilizează concomitent cu cenobamat.	<u>↑ concentrației plasmatice de substraturi ale CYP2C19</u> Într-un studiu la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de cenobamat 200 mg o dată pe zi a crescut expunerile la substratul CYP2C19, omeprazol 20 mg ($C_{\max}$

		crescută cu 83%, ASC crescută cu 107%).
Substraturi ale OAT3	Administrarea concomitentă de cenobamat și medicamente transportate de OAT3 poate duce la o expunere mai mare la aceste medicamente.	<u>↑ concentrației plasmatice de substraturi ale OAT3</u> Studiile <i>in vitro</i> au indicat că cenobamatul inhibă OAT3, un transportor implicat predominant în eliminarea anumitor medicamente (de exemplu baricitinib, cefaclor, empagliflozină, penicilină G, ritobegron și sitagliptină).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă și contracepția la bărbați și femei

Cenobamatul nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile aflate la vârsta fertilă care utilizează concomitent contraceptive orale trebuie să utilizeze măsuri contraceptive ne hormonale suplimentare sau alternative în timpul tratamentului cu cenobamat și până la 4 săptămâni după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Riscul asociat cu epilepsia și medicamentele antiepileptice în general

S-a demonstrat că, la copiii femeilor cu epilepsie aflate sub tratament, prevalența malformațiilor este de două până la trei ori mai mare decât rata de aproximativ 3% la populația generală. În cadrul populației tratate, s-a observat o creștere a malformațiilor în asociere cu politerapia; cu toate acestea, măsura în care sunt responsabile tratamentul și/sau afecțiunea subiacentă nu a fost elucidată. Oprirea tratamentelor antiepileptice poate duce la exacerbarea bolii, care poate fi dăunătoare pentru mamă și făt.

Riscul asociat cenobamatului

Nu există date adecvate provenite din utilizarea Ontozry la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat că cenobamatul traversează placenta la șobolan. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la concentrații aflate sub valorile de expunere clinică (vezi pct. 5.3). Ontozry nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cenobamat. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul utilizării cenobamatului și până la 4 săptămâni după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.5)

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cenobamatul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Studiile la șobolan au evidențiat excreția cenobamatului în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ontozry.

Fertilitatea

Nu se cunosc efectele cenobamatului asupra fertilității umane. Datele la animale sunt insuficiente, din cauza expunerii sub valorile clinice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ontozry are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cenobamatul poate provoca somnolență, amețală, fatigabilitate, afectare a vederii și alte simptome asociate SNC, care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților li se recomandă să nu conducă vehicule, să nu utilizeze utilaje complexe sau să nu se angajeze în alte activități potențial periculoase, până când nu se cunoaște dacă cenobamatul le afectează capacitatea de a efectua aceste activități (vezi pct. 4.5).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost somnolența, amețala, fatigabilitatea și cefaleea.

Ratele de oprire ale administrării din cauza reacțiilor adverse din studiile clinice au fost de 5%, 6% și 19% pentru pacienții randomizați pentru a li se administra cenobamat în doze de 100 mg/zi, 200 mg/zi și respectiv 400 mg/zi, în comparație cu 3% dintre pacienții randomizați pentru a li se administra placebo. Doza de 400 mg a fost în mai mare măsură asociată cu reacții adverse, în special atunci când a fost utilizat concomitent clobazam.

Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la oprirea administrării, în ordine descrescătoare a frecvenței, au fost: ataxia (1,6% față de 0,5% pentru placebo), amețala (1,6% față de 0,5% pentru placebo), somnolența (1,4% față de 0,5% pentru placebo), nistagmusul (0,7% față de 0% pentru placebo), vertijul (0,7% față de 0% pentru placebo) și diplopia (0,5% față de 0% pentru placebo). Aceste reacții adverse sunt dependente de doză, iar schema de creștere treptată a dozei trebuie urmată cu strictețe).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt prezentate în tabelul 2 conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) și pe baza frecvenței. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate*
Tulburări psihice	Frecvente	Stare de confuzie, iritabilitate
	Mai puțin frecvente	Ideație suicidală
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență*, anomalii de mers și coordonare*, cefalee
	Frecvente	Dizartrie, nistagmus, afazie, afectare a memoriei
Tulburări oculare	Frecvente	Diplopie, vedere încețoșată
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Constipație, diaree, greață, vărsături, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie*
	Rare	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Tulburări hepatobiliare	Rare	Leziune hepatică
	Frecvente	Creștere a valorilor enzimelor hepatice*

*Termeni grupați: **somnolență**: somnolență, fatigabilitate, sedare și hipersomnie; **anomalii de mers și coordonare**: amețală, vertij, tulburări de echilibru, ataxie, tulburări de mers și coordonare anormală; **hipersensibilitate**: hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicament, edem palpebral; **erupție cutanată**: erupție cutanată, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată morbiliformă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă; **creștere a valorilor enzimelor hepatice**: creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei, creștere a valorilor enzimelor hepatice, disfuncție hepatică, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a valorilor serice ale gama-glutamyl transferazei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

S-au raportat trei cazuri de DRESS în decurs de 2 până la 4 săptămâni de la începerea administrării cenobamatului în studiile cu doze inițiale mari (50 mg sau 100 mg o dată pe zi) și cu o creștere treptată a dozei cu frecvență săptămânală sau mai rapidă. Într-un studiu privind siguranța, efectuat în regim deschis la 1340 de pacienți cu epilepsie, atunci când terapia cu cenobamat a fost inițiată cu doza de 12,5 mg/zi și cu o stabilire treptată a dozei la interval de două săptămâni, nu s-au raportat cazuri de DRESS.

