

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Ontozry 12,5 mg töflur  
Ontozry 25 mg filmuhúðaðar töflur  
Ontozry 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Ontozry 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Ontozry 150 mg filmuhúðaðar töflur  
Ontozry 200 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Ontozry 12,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af cenobamati.

### Ontozry 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af cenobamati.

### Ontozry 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af cenobamati.

### Ontozry 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af cenobamati.

### Ontozry 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af cenobamati.

### Ontozry 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af cenobamati.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 12,5 mg tafla inniheldur 39,7 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 25 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 79,3 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 50 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 158,77 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 108,77 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 163 mg af laktósaeinhýdrati.  
Hver 200 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 217,4 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

### Ontozry 12,5 mg tafla

Tafla

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð tafla

Ontozry 12,5 mg tafla

Óhúðuð, kringlótt, hvít eða beinhvít tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „12“ á hinni

Ontozry 25 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð, kringlótt, brún tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „25“ á hinni

Ontozry 50 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð, kringlótt, gul tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „50“ á hinni

Ontozry 100 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð, kringlótt, brún tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „100“ á hinni

Ontozry 150 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð, kringlótt, ljósappelsínugul tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „150“ á hinni

Ontozry 200 mg filmuhúðuð tafla

Filmuhúðuð, sporöskjulaga, ljósappelsínugul tafla með AV áletrað á annarri hliðinni og „200“ á hinni

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ontozry er ætlað sem viðbótarmeðferð við staðbundnum flogum með eða án alfloga hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki þegar nægileg stjórn hefur ekki náðst á sjúkdómnum þrátt fyrir meðferð með a.m.k. tveimur flogaveikilyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

*Fullorðnir*

Ráðlagður upphafsskammtur af cenobamati er 12,5 mg á sólarhring sem er aukinn smátt og smátt þar til markskammtinum 200 mg á sólarhring er náð. Byggt á klínískri svörun má auka skammtinn að hámarki í 400 mg á sólarhring.

Ráðlögð skammtaaukning er gefin upp í töflu 1. Ekki skal gefa stærri skammta en ráðlagðir eru vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.8).

**Tafla 1: Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sjúklinga með flogaveiki og staðbundin flog**

Meðferðarfasi	Skammtur (á sólarhring, til inntöku)	Lengd meðferðar
Upphaf meðferðar	12,5 mg	Vika 1 og 2
	25 mg	Vika 3 og 4

Skammtaaukning	50 mg	Vika 5 og 6
	100 mg	Vika 7 og 8
	150 mg	Vika 9 og 10
Markskammtur	200 mg	Vika 11 og 12 og þar eftir
Skammtaadhögun	Hjá sumum sjúklingum þar sem ekki hefur náðst ákjósanleg stjórn á flogum gætu stærri skammtar en 200 mg gagnast (skammtar auknir um 50 mg á sólarhring á tveggja vikna fresti), upp í að hámarki 400 mg á sólarhring.	

#### *Ef skammtur gleymist*

Ef sjúklingur gleymir einum skammti er ráðlagt að taka stakan skammt um leið og munað er eftir því, nema taka næsta skammts sé innan 12 klukkustunda.

#### *Meðferð hætt*

Ráðlagt er að meðferð sé hætt smátt og smátt til að lágmarka líkur á afturkasti floga (þ.e. á minnst 2 vikum), nema krafist sé tafarlausrar stöðvunar vegna öryggisástæðna.

#### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Í klínískum rannsóknum á cenobamati var ekki nægur fjöldi þátttakenda 65 ára og eldri til að meta hvort svörun væri önnur hjá þeim en hjá yngri sjúklingum. Tilkynnt hefur verið um hærri tíðni aukaverkana á borð við þreytu, truflun á göngulagi, byltur, slingur, jafnvægisröskun, sundl og svefnhöfga hjá öldruðum sem fá flogaveikilyf. Almenn séð ætti að fara varlega við ákvörðun skammta fyrir aldraða sjúklinga og byrja yfirleitt á minnsta skammti vegna tíðari skerðingar á lifrar- eða nýrnastarfsemi og samhliða sjúkdómi, en einnig hugsanlegar milliverkanir hjá sjúklingum sem taka fleiri en eitt lyf (sjá kafla 4.4).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Nota skal cenobamat með aðgát og minnka jafnvel markskammt hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta (kreatínínúthreinsun 30 til <90 ml/mín.) eða verulega skerta (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Ráðlagður hámarksskammtur fyrir sjúklinga með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi er 300 mg á sólarhring. Ekki skal nota cenobamat hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða hjá sjúklingum í blóðskilun.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Útsetning fyrir cenobamati jókst hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm. Breytinga á upphafsskammti er ekki krafist en íhuga þarf að minnka markskammt um allt að 50%. Ráðlagður hámarksskammtur fyrir sjúklinga með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi er 200 mg á sólarhring. Cenobamat skal ekki gefa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Ontozry hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Yfirleitt skal taka cenobamat einu sinni á sólarhring sem stakan skammt til inntöku hvenær sem er dagsins. Leitast skal við að taka lyfið á sama tíma á hverjum degi. Hægt er að taka lyfið með eða utan máltíða (sjá kafla 5.2). Sjúklingar eiga að kyngja töflunni með glasi af vatni. Ekki er hægt að skipta töflunni í jafna hluta þar sem engin deiliskora er á töflunni og ekki er hægt að tryggja nákvæman skammt.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ættgengt heilkenni styttingar á QT-bili (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Sjálfsvígshugsanir

Sjálfsvígshugsanir og -hegðun hafa verið tilkynntar hjá sjúklingum sem fá meðferð með flogaveikilyfjum, þ.m.t. cenobamati. Safngreining slembraðaðra, lyfleysustýrðra rannsókna á flogaveikilyfjum hefur einnig leitt í ljós lítið eitt aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og -hegðun. Verkunarháttur þessarar hættu er ekki þekktur. Þar af leiðandi skal fylgjast með sjúklingum hvað varðar sjálfsvígshugsanir og -hegðun og íhuga viðeigandi meðferð. Leggja skal til við sjúklinga (og umönnunaraðila þeirra) að leita læknaaðstoðar ef vart verður við teikn um sjálfsvígshugsanir eða -hegðun.

#### Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) sem geta verið lífshættuleg eða banvæn hafa verið tilkynnt í tengslum við cenobamat þegar upphafsskammtur er stór og aukinn hratt (vikuleg skammtaaukning eða hraðari) (sjá kafla 4.8). Þegar upphafsskammtur cenobamats var 12,5 mg á sólarhring og skammturinn var aukinn á tveggja vikna fresti í opinni rannsókn á öryggi sem gerð var hjá 1.340 flogaveikum sjúklingum var ekki greint frá DRESS.

Við ávísun lyfsins skal gera sjúklingum kunnugt um teikn og einkenni DRESS og hafa náðið eftirlit með þeim hvað varðar húðútbrot. Meðal einkenna DRESS má yfirleitt nefna, þó ekki aðeins, hita, útbrot ásamt áhrifum á önnur líffæri, eitlastækkun, óeðlilega lifrarstarfsemi við prófun og fjölgun eósínfíkla. Mikilvægt er að gæta að því að snemmkomin einkenni ofnæmis geta komið fram, svo sem hiti eða eitlastækkun, þó svo að útbrot séu ekki greinileg. Ef teikn og einkenni sem benda til slíkra viðbragða koma fram skal hætta meðferð með cenobamati tafarlaust og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

#### Stytting QT-bils

Vart varð við skammtaháða styttingu QTcF-bils með cenobamati. Ekki varð vart við styttingu á QTcF-bili undir 340 msek. (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum var ekkert sem benti til þess að samhliða notkun cenobamats og annarra flogaveikilyfja leiddi til frekari styttingar QT-bils. Læknar eiga að gæta varúðar þegar cenobamati er ávísað samhliða lyfjum sem þekkt er að stytti QT-bil.

Ættgengt heilkenni styttingar á QT-bili er mjög sjaldgæft erfðaheilkenni (genetic syndrome) sem tengist aukinni hættu á skyndidauða og sleglataktruflun, sér í lagi sleglatífi. Ekki má nota cenobamat handa sjúklingum með ættgengt heilkenni styttingar á QT-bili (sjá kafla 4.3).

#### Lyfið inniheldur laktósa

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Cenobamat umbrotnar verulega, sérstaklega með glúkúróníðtengingu, en einnig með oxun í minna mæli.

Cenobamat getur minnkað útsetningu vegna lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og 2B6. Cenobamat getur aukið útsetningu vegna lyfja sem eru aðallega brotin niður með CYP2C19. Þegar meðferð með cenobamati hefst eða er stöðvuð eða við skammtaaðlögun, gæti það tekið tvær vikur að ná réttri ensímvirkni.

## Lyfhrifamiliverkanir

### *Lyf sem bæla miðtaugakerfið*

Samhliðanotkun cenobamats og annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið, þar á meðal alkóhól, barbítúöt og benzódíazepín, getur aukið hættu á aukaverkunum í taugakerfi. Byggt á svörun hvers sjúklings gæti þurft að minnka skammta barbítúrata og benzódíazepína eftir klínískum þörfum þegar þessi lyf eru notuð samhliða cenobamati.

## Milliverkanir við önnur flogaveikilyf

### *Fenýtóín*

Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði samhliðanotkun cenobamats 200 mg á sólarhring og 300 mg fenýtóíns á sólarhringi lítillega útsetningu fyrir cenobamati ( $C_{max}$  um -27%, AUC um -28%), og jók útsetningu fyrir fenýtóíni ( $C_{max}$  um 67%, AUC um 84%). Ekki þarf að aðlaga skammta cenobamats. Hafa skal eftirlit með þéttni fenýtóíns við skammtaaukningu cenobamats og vera má að minnka þurfi skammt fenýtóíns eftir svörun hvers sjúklings.

### *Fenóbarbital*

Rannsókn á heilbrigðum einstaklingum leiddi í ljós að samhliðanotkun 200 mg cenobamats á sólarhring og 90 mg á sólarhring af fenóbarbitali olli ekki marktækum klínískum breytingum á útsetningu fyrir cenobamati, en leiddi til aukinnar útsetningar fyrir fenóbarbitali ( $C_{max}$  um 34% og AUC um 37%). Ekki þarf að aðlaga skammta cenobamats. Hafa skal eftirlit með þéttni fenóbarbitals við skammtaaukningu cenobamats og vera má að minnka þurfi skammt fenóbarbitals eftir svörun hvers sjúklings.

### *Clobazam*

Greiningar á lyfjafræðilegum upplýsingum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum benda til lítillega aukinnar útsetningar fyrir cenobamats (um 24%) vegna clobazams. Ekki þarf að aðlaga skammta cenobamats.

Vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir virku umbrotsefni clobazams (N-desmetýlclobazam), sem tengist virkjun CYP3A4 (myndun) og hömlun CYP2C19 (brothvarf), gæti þurft að minnka skammt clobazams.

### *Lamótrigín*

Greiningar á lyfjafræðilegum upplýsingum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum benda til þess að samhliðanotkun cenobamats og lamótrigíns hafi engin áhrif á útsetningu fyrir cenobamati, en leiddi til skammtaháðrar aukningar á þéttni lamótrigíns (um -21%, -35% og -52%

við 100, 200 og 400 mg skammt af cenobamati á sólarhring). Samkvæmt greiningu hjá undirhópum sjúklinga sem fengu lamótrigín samhliða gæti þurft að auka skammt cenobamats (200-400 mg á sólarhring) til að tryggja verkun lyfsins þegar það er gefið samhliða lamótrigíni. Vera má að nauðsynlegt sé að auka skammt cenobamats eftir svörun hvers sjúklings.