La momentul prescrierii, pacienții trebuie să fie informați despre semnele și simptomele de DRESS și trebuie monitorizați îndeaproape din punct de vedere al apariției reacțiilor cutanate. Simptomele de DRESS includ, de regulă, deși nu exclusiv, febră, erupție cutanată asociată cu implicarea altor sisteme și organe, limfadenopatie, valori anormale ale testelor funcției hepatice și eozinofilie. Este important de reținut că manifestările precoce de hipersensibilitate, cum sunt febra sau limfadenopatia, pot fi prezente chiar dacă erupția cutanată nu este evidentă. Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, administrarea cenobamatului trebuie oprită imediat și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz). Tratamentul cu Ontozry trebuie să fie întotdeauna inițiat cu doza de 12,5 mg administrată o dată pe zi, iar doza trebuie crescută treptat cel mult o dată la două săptămâni (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări hepatobiliare

În timpul tratamentului cu cenobamat s-au raportat leziuni hepatice, inclusiv creșteri pronunțate ale transaminazelor hepatice și bilirubinei, precum și insuficiență hepatică. Multe cazuri au apărut în contextul politerapiei cu alte medicamente antiepileptice. În majoritatea cazurilor, reducerea dozei sau întreruperea administrării de cenobamat a fost urmată de normalizarea promptă a transaminazelor serice (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Patru (0,9%) pacienți tratați cu cenobamat și un pacient (0,5%) căruia i s-a administrat placebo au manifestat o reacție de hipersensibilitate. Doi pacienți din grupul de tratament cu cenobamat au prezentat reacții de hipersensibilitate la medicament. Un pacient tratat cu cenobamat a manifestat o reacție de hipersensibilitate și 1 pacient tratat cu cenobamat a prezentat o reacție de edem palpebral. Pacientul căruia i se administra placebo a manifestat o reacție de hipersensibilitate. Toate reacțiile au fost clasificate ca fiind ușoare sau moderate.

Vârștnici

Datele privind siguranța provenite din seturile de date cumulative provenite din toate studiile în regim dublu-orb și de fază 2/3, împreună cu datele de FC dintr-un studiu de fază 1 nu au evidențiat riscuri suplimentare de siguranță la subiecții vârstnici cu vârsta ≥ 65 de ani la intrarea în studiu. Subgruparea suplimentară în funcție de vârstă pentru subiecții cu vârsta ≥ 65 de ani în timpul participării la studiu a

indicat rezultate similare pentru reacțiile adverse la acești 87 de subiecți, în comparație cu cei 51 de subiecți cu vârsta ≥ 65 de ani la intrarea în studiu (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Se preconizează ca simptomele supradozajului să fie în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute la Ontozry și să includă somnolență, fatigabilitate, amețală. Nu există un antidot specific disponibil pentru efectele cenobamatului. Este indicată abordarea terapeutică generală de susținere a pacientului, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX25.

Mecanism de acțiune

Cenobamatul este o moleculă mică, cu un mecanism dublu de acțiune. Este un modulator alosteric pozitiv al subtipurilor canalului ionic al acidului γ -aminobutiric ($GABA_A$), care se leagă independent de locul de legare a benzodiazepinelor. S-a demonstrat, de asemenea, că cenobamatul reduce descărcarea neuronală repetitivă prin intensificarea inactivării canalelor de sodiu și prin inhibarea componentei persistente a curentului de sodiu. Mecanismul de acțiune exact prin care cenobamatul își exercită efectele terapeutice la pacienții cu crize convulsive cu debut focal nu este în totalitate cunoscut.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologia cardiacă

Într-un studiu controlat cu placebo privind intervalul QT la voluntari sănătoși, s-a observat o scurtare dependentă de doză a intervalului QTcF la utilizarea cenobamatului. Media $\Delta\Delta QTcF$ este de -10,8 [II: -13,4, -8,2] msec pentru doza de 200 mg administrată o dată pe zi și de -18,4 [II: -21,5; -15,2] msec pentru doza de 500 mg administrată o dată pe zi (de 1,25 ori doza maximă recomandată). Nu s-au observat reduceri ale intervalului QTc sub 340 msec (vezi pct. 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea cenobamatului ca terapie adăugată în crizele convulsive cu debut focal a fost studiată într-un studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu epilepsie cu debut focal care nu era ținută sub control în mod adecvat, în pofida unui istoric de tratament cu medicamente antiepileptice. Pacienții au fost tratați cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate concomitent, terapia fiind menținută pe parcursul tratamentului de studiu în regim dublu-orb. Doza zilnică de cenobamat a variat între 100 și 400 mg/zi.

Studiul a avut o perioadă inițială prospectivă de 8 săptămâni, în timpul căreia pacienții trebuiau să aibă cel puțin 3 sau 4 crize convulsive cu debut parțial într-o perioadă de 28 de zile, fără nicio perioadă fără crize epileptice care să depășească durata a 3 până la 4 săptămâni, urmată de o perioadă de tratament de 18 săptămâni, care a inclus 12 săptămâni cu terapie cu doză fixă. Medicamentele antiepileptice utilizate cel mai frecvent la momentul intrării în studiu au fost levetiracetamul, lamotrigina, carbamazepina și lacosamida. Toți subiecții care au intrat în studiu au continuat să aibă crize epileptice, în pofida faptului că majoritatea aveau un istoric de tratament cu 2 sau mai multe

medicamente antiepileptice. Peste 80% dintre pacienți luau concomitent două sau mai multe medicamente antiepileptice în momentul înrolării în studiu. Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 3.

Studiul a comparat dozele de cenobamat de 100 mg/zi, 200 mg/zi și 400 mg/zi cu placebo, în plus față de terapia standard de îngrijire. Subiecții au continuat tratamentul stabil cu unul până la trei medicamente antiepileptice administrate anterior. Pacienților li s-a administrat inițial o doză zilnică de 50 mg și, ulterior, doza a fost crescută cu 50 mg/zi în fiecare săptămână, până când a fost atinsă doza de 200 mg/zi, iar apoi doza a fost crescută cu 100 mg/zi în fiecare săptămână pentru subiecții randomizați la terapia cu doza de 400 mg/zi.

Tabelul 3 indică proporția pacienților care au prezentat o reducere cu 50% sau mai mare a frecvenței crizelor convulsive față de momentul inițial.

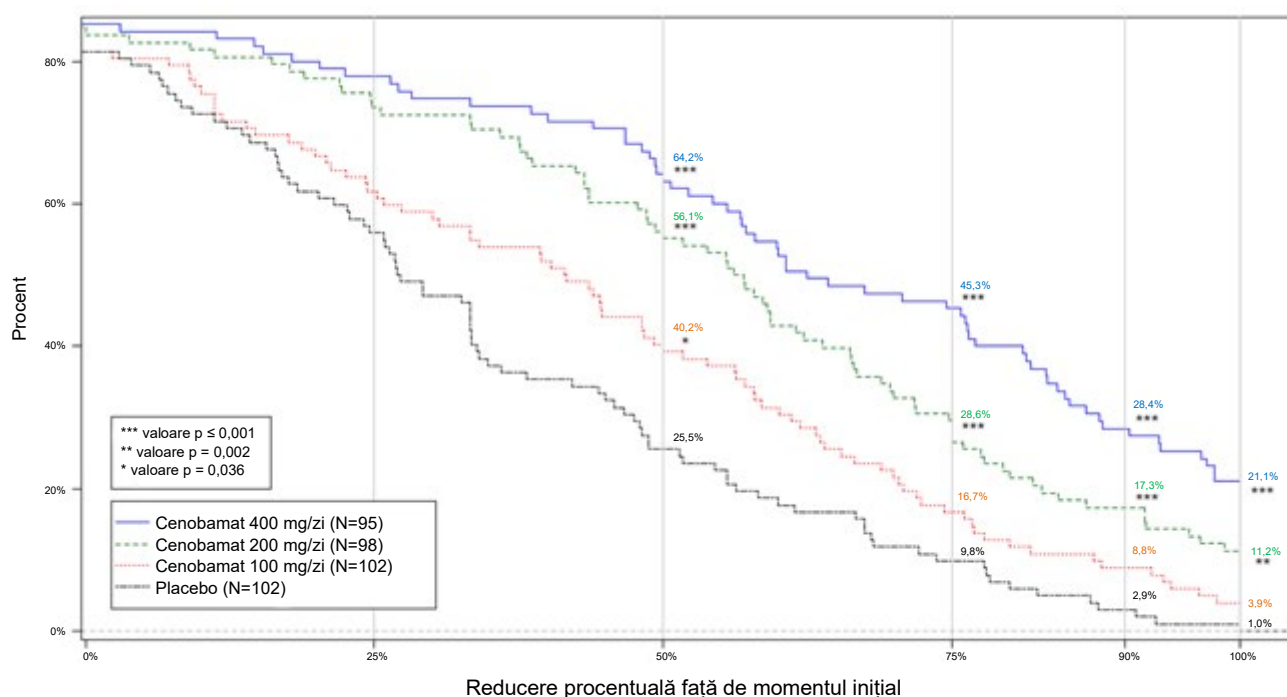
Tabelul 3: Proporția de pacienți care au prezentat răspuns cu 50% sau mai mare în Studiul C017

Studiul	Terapia standard și placebo	Terapia standard și cenobamat		
		100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi
Studiul C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
Rată de răspuns 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Diferența între placebo și cenobamat		14,7% (p=0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

¹Peste 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb cu doză fixă

Figura 1 prezintă procentul de pacienți, în funcție de categoria de răspuns al crizelor epileptice, în timpul fazei de întreținere, cu criterii din ce în ce mai stricte pentru răspuns.