### *Carbamazepín*

Rannsókn á samhliðanotkun 200 mg skammts af cenobamati einu sinni á sólarhring og 200 mg af carbamazepíni tvisvar á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi ekki fram á marktæka breytingu á útsetningu fyrir cenobamati, en útsetning fyrir carbamazepíni minnkaði lítillega ( $C_{max}$  um 23% og AUC um 24%). Engin klínísk marktæk minnkun á verkun kom fram í greiningu á undirhóp sjúklinga sem fengu carbamazepín samhliða. Þar af leiðandi er ekki þörf á skammtaöðlögum.

### *Valpróínsýra*

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum sýndi samhliðanotkun cenobamat 150 mg einu sinni á sólarhring og 1.000 mg af valpróínsýru einu sinni á sólarhring ekki fram á marktækar breytingar á útsetningu fyrir þessum lyfjum.

Greiningar á lyfjafræðilegum upplýsingum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum benda til þess að samhliðanotkun cenobamats og valpróínsýru hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir cenobamati og minnki ekki klíníska þéttni valpróínsýru í samræmi við það. Ekki er þörf á skammtaöðlögum.

### *Lakósamíð, levetirasetam og oxkarbazepín*

Greiningar á lyfjafræðilegum upplýsingum hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum benda til þess að samhliðanotkun lakósamíðs, levetirasetam eða oxkarbazepín hafi ekki áhrif á útsetningu fyrir cenobamati og cenobamat hafði ekki klínísk áhrif á útsetningu fyrir lakósamíði, levetirasetami eða oxkarbazepíni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir cenobamat, lakósamíð, levetirasetam eða oxkarbazepín.

### Önnur lyf

#### *Getnaðarvarnarlyf til inntöku*

Cenobamat sýndi fram á skammtaháða virkjun CYP3A4 sem dró um 72% úr útsetningu (AUC) fyrir CYP3A4 hvarfefninu midazolam 2 mg við 200 mg skammt af cenobamati á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum. Þar sem hormónagetnaðarvarnarlyf umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 getur verkun þeirra minnkað við samhliðanotkun cenobamats. Konur á barneignaraldri sem nota getnaðarvarnarlyf til inntöku eiga að nota getnaðarvarnir sem byggjast ekki á hormónum til viðbótar við eða í stað þeirra sem notaðar eru (sjá kafla 4.6).

#### *CYP3A4 hvarfefni*

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliðanotkun á 100 og 200 mg skammti af cenobamati einu sinni á sólarhring til minnkaðrar útsetningar (AUC) fyrir midazolam 2 mg um 27% við 100 mg og 72% við 200 mg á sólarhring. Aukinn skammtur lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 gæti verið nauðsynlegur við samhliðanotkun cenobamats.

#### *CYP2B6 hvarfefni*

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliðanotkun 200 mg skammts af cenobamati einu sinni á sólarhring til minnkaðrar útsetningar fyrir CYP2B6 hvarfefninu búpropíon 150 mg ( $C_{max}$  minnkaði um 23%, AUC minnkaði um 39%). Aukinn skammtur lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6 getur verið nauðsynlegur samhliðanotkun cenobamats.

#### *CYP2C19 hvarfefni*

Í rannsókn á heilbrigðum einstaklingum leiddi samhliðanotkun 200 mg cenobamat einu sinni á sólarhring til aukinnar útsetningar fyrir CYP2C19 hvarfefninu omeprazol 20 mg ( $C_{max}$  jókst um 83%, AUC jókst um 107%). Minni skammtur lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 getur verið nauðsynlegur við samhliðanotkun cenobamats.

#### *OAT3 hvarfefni*

*In vitro* rannsóknum hafa sýnt að cenobamat hefur hamlandi áhrif á OAT3, en flutningsefnið á stærstan þátt í brotthvarfi ákveðinna lyfja (t.d. baricitinib, cefaclor, empagliflozins, penisillín G, ritobegron og sitagliptín). Þar af leiðandi getur samhliðanotkun cenobamats og lyfja sem OAT3 flytur aukið útsetningar fyrir þessum lyfjum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri og getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Cenobamat er ekki ætlað til notkunar handa konum á barnseignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Konur á barneignaraldri sem taka getnaðarvarnarlyf til inntöku ættu að nota getnaðarvarnir sem byggjast ekki á hormónum til viðbótar við eða í stað þeirra sem notaðar eru, meðan á meðferð með cenobamati stendur í 4 vikur eftir að meðferð hefur verið hætt (sjá kafla 4.5).

### Meðganga

#### *Hætta sem tengist flogum og flogaveikilyfjum almennt*

Sýnt hefur verið fram á að algengi vansköpunar hjá afkvæmum mæðra sem fá meðferð við flogaveiki sé tvisvar til þrisvar sinnum meiri en hjá almenningi, sem er um 3%. Hjá þeim sem fengu meðferð var sýnt fram á aukna vansköpun þegar fleiri en eitt lyf var notað, en ekki hefur verið sýnt fram á að hve

miklu leyti það er vegna meðferðarinnar og/eða undirliggjandi sjúkdóms. Stöðvun meðferða með flogaveikilyfjum getur orðið til þess að sjúkdómurinn ágerist sem getur verið skaðlegt fyrir móður og fóstur.

#### *Hætta sem tengist cenobamati*

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ontozry á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt að cenobamat fer yfir fylgju hjá rottum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun við þéttni sem var undir klínískum gildum (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Ontozry á meðgöngu nema meðferð með cenobamati sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með cenobamati stendur og í 4 vikur eftir að meðferð hefur verið er hætt (sjá kafla 4.5).