Figura 1: Distribuția cumulativă a reducerii procentuale a crizelor epileptice față de momentul inițial, în funcție de grupul de tratament, în perioada de 12 săptămâni cu doză fixă în Studiul



În cadrul studiului, 4 din 102 (3,9%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 100 mg/zi, 11 din 98 (11,2%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 200 mg/zi, 20 din 95 (21,1%) pacienți din grupul de tratament cu doza de cenobamat 400 mg/zi și 1 din 102 (1%) pacienți din grupul cu administrare de placebo au atins criteriul de absență a crizelor epileptice (reducere de 100% a crizelor) în timpul fazei de 12 săptămâni cu doză fixă. S-au observat răspunsuri similare la nivelul subpopulațiilor, cu frecvențe mai mari sau mai mici decât frecvența mediană a crizelor, și pe o perioadă mai mare sau mai mică decât durata mediană a bolii.

Studiu în regim deschis pe termen lung

Majoritatea subiecților au ales să intre în extensia în regim deschis din studiul (98,9%). 80% dintre subiecți au rămas în studiu timp de cel puțin 12 luni, iar 58% timp de cel puțin 60 de luni. Au fost colectate date suplimentare privind frecvența crizelor epileptice, care au fost în concordanță cu rezultatele din faza în regim dublu-orb a studiului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ontozry la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în epilepsie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cenobamatul este bine absorbit (cel puțin 88% pe baza recuperării în urină) după administrarea orală, cu valoarea mediană a T_{max} variind de la 1 la 4 ore după administrarea unei doze unice sau a unor doze repetate, în condiții de repaus alimentar, în intervalul de 10 până la 400 mg.

Administrarea cu o masă bogată în grăsimi (800-1000 kcal cu 50% grăsime) nu a evidențiat niciun efect semnificativ asupra ratei și gradului de absorbție a cenobamatului.

Expunerile plasmatice pentru comprimatele de cenobamat zdrobite și amestecate în apă, administrate fie oral, fie printr-o sondă nazogastrică, au fost comparabile cu cele pentru comprimatele întregi (intervale de încredere pentru ASC și C_{max} între 80-125%). Valoarea mediană a T_{max} pentru comprimatele zdrobite este de 0,5 ore.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție (V_d/F) al cenobamatului după administrarea orală este de aproximativ 40-50 l. Legarea de proteinele plasmatice a cenobamatului este de 60% și independentă de concentrație, *in vitro*. Cenobamatul se leagă în principal de proteina albumină umană.

Metabolizare

Cenobamatul este metabolizat extensiv. Calea metabolică primară este glucuronoconjugarea prin intermediul UGT2B7 și, într-o măsură mai mică, prin intermediul UGT2B4. Căile minore pentru metabolizarea cenobamatului includ oxidarea prin intermediul CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 și, într-o mai mică măsură, prin intermediul CYP2C19 și CYP3A4/5.

Eliminare

Cenobamatul și metaboliții acestuia sunt eliminați în principal prin urină. Excreția prin materiile fecale a reprezentat numai 5,2% din doză. Peste 50% din doză a fost excretată în decurs de 72 de ore. Timpul de înjumătățire terminal aparent al cenobamatului în plasmă a fost de 50-60 de ore în cazul administrării de doze din intervalul terapeutic de 100 mg/zi până la 400 mg/zi. Starea de echilibru este atinsă în decurs de până la 14 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

C_{max} a cenobamatului a crescut proporțional cu creșterea dozelor, în cazul administrării orale de doze unice de la 5 mg la 750 mg și doze repetate de la 50 mg/zi la 500 mg/zi. Expunerile la starea de echilibru (C_{max} și ASC) au crescut proporțional cu creșterea dozelor, în cazul administrării de doze din intervalul terapeutic (100 mg până la 400 mg), dar este posibil ca dozele mai mici de 100 mg/zi să fie eliminate mai rapid.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

ASC plasmatică a cenobamatului a fost de 1,4 ori până la 1,5 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară (Cl_{cr} 60 până la <90 ml/minut) și moderată (Cl_{cr} 30 până la <60 ml/minut) în cazul administrării orale a unei doze unice de 200 mg de cenobamat, în comparație cu subiecții sănătoși din grupul de control. La subiecții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} < 30 ml/minut), ASC plasmatică a cenobamatului nu s-a modificat semnificativ, în comparație cu subiecții sănătoși din grupul de control în cazul administrării orale a unei doze unice de 100 mg de cenobamat (vezi pct. 4.2). Nu a fost studiat efectul hemodializei asupra farmacocineticii cenobamatului.

Insuficiență hepatică

ASC plasmatică a cenobamatului a fost de 1,9 ori și 2,3 ori mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, moderată în cazul administrării orale a unei doze unice de 200 mg de cenobamat, în comparație cu subiecții sănătoși din grupul de control (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii cenobamatului nu a fost studiat.

Sex

Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește farmacocinetica cenobamatului între pacienții de sex masculin și feminin.

Rasă

Nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic al rasei asupra farmacocineticii cenobamatului la o analiză FC populațională a datelor cumulate din studii clinice provenite de la subiecți clasificați ca fiind de rasă asiatică, negroidă, caucaziană, hispanică sau altă rasă.

Greutate corporală

A fost estimată o scădere de 45% a expunerii într-un interval de valori ale greutății corporale cuprins între 54 kg și 112 kg. Această variabilitate nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic în stabilirea dozei de cenobamat. Cu toate acestea, poate fi necesară ajustarea dozei de cenobamat la pacienții care prezintă modificări de greutate de $\geq 30\%$ sau mai mult din greutatea corporală inițială.

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica cenobamatului pe baza vârstei din datele provenite de la subiecții cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 77 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ontozry la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și carcinogenitatea. Cu toate acestea, expunerea sistemică maximă atinsă în studiul de carcinogenitate la șobolan a fost mai mică decât expunerea umană la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 400 mg/zi.

Toxicitatea după doze repetate

Dozele maxime în studiile de toxicitate după doze repetate au fost limitate de efectele exagerate la nivelul SNC ale cenobamatului (incluzând hipoactivitate, mers necoordonat, hipotermie și tremor). Expunerile sistemice la NOAEL (valorile dozei fără reacții adverse observate) au fost similare cu expunerile sistemice atinse la om la DMRO sau situate sub acestea.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la administrarea pe cale orală o dată pe zi au evidențiat efecte adverse asupra dezvoltării embrionfetale și postnatale. Nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității într-un studiu dedicat efectuat la șobolan. Cu toate acestea, expunerile sistemice la valorile NOAEL respective pentru studiile privind fertilitatea, dezvoltarea embrionfetală, dezvoltarea prenatală și postnatală s-au situat sub expunerea umană la DMRO.

Cenobamatul nu a prezentat efecte teratogene atunci când a fost administrat pe cale orală de două ori pe zi femelelor de șobolan și o dată pe zi femelelor de iepure, în timpul perioadei de organogeneză. Cu toate acestea, administrarea de cenobamat la femelele de iepure gestante a dus la creșterea mortalității embrionfetale, la valori ale dozei asociate cu toxicitate maternă. Expunerea sistemică la valorile NOEL respective (valorile dozei fără reacții observate) s-a situat sub expunerea umană la DMRO.

Atunci când cenobamatul a fost administrat la femelele de șobolan pe parcursul gestației și lactației, s-a observat afectare neurocomportamentală la pui (răspuns auditiv de tresărire crescut), la toate dozele și scăderea creșterii în greutate corporală înainte de înțărcare, precum și reacții adverse asupra funcției de reproducere la femele (număr scăzut de corpi luteali, implantări și fete vii).

Transferul placentar și în lapte al cenobamatului a fost confirmat de prezența cenobamatului atât în lichidul amniotic, cât și în sângele feteului la femelele de șobolan gestante, precum și în lapte la femelele de șobolan în perioada de lactație.

Evaluarea riscului de mediu a evidențiat că cenobamatul este foarte persistent (vP) în sistemele acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului și al comprimatului filmat

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Amidonglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Comprimate filmate de 25 mg și 100 mg
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Macrogol
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

Comprimate filmate de 50 mg
Oxid galben de fer (E172)
Macrogol
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

Comprimate filmate de 150 mg și 200 mg
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Macrogol
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/aluminiu

Pachetul de inițiere a tratamentului cu Ontozry: comprimate de 12,5 mg și comprimate filmate de 25 mg

Ambalaj cu 14 comprimate de 12,5 mg și 14 comprimate filmate de 25 mg

Ontozry 50 mg comprimate filmate

50 mg – ambalaje cu 14, 28 sau 84

Ontozry 100 mg comprimate filmate

100 mg – ambalaje cu 14, 28 sau 84

Ontozry 150 mg comprimate filmate

150 mg – ambalaje cu 14, 28 sau 84

Ontozry 200 mg comprimate filmate

200 mg – ambalaje cu 14, 28 sau 84

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Cenobamatul este foarte persistent (vP) în sistemele acvatice. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Comprimatul zdrobit poate fi administrat și printr-o sondă de alimentare nazogastrică (NG), în acest caz comprimatul poate fi zdrobit până devine pulbere și este amestecat cu apă (25 ml).