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort cenobamat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Rannsóknir á rottum sýndu fram á útskilnað cenobamats í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Til öryggis ætti að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Ontozry stendur.

#### Frjósemi

Áhrif cenobamats á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Dýrarannsóknir eru ófullnægjandi þar sem útsetning var undir klínískum gildum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Ontozry hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cenobamat getur valdið svefnhöfga, sundli, þreytu, skertri sjón og öðrum einkennum í miðtaugakerfi sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingum er ráðlagt að aka ekki, nota ekki flóknar vélar eða taka þátt í öðru sem getur reynst hættulegt fyrr en vitað er hvort cenobamat hafi áhrif á þessa hæfni (sjá kafla 4.5).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru svefnhöfgi, sundl, þreyta og höfuðverkur.

Í klínískum rannsóknum þurfti að hætta meðferð vegna aukaverkana hjá 5% sjúklinga sem fengu 100 mg cenobamat á sólarhring, 6% hjá sjúklingum sem fengu 200 mg cenobamat á sólarhring og hjá 19% sjúklinga sem fengu 400 mg cenobamat á sólarhring samkvæmt slembivali, samanborið við 3% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu samkvæmt slembivali. 400 mg skammturinn leiddi oftast til aukaverkana, sérstaklega þegar hann var tekinn samhliða clobazami.

Þær aukaverkanir sem leiddu oftast til þess að hætta þurfti meðferð eru taldar upp eftir minnkandi tíðni eru: slingur (1,6% miðað við 0,5% með lyfleysu), sundl (1,6% miðað við 0,5% með lyfleysu), svefnhöfgi (1,4% miðað við 0,5% með lyfleysu), augntin (0,7% miðað við 0% með lyfleysu), svimi (0,7% miðað við 0% með lyfleysu) og tvísýni (0,5% miðað við 0% með lyfleysu). Þessar aukaverkanir eru skammtaháðar og fylgja á áætlun um skammtaaukningu nákvæmlega.

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem tilkynntar voru í klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 2 eftir líffærum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).



**Tafla 2: Aukaverkanir settar upp í töflu**

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi*
Geðræn vandamál	Algengar	Ruglástand, pirringur
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir
Taugakerfi	Mjög algengar	Svefnhöfgi*, óeðlileg samhæfing og göngulag*, höfuðverkur
	Algengar	Þvoglumæli, augntin, málstol, minnisskerðing
Augu	Algengar	Tvísýni, óskýr sjón
Meltingarfæri	Algengar	Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst, munnsþurrkur
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot*
	Mjög sjaldgæfar	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Aukning lifrarensíma*

\*Samnefnarar: **Svefnhöfgi:** Svefnhöfgi, þreyta, slæving og svefnsækni; **Óeðlileg samhæfing og göngulag:** Sundl, svimi, jafnvægisskerðing, slingur, truflun á göngulagi og óeðlileg samhæfing; **Ofnæmi:** Ofnæmi, lyfjaofnæmi, bjúgur í augnlokum; **Útbrot:** Útbrot, roðapöt, útbreidd útbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, mislingalík útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot; **Aukning lifrarensíma:** Hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun lifrarensíma, óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning transamínasa.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)*

Þrjú tilfelli DRESS voru tilkynnt innan tveggja til fjögurra vikna frá því gjöf cenobamats hófst í rannsóknum með stórum upphafsskammti (50 mg eða 100 mg einu sinni á sólarhring) og með vikulegri skammtaukningu eða hraðari aukningu. Þegar upphafsskammtur cenobamats var 12,5 mg á sólarhring og skammturinn var aukinn á tveggja vikna fresti í opinni rannsókn á öryggi lyfs sem gerð var hjá 1.340 flogaveikum sjúklingum var ekki tilkynnt um DRESS.

Við ávísun lyfsins skal gera sjúklingum kunnugt um teikn og einkenni DRESS og hafa náðið eftirlit með þeim hvað varðar húðútbrot. Meðal einkenna DRESS eru yfirleitt en þó ekki eingöngu hiti, útbrot ásamt áhrifum á önnur líffæri, eitlastækkun, óeðlileg lifrarpróf og rauðkyrningafjöld. Mikilvægt er að gæta að snemmkomnum einkennum ofnæmis svo sem hita eða eitlastækkun, þó svo að útbrot séu ekki greinileg. Ef teikn og einkenni sem benda til slíkra viðbragða koma fram skal stöðva meðferð með cenobamati tafarlaust og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á). Ávallt skal byrja að taka 12,5 mg skammt af Ontozry einu sinni á sólarhring og ekki auka skammtinn oftar en einu sinni á tveggja vikna fresti (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Ofnæmi*

Vart varð við ofnæmi hjá fjórum sjúklingum sem fengu cenobamat (0,9%) og einum sjúklingi sem fékk lyfleysu (0,5%). Tveir sjúklingar í hópnum sem fékk cenobamat fengu lyfjaofnæmi. Einn sjúklingur sem fékk cenobamat fékk ofnæmi og einn sjúklingur sem fékk cenobamat fékk bjúg á augnlok. Ofnæmi kom fram hjá sjúklingnum sem fékk lyfleysu. Öll tilfelli voru væg eða í meðallagi.

## Aldraðir

Öryggisgögn úr sameinuðum tvíblindum rannsóknum og öllum 2. og 3. stigs rannsóknum ásamt lyfjahvarfagögnum úr 1. stigs rannsókn sýndu ekki fram viðbótarhættu vegna öryggis hjá öldruðum sjúklingum  $\geq 65$  ára í byrjun rannsóknarinnar. Annar undirhópur með 87 sjúklingum sem voru  $\geq 65$  ára meðan á þátttökunni stóð sýndi fram á svipaðar aukaverkanir og hjá 51 sjúklingi sem var  $\geq 65$  ára við upphaf rannsóknarinnar (sjá kafla 4.2).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Búist er við því að einkenni ofskömmunar svipi til þekktra aukaverkana Ontozry og meðal þeirra má nefna svefnhöfga, þreytu og sundl. Ekkert mótefni er til við áhrifum cenobamats. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð þ.m.t. eftirlit með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX25.