Consultați secțiunea 4.2 pentru informații detaliate despre administrarea prin sonda nazogastrică.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/001
EU/1/21/1530/002
EU/1/21/1530/003
EU/1/21/1530/004
EU/1/21/1530/005
EU/1/21/1530/006
EU/1/21/1530/007
EU/1/21/1530/008
EU/1/21/1530/009
EU/1/21/1530/010
EU/1/21/1530/011
EU/1/21/1530/012
EU/1/21/1530/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26/03/2021
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17/11/2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Expore,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
Republica Coreea

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131
Ancona (AN), Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele. Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – PACHET DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ontozry 12,5 mg comprimate
Ontozry 25 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 12,5 mg conține cenobamat 12,5 mg.
Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține cenobamat 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pachetul de inițiere a tratamentului
Fiecare pachet de 28 de comprimate pentru o schemă de tratament de 4 săptămâni conține:
14 comprimate de 12,5 mg
14 comprimate filmate de 25 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/001 14 comprimate de 12,5 mg și 14 comprimate filmate de 25 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA INCLUSĂ ÎN PACHETUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 12,5 mg comprimate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține cenobamat 12,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Săptămânile 1 și 2

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/001 14 comprimate de 12,5 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ontozry 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – PACHETUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 12,5 mg comprimate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIA INCLUSĂ ÎN PACHETUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 25 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Săptămânile 3 și 4

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/001 14 comprimate filmate de 25 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 25 mg comprimate filmate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ontozry 50 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/002	14 comprimate filmate de 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 comprimate filmate de 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 comprimate filmate de 50 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ontozry 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 50 mg comprimate filmate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ontozry 100 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/005	14 comprimate filmate de 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 comprimate filmate de 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 comprimate filmate de 100 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ontozry 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 100 mg comprimate filmate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ontozry 150 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/008	14 comprimate filmate de 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 comprimate filmate de 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 comprimate filmate de 150 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ontozry 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 150 mg comprimate filmate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ontozry 200 mg comprimate filmate
cenobamat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține cenobamat 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1530/011	14 comprimate filmate de 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 comprimate filmate de 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 comprimate filmate de 200 mg

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ontozry 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ontozry 200 mg comprimate filmate
cenobamat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Angelini Pharma S.p.A (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ontozry 12,5 mg comprimate
Ontozry 25 mg comprimate filmate
Ontozry 50 mg comprimate filmate
Ontozry 100 mg comprimate filmate
Ontozry 150 mg comprimate filmate
Ontozry 200 mg comprimate filmate
cenobamat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ontozry și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ontozry
3. Cum să luați Ontozry
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ontozry
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ontozry și pentru ce se utilizează

Ontozry conține substanța activă cenobamat. Acesta aparține unui grup de medicamente numite antiepileptice. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea epilepsiei, o afecțiune în care o persoană are crize sau convulsii, din cauza unei activități anormale la nivelul creierului.

Ontozry este utilizat în asociere cu alte medicamente antiepileptice la pacienții adulți cu epilepsie care nu au atins un control adecvat al afecțiunii, în ciuda unui istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice, pentru tratarea unui tip de epilepsie cu crize cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară. Crizele cu debut focal sunt cele cauzate de o activitate anormală a creierului, care începe într-o singură parte a creierului, iar generalizarea secundară înseamnă că activitatea anormală se extinde la ambele emisfere ale creierului. Medicamentul poate fi utilizat numai la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ontozry

Nu luați Ontozry

- **dacă sunteți alergic** la cenobamat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă v-ați născut cu probleme cardiace care implică modificări ale activității electrice a inimii asociate cu o afecțiune rară, numită sindrom de interval QT scurt familial.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ontozry sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați avut gânduri de a vă face rău sau de sinucidere. Câteva persoane tratate cu medicamente antiepileptice, cum este Ontozry, au avut gânduri de a-și face rău sau de a se sinucide. Dacă aveți astfel de gânduri în orice moment, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- aveți o reacție gravă la nivelul pielii, care poate include temperatură mare și alte simptome similare gripei, erupție pe piele la nivelul feței, erupție pe piele extinsă la alte părți ale corpului, ganglioni umflați (ganglioni limfatici măriți) și analize de sânge care indică valori crescute ale enzimelor hepatice și ale unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie).

Tulburări hepatice

• Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica funcția hepatică înainte de începerea tratamentului cu Ontozry și în timpul tratamentului cu Ontozry. Contactați imediat medicul sau farmacistul dacă dezvoltăți brusc o afecțiune și în special dacă aceasta include unul sau unele dintre semnele și simptomele descrise la pct. 4, la *Tulburări hepatice*.

Copii și adolescenți

Ontozry nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, întrucât nu a fost investigat la această grupă de vârstă.

Ontozry împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Administrarea Ontozry împreună cu anumite alte medicamente poate afecta modul în care acționează celelalte medicamente sau modul în care acționează Ontozry. Nu începeți sau nu încetați să luați alte medicamente fără a discuta cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente, întrucât este posibil să fie necesară ajustarea dozei:

- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să adormiți, cum sunt barbituricele și benzodiazepinele
- alte medicamente pentru tratarea epilepsiei, cum sunt clobazam, fenitoină și fenobarbital, lamotrigină,
- medicamente pentru controlul sarcinii (contraceptive orale), întrucât acestea pot deveni mai puțin eficiente atunci când sunt luate concomitent cu Ontozry. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie metode alternative pentru prevenirea sarcinii în timp ce luați acest medicament și timp de până la 4 săptămâni după ce încetați să luați acest medicament
- medicamente cunoscute a fi transformate în corp de către grupuri specifice de enzime, cum sunt midazolam (un medicament utilizat pentru a opri crizele convulsive prelungite, acute (subite) pentru sedare și în cazul tulburărilor de somn), bupropionă (un medicament utilizat pentru a ajuta în renunțarea la fumat), omeprazol (un medicament utilizat pentru tratamentul arsurilor gastrice sau al ulcerelor gastrice), baricitinib (un medicament utilizat pentru tratamentul inflamației dureroase a articulațiilor sau al eczemei la nivelul pielii), cefaclor (un antibiotic), empagliflozină (un medicament utilizat pentru tratamentul valorilor mari ale glicemiei în diabetul zaharat), penicilină G (un antibiotic), ritobegron (un medicament utilizat pentru tratarea vezicii urinare hiperactive), sitagliptină (un medicament utilizat pentru controlul valorilor mari ale glicemiei în diabetul zaharat).

Ontozry împreună cu alcool

Nu luați acest medicament cu alcool. Ontozry poate crește efectele alcoolului, cum sunt senzația de oboseală sau somnolență și nu trebuie să consumați alcool împreună cu acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Luați Ontozry în timpul sarcinii numai dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că este absolut necesar. Trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficace în timpul utilizării cenobamatului și până la 4 săptămâni după ce încetați să luați acest medicament. Adresați-vă medicului pentru recomandări privind măsurile contraceptive eficace. Trebuie să opriți alăptarea în timp ce luați Ontozry.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

- Este posibil să vă simțiți somnoros, amețit sau obosit și vederea dumneavoastră poate fi redusă în timp ce luați Ontozry.
- Aceste efecte sunt mai probabile la începutul tratamentului sau după o creștere a dozei dumneavoastră.
- Nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă sau nu utilizați niciun instrument sau utilaj în cazul în care reacțiile dumneavoastră sunt încetinite și până când nu știți cum vă afectează medicamentul.

Ontozry conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Ontozry

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Veți lua Ontozry împreună cu alte medicamente pentru tratarea epilepsiei.

Doza recomandată este

Veți începe tratamentul cu Ontozry cu o doză zilnică de un comprimat de 12,5 mg în primele 2 săptămâni, urmat de un comprimat de 25 mg o dată pe zi pentru următoarele 2 săptămâni. Apoi doza dumneavoastră va fi ajustată treptat o dată la 2 săptămâni, până când ajungeți la doza care acționează cel mai bine. Medicul dumneavoastră va calcula doza zilnică potrivită pentru dumneavoastră și poate fi necesar să o modifice în timp.

Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 200 mg și 400 mg o dată pe zi.

Mod de utilizare

Luați doza recomandată o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră. Puteți să luați Ontozry la orice oră din cursul zilei sau seara, cu alimente sau între mese.

Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu rupeți comprimatele în două, întrucât acestea nu sunt adecvate pentru divizarea în două jumătăți egale.

Comprimatul poate fi luat întreg sau poate fi zdrobit. Comprimatul zdrobit poate fi amestecat cu apă și administrat oral sau prin sonda nazogastrică.

Administrarea comprimatelor zdrobite prin sonda nazogastrică (NG)

Comprimatul zdrobit Ontozry poate fi amestecat cu apă și administrat și printr-o sondă de alimentare nazogastrică (tub NG), după cum urmează:

1. Zdrobiți numărul adecvat de comprimate pentru doza prescrisă.
2. Într-un recipient adecvat, amestecați comprimatul/comprimatele zdrobite și 25 ml de apă.
3. Agitați pentru a dizolva comprimatele zdrobite.

4. Asigurându-vă că nu au rămas particule în recipient, instilați suspensia cu o seringă în sonda nazogastrică.
5. Reumpleți cateterul atașat la seringă cu 10 ml de apă, agitați ușor și administrați.
6. Asigurați-vă vizual că nu au rămas particule în seringă. Dacă rămân particule, repetați pasul 5.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Ontozry decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră. Este posibil să vă simțiți amețit, obosit și somnoros.

Dacă uitați să luați Ontozry

Luați doza uitată imediat ce vă amintiți, dacă au trecut mai puțin de 12 ore față de ora la care trebuia să o luați. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, omiteți doza uitată și luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Ontozry

Nu reduceți doza și nu încetați să luați Ontozry fără a-l întreba pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va explica cum să încetați să luați Ontozry, prin reducerea treptată a dozei.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- o reacție gravă la nivelul pielii, care poate include febră și alte simptome similare gripei, erupție pe piele la nivelul feței, erupție pe piele extinsă la alte zone ale corpului și ganglioni umflați (ganglioni limfatici măriți). Analizele de sânge pot indica valori crescute ale enzimelor hepatice și ale unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie).