#### Verkunarháttur

Cenobamat er lítil sameind með tvíþætta verkun. Efnið er jákvæður beinir undirtegunda jónaganga  $\gamma$ -amínóbútýrsýru (GABA<sub>A</sub>) og binst ekki við bindistað benzodíazepína. Einnig hefur verið sýnt fram á að cenobamat dregur úr endurteknum taugaboðum með því að auka afvirkjun natríum jónaganga og með því að hamla stöðugu flæði natríumstraums. Nákvæmur verkunarháttur með tilliti til meðferðaráhrifa cenobamats hjá sjúklingum með staðbundin flog er ekki þekktur.

#### Lyfhrif

##### *Raflífeðlisfræði hjartans*

Í lyfleysustýrðri QT-rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi cenobamat til skammtaháðrar styttingar QTcF-bils. Meðalgildi  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  er -10,8 [CI: -13,4, -8,2] msek. við 200 mg einu sinni á sólarhring og -18,4 [CI: -21,5; -15,2] msek. við 500 mg einu sinni á sólarhring (1,25 faldur ráðlagður hámarksskammtur). Ekki varð vart við styttingu á QTc-bili umfram 340 msek. (sjá kafla 4.4).

#### Verkun og öryggi

Verkun cenobamats sem viðbótarmedferð við staðbundnum flogum var rannsökuð í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á sjúklingum með flogaveiki með staðbundin flog og sem ekki hafði náðst víðeigandi stjórn á þrátt fyrir meðferð með flogalyfjum. Sjúklingarnir fengu meðferð með einu til þremur flogalyfjum sem gefin voru samhliða og í stöðugum skömmtum meðan á tvíblindri rannsókn stóð. Daglegur skammtur cenobamats var 100 til 400 mg á sólarhring.

Í upphafi rannsóknarinnar var 8 vikna framskyggt tímabil, en á þeim tíma þurftu sjúklingar að hafa a.m.k. 3 eða 4 staðbundin flog á 28 daga tímabili og máttu ekki vera án floga lengur en í 3 til 4 vikur, fylgt eftir með 18 vikna meðferðartímabili þar af 12 vikur á föstum skammti. Algengustu flogaveikilyfin sem tekin voru í byrjun rannsóknarinnar voru levetiracetam, lamotrigín, carbamazepín og lakósamíð. Allir sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni héldu áfram að fá flog þrátt fyrir að

meirihluti þeirra hafi sögu um tvö eða fleiri flogaveikilyf. Rúmlega 80% sjúklinganna tóku tvö flogalyf eða fleiri samhliða við upphaf rannsóknarinnar. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 3.

Í rannsókninni var gerður samanburður á cenobamati 100 mg á sólarhring, 200 mg á sólarhring og 400 mg á sólarhring og lyfleysu auk hefðbundinnar meðferðar. Þátttakendur fengu áfram stöðuga meðferð með einu til þremur flogaveikilyfjum. Sjúklingar hófu meðferð með 50 mg á sólarhring og skammtur var aukinn um 50 mg á sólarhring vikulega þar til 200 mg á sólarhring var náð og síðan aukið um 100 mg á sólarhring vikulega hjá sjúklingum sem samkvæmt slembivali áttu að fá 400 mg á sólarhring

Tafla 3 sýnir hlutfall sjúklinga þar sem dró um 50% eða meira úr flogum miðað við upphafsgildi.

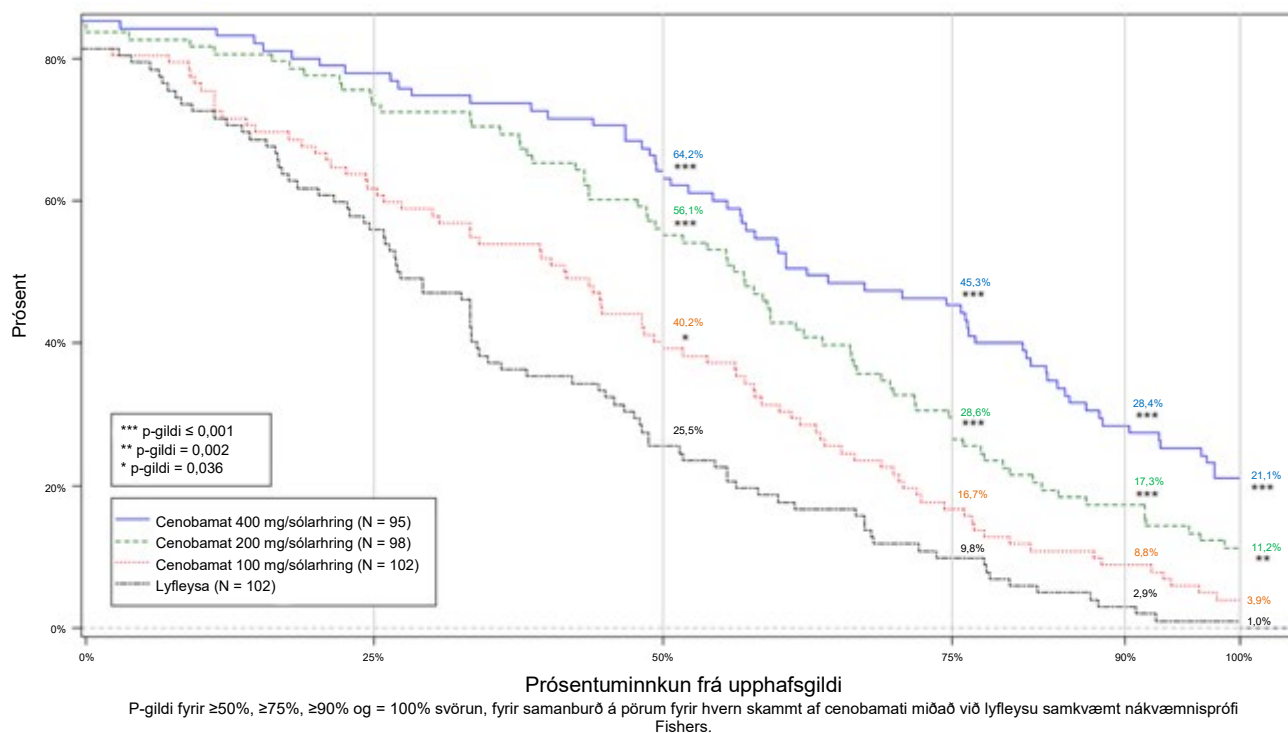
**Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem sýndu fram á 50% svörun eða meira í rannsókn C017**

Rannsókn	Hefðbundin meðferð og lyfleysa	Hefðbundin meðferð og cenobamat		
		100 mg á sólarhring	200 mg á sólarhring	400 mg á sólarhring
Rannsókn C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
50% svörunarhlutfall <sup>1</sup>	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Mismunur á cenobamati og lyfleysu		14,7% (p = 0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

<sup>1</sup>Meira en 12 vikur á föstum skammti í tvíblindri meðferð

Mynd 1 sýnir hlutfall sjúklinga samkvæmt svörun við flogum meðan á viðhaldsmeðferð stóð með svörunarviðmið sem voru þrengd smám saman.

**Mynd 1: Heildardreifing prósentuminnkunar á flogum frá upphafsgildi eftir meðferðarhóp í 12 vikna meðferð með föstum skammti í rannsókninni**



Í rannsókninni komu flogalaus tímabil (100% minnkun á flogum) fram meðan á 12 vikna fasa með föstum skammti stóð hjá 4 af 102 (3,9%) sjúklingum í hópnum sem fékk 100 mg af cenobamati á sólarhring, 11 af 98 (11,2%) sjúklingum í hópnum sem fékk 200 mg af cenobamati á sólarhring, 20 af 95 (21,1%) sjúklingum í hópnum sem fékk 400 mg af cenobamati á sólarhring og 1 af 102 (1%) sjúklingum sem fengu lyfleysu. Svipuð svörun kom fram hjá undirhópum sem fengu flog undir eða yfir miðgildi og yfir eða innan við miðgildi sjúkdómslengdar.

#### *Opin langtímarannsókn*

Meirihluti þátttakenda ákvað að taka þátt í opinni framhaldsrannsókn eftir rannsókn 1 (98,9%). 80% þátttakenda voru í rannsókninni í a.m.k. 12 mánuði og 58% í a.m.k. 60 mánuði. Frekari upplýsingum um flogatíðni var safnað og þær voru í samræmi við niðurstöður úr tvíblinda hluta rannsóknarinnar.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ontozry hjá einum eða fleiri undirhópum barna við flogaveiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásög

Cenobamat frásogast vel (a.m.k. 88% byggt á magni sem greindist í þvagi) eftir inntöku og miðgildi  $t_{max}$  var á bilinu 1 til 4 klukkustundir eftir gjöf staks skammts eða margra skamta á fastandi maga á bilinu 10 til 400 mg.

Gjöf lyfsins með fituríkri máltíð (800 til 1.000 kcal með 50% fituinnihaldi) sýndi ekki fram á marktæk áhrif á hraða og umfang frásogs cenobamats.

#### Dreifing

Dreifingarrúmmál (Vd/F) cenobamats eftir inntöku er um það bil 40-50 l. Próteinbinding cenobamats í plasma er 60% og óháð þéttni *in vitro*. Cenobamat binst aðallega við albúmin hjá mönnum

#### Umbrot

Cenobamat umbrotnar mikið. Aðalumbrotsferlið er myndun glúkúróníðtenginga með þátttöku UGT2B7 og í minna mæli með UGT2B4. Minniháttar umbrotsferli cenobamats eru m.a. oxun með þátttöku CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 og í minna mæli með CYP2C19 og CYP3A4/5.

#### Brotthvarf

Brotthvarf cenobamats og umbrotsefna þess er aðallega með þvagi. Útskilnaður með hægðum er aðeins 5,2% af skammtinum. Brotthvarf yfir 50% af skammtinum er innan 72 klukkustunda. Sýnilegur lokahelmingunartími cenobamats var 50 til 60 klukkustundir á meðferðarbilinu 100 mg á sólarhring til 400 mg á sólarhring. Jafnvægi næst innan 14 daga.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) fyrir cenobamat jókst hlutfallslega miðað við skammtaaukningu eftir stakan skammt til inntöku sem nam 5 til 750 mg og marga skamta til inntöku frá 50 til 500 mg á sólarhring. Útsetning við jafnvægi ( $C_{max}$  og AUC) jókst hlutfallslega miðað við aukinn skammt á meðferðarbilinu (100 til 400 mg) en úthreinsun minni skamta en 100 mg á sólarhring er hugsanlega hraðari.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

Gildi flatarmáls undir ferli (AUC) fyrir cenobamat í plasma var 1,4 til 1,5 sinnum hærra hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 til < 90 ml/mín.) og meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til < 60 ml/mín.) eftir einn 200 mg skammt af cenobamati til inntöku samanborið við heilbrigða einstaklinga. Hjá þátttakendum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) breyttist AUC gildi cenobamats í plasma ekki marktækt miðað við hjá heilbrigðum einstaklingum eftir stakan 100 mg skammt af cenobamati til inntöku (sjá kafla 4.2). Áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf cenobamats hafa ekki verið rannsökuð.

### *Skert lifrastarfsemi*

AUC gildi cenobamats í plasma var 1,9 falt hærra hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi og 2,3 sinnum hærra hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi eftir einn 200 mg skammt af cenobamati til inntöku samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2). Áhrif verulega skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf cenobamats hafa ekki verið rannsökuð.

### *Kyn*

Enginn munur var á lyfjahvörfum cenobamats hjá körlum og konum.

### *Uppruni*

Engin klínískt marktæk áhrif vegna uppruna á lyfjahvörf cenobamats greindust í lyfjahvarfagreiningu hjá sjúklingahópi sem gerð var á sameinuðum gögnum frá klínískum rannsóknum hjá þátttakendum sem voru asískir, svartir, hvítir, spænskir eða af öðrum uppruna.

### *Líkamsþyngd*

Áætlað er að 45% minnkun verði á útsetningu hjá sjúklingum sem vega á bilinu 54 kg til 112 kg. Þessi breytileiki er ekki talinn hafa klínískt vægi við skammtaákvörðun cenobamats. Samt sem áður gæti þurft að íhuga skammtaáðlögun cenobamats hjá sjúklingum sem verða fyrir  $\geq 30\%$  breytingum á upphaflegri líkamsþyngd eða meira.

### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf cenobamats komu fram eftir aldri sjúklinga samanber gögn frá sjúklingum á aldrinum 18 til 77 ára.

### *Börn*

Öryggi og verkun Ontozry hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára gamlir hafa ekki verið metin.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Hins vegar var altæk hámarksútsetning sem fram kom í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum minni en hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt 400 mg á sólarhring hjá mönnum.

### Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Hámarksskammtar í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta cenobamats voru takmarkaðir af ýktum áhrifum á miðtaugakerfið (þar á meðal vanvirkni, ósamhæft göngulag, ofkæling og skjálfti). Altæk útsetning við mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) var svipuð eða undir gildum sem komu fram hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun eftir gjöf með inntöku einu sinni á sólarhring sýndu skaðleg áhrif á þroska hjá fósturvísi/fóstri og eftir got. Engin skaðleg áhrif á frjósemi komu í ljós í sérstakri rannsókn á rottum. Hins vegar var altæk útsetning við mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif

(NOAEL) í rannsóknum á frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs og þroska fyrir og eftir fæðingu undir gildum sem komu fram við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

Engin vansköpunaráhrif komu fram þegar cenobamat var gefið kvenkyns rottum til inntöku tvisvar á sólarhring og kvenkyns kanínum einu sinni á sólarhring meðan á líffæramyndun stóð. Hins vegar leiddi gjöf cenobamats hjá unगाfullum kanínum til aukins fósturvísis-/fósturdauða við skammta sem tengdust eiturverkunum hjá móður. Altæk útsetning við viðkomandi mörk um engin merkjanleg áhrif (NOEL) var undir gildum sem komu fram hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

Þegar cenobamat var gefið kvenrottum á meðgöngu og við mjólkurgjöf varð vart við skert taugaatferli (aukin ósjálfráð heyrnarviðbrögð) hjá afkvæmum við allar skammtastærðir og minni þyngdaraukningu fyrir afvenslun, og aukaverkanir komu fram í afkvæmum á æxlunarkerfi kvenafkvæma (fækkun gulbúa, hreiðana og lifandi fóstura).

Flutningur cenobamats yfir fylgju og í móðurmjólk var staðfestur með þéttni cenobamats í legvatni og blóði fósturs unगाfullra rotta og í mjólk hjá rottum.

Mat á áhættu fyrir lífríkið sýndi að cenobamat hefur þrávirk áhrif á lífríki í vatni (sjá kafla 6.6).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald töflu og filmuhúðaðrar töflu

Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumsterat (E470b)  
Örkristallaður sellulósi (E460)  
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Natríumsterkjuglýkólat

#### Filmuhúð

*25 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur*

Indigótín (E132)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Makrógól  
Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta (E1203)  
Talkúm (E553b)  
Títandíoxíð (E171)

*50 mg filmuhúðaðar töflur*

Gult járnnoxíð (E172)  
Makrógól  
Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta (E1203)  
Talkúm (E553b)  
Títandíoxíð (E171)

*150 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur*

Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Makrógól  
Pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta (E1203)  
Talkúm (E553b)  
Títandíoxíð (E171)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

5 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/álþynnur

Upphafspakkning meðferðar með Ontozry með 12,5 mg töflum og 25 mg filmuhúðuðum töflum  
Pakkning með 14 12,5 mg töflum og 14 25 mg filmuhúðuðum töflum.

Ontozry 50 mg filmuhúðaðar töflur

50 mg – pakkningar með 14, 28 eða 84

Ontozry 100 mg filmuhúðaðar töflur

100 mg – pakkningar með 14, 28 eða 84

Ontozry 150 mg filmuhúðaðar töflur

150 mg – pakkningar með 14, 28 eða 84

Ontozry 200 mg filmuhúðaðar töflur

200 mg – pakkningar með 14, 28 eða 84

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Cenobamat hefur þrávirk áhrif á lífríki í vatni. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26/03/2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

SK Biotek Co., Ltd  
Daejeon Plant  
325, Exporo,  
Yuseong-gu, Daejeon, 34124  
Suður-Kórea

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Þýskaland

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA  
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100  
Ankóna (AN), Ítalía

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA – UPPHAFSPAKKNING

#### 1. HEITI LYFS

Ontozry 12,5 mg töflur  
Ontozry 25 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver 12,5 mg tafla inniheldur 12,5 mg af cenobamati.  
Hver 25 mg tafla inniheldur 25 mg af cenobamati.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Upphafspakkning  
Hver pakki með 28 töflum fyrir fjögurra vikna meðferð inniheldur:  
14 12,5 mg töflur  
14 25 mg filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/001 14 12,5 mg töflur og 14 25 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA Í UPPHAFSPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 12,5 mg töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Vika 1 og 2

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/001 14 12,5 mg töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 12,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA – UPPHAFSPAKKNING**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 12,5 mg töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA Í UPPHAFSPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 25 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 25 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Vika 3 og 4

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/001 14 25 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 25 mg filmhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 50 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/002	14 50 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/003	28 50 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/004	84 50 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 50 mg filmhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 100 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm – Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/005	14 100 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/006	28 100 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/007	84 100 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 100 mg filmhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 150 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/008	14 150 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/009	28 150 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/010	84 150 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 150 mg filmhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 200 mg filmuhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af cenobamati.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

14 filmuhúðaðar töflur  
28 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm - Ítalía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1530/011	14 200 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/012	28 200 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/21/1530/013	84 200 mg filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ontozry 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Ontozry 200 mg filmhúðaðar töflur  
cenobamat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Angelini Pharma S.p.A (myndmerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Ontozry 12,5 mg töflur**  
**Ontozry 25 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Ontozry 50 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Ontozry 100 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Ontozry 150 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Ontozry 200 mg filmuhúðaðar töflur**  
cenobamat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Ontozry og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ontozry
3. Hvernig nota á Ontozry
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ontozry
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Ontozry og við hverju það er notað**

Ontozry inniheldur virka efnið cenobamat. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast flogaveikilyf. Þessi lyf eru notuð til meðferðar við flogaveiki, en fólk með flogaveiki fær flog vegna óeðlilegrar virkni í heilanum.

Ontozry er notað samhliða öðrum flogaveikilyfjum hjá fullorðnum með flogaveiki sem ekki hefur náðst nægileg stjórn á þrátt fyrir meðferð með a.m.k. tveimur flogaveikilyfjum við flogaveiki með staðbundnum flogum, með eða án alfloga. Staðbundin flog stafa af óeðlilegri virkni í heila sem hefst öðrum megin í heilanum og alflog eiga sér stað þegar þessi óeðlilega virkni dreifist um báða hluta heilans. Lyfið er aðeins ætlað fullorðnum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Ontozry**

##### **Ekki má nota Ontozry**

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir cenobamati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú fæddist með hjartavandamál ásamt breytingum á rafvirkni hjartans, í tengslum við styttingu QT-bils sem er mjög sjaldgæft ástand sem kallast ættgengt heilkenni styttingar á QT-bili.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ontozry er notað eða meðan á meðferð með lyfinu stendur ef:

- vart verður við hugsanir tengdar sjálfsskaða eða sjálfsvígi. Lítil fjöldi fólks sem fær meðferð með flogaveikilyfjum á borð við Ontozry hefur fengið hugsanir tengdar sjálfsskaða eða sjálfsvígi. Ef vart verður við slíkar hugsanir skal tafarlaust hafa samband við lækni.
- upp koma alvarleg húðútbrot sem geta haft í för með sér háan hita og önnur einkenni sem svipar til flensu, útbrot í andliti, útbrot sem dreifast til annarra líkamshluta, bólgur í eitlum (stækkaða eitla); blóðprufur sem sýna fram á aukna þéttni lifrarensíma og hvítra blóðfruma (rauðkyrmingafjöld).

## Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Ontozry hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára þar sem lyfið var ekki rannsakað fyrir þann hóp.

## Notkun annarra lyfja samhliða Ontozry

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Ontozry samhliða öðrum lyfjum getur haft áhrif á verkun þeirra lyfja eða Ontozry. Byrjið ekki að taka eða stöðvið töku annarra lyfja án þess að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Látið lækinn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð þar sem það gæti reynst nauðsynlegt að aðlaga skammtinn:

- lyf til að auðvelda svefn, svo sem barbítúröt eða bensódíasepín
- önnur flogaveikilyf, svo sem clobazam, fenýtóín og fenóbarbital, lamótrigín
- getnaðarvarnarlyf (getnaðarvarnir til inntöku), þar sem verkun þeirra gæti skerast ef þau eru tekin samhliða Ontozry. Læknirinn gæti ávísað öðrum getnaðarvörnum til að koma í veg fyrir þungun á meðan meðferð með lyfinu stendur yfir og í allt að 4 vikur eftir að töku lyfsins er hætt.
- lyf sem þekkt er að breytist í líkamanum fyrir tilstilli tiltekinna ensímahópa á borð við midazolam (lyf sem notað er til að stöðva langvarandi og skyndileg krampaflog, til að veita róandi áhrif og við svefnerfiðleikum), búprópíon (lyf til að auðvelda að hætta reykingum), omeprazol (lyf við brjóstsviða eða magasár), baricitinib (lyf við liðbólgu ásamt verkjum eða exemi í húð), cefaclor (sýklalyf), empagliflozin (lyf til að hafa stjórn á of háum blóðsykri við sykursýki), penisillín G (sýklalyf), ritobegron (lyf við ofvirkri þvagblöðru), sitagliptín (lyf til að hafa stjórn á of háum blóðsykri við sykursýki).

## Notkun Ontozry með áfengi

Ekki skal nota lyfið samhliða áfengi. Ontozry getur aukið áhrif áfengis, á borð við þreytu eða syfju, og ekki skal drekka áfengi samhliða notkun lyfsins.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Taktu aðeins Ontozry á meðgöngu ef þú og læknirinn teljið það bráðnauðsynlegt.

Nauðsynlegt er að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun cenobamats stendur og þar til 4 vikur eftir að töku lyfsins er hætt. Leita skal ráða hjá læknum hvað varðar öruggar