Tulburări hepatice

- dacă manifestați brusc o afecțiune, în special dacă aceasta include greață, vărsături repetate, oboseală extremă, dureri abdominale, somnolență, slăbiciune, pierderea poftei de mâncare, dureri în partea superioară a stomacului, icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor), urină neobișnuit de închisă la culoare, scaune de culoare deschisă sau de culoarea argilei sau vânatăi care apar mai ușor decât în mod normal. Acestea pot fi semne ale unor tulburări hepatice severe (vezi pct. 2).

Este posibil să manifestați următoarele alte reacții adverse la acest medicament. Spuneți medicului dacă aveți vreuna dintre următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de nevoie de somn (somnolență) sau de oboseală pronunțată (fatigabilitate)
- senzație de amețelă
- senzație de învârtire (vertij)
- probleme cu coordonarea mișcărilor, probleme de mers sau cu menținerea echilibrului (ataxie, tulburare de mers, coordonare anormală)
- durere de cap

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- memorie redusă, confuzie

- excitabilitate
- dificultăți de a pronunța cuvintele sau dificultăți de vorbire
- mișcări rapide și incontroabile ale ochilor (nistagmus), vedere încețoșată, vedere dublă
- greață (senzație de rău), vărsături, constipație sau diaree
- uscăciune a gurii
- erupție trecătoare pe piele, mâncărime
- pleoape umflate, membre umflate
- analize de sânge care arată creșteri ale valorilor anumitor enzime hepatice

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții alergice
- gânduri de a vă răni sau de a vă sinucide

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ontozry

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ontozry

- Substanța activă este cenobamat.
Un comprimat de Ontozry 12,5 mg conține cenobamat 12,5 mg.
Un comprimat filmat de Ontozry 25 mg conține cenobamat 25 mg.
Un comprimat filmat de Ontozry 50 mg conține cenobamat 50 mg.
Un comprimat filmat de Ontozry 100 mg conține cenobamat 100 mg.
Un comprimat filmat de Ontozry 150 mg conține cenobamat 150 mg.
Un comprimat filmat de Ontozry 200 mg conține cenobamat 200 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (E460), lactoză monohidrat, amidonglicolat de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b)

Comprimatele filmate de 25 mg și 100 mg: lac de aluminiu indigo carmin (E132), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), macrogol, alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171)

Comprimatele filmate de 50 mg: oxid galben de fer (E172), macrogol, alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171)

Comprimatele filmate de 150 mg și 200 mg: oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), macrogol, alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203), talc (E553b), dioxid de titan (E171)

Cum arată Ontozry și conținutul ambalajului

Ontozry 12,5 mg sunt comprimate fără film, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu AV pe o față și cu „12” pe cealaltă față.

Ontozry 25 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare maro, marcate cu AV pe o față și cu „25” pe cealaltă față.

Ontozry 50 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare galbenă, marcate cu AV pe o față și cu „50” pe cealaltă față.

Ontozry 100 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare maro, marcate cu AV pe o față și cu „100” pe cealaltă față.

Ontozry 150 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare portocaliu deschis, marcate cu AV pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

Ontozry 200 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare portocaliu deschis, marcate cu AV pe o față și cu „200” pe cealaltă față.

Pachetul pentru inițierea tratamentului cu Ontozry conține 14 comprimate de 12,5 mg și 14 comprimate filmate de 25 mg.

Comprimatele filmate de Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg și 200 mg sunt disponibile în ambalaje a câte 14, 28 sau 84.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Angelini Pharma S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Roma – Italia

Fabricantul

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131
Ancona (AN), Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: + 32 (0) 80 08 93 39	Lietuva Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
България Анджелини Фарма България ЕООД Тел.: +359 2 975 13 95 office@angelini.bg	Luxembourg/Luxemburg Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: 80085530 lux.intake@angelinipharma.com
Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft. office@angelini.hu
Danmark Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com	Malta Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
Deutschland Angelini Pharma Deutschland GmbH Tel: 00800 42762727	Nederland Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 31 (0) 80 00 20 10 77

Eesti Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Norge Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: +34 932534505	Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France Angelini Pharma France Tél: +33 (0) 1 88 24 70 98 intake.frbene@angelinipharma.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda farmacovigilancia@angelini.pt
Hrvatska Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland Angelini Pharma UK & Ireland Tel: +353 (0) 1584 4671	Slovenija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
Ísland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com	Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italia Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 071 809 809	Suomi/Finland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	Sverige Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Latvija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru cenobamat, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile referitoare la leziunile hepatice asociate cu cenobamat, provenite din studiile clinice, literatura de specialitate și rapoartele spontane, în unele cazuri inclusiv o relație temporală strânsă, o îmbunătățire sau dispariție a simptomelor după întreruperea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, raportorul PRAC consideră că există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații cauzale între utilizarea cenobamatului și leziunile hepatice. PRAC a concluzionat că informațiile despre produsele care conțin cenobamat ar trebui modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cenobamat, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin cenobamat este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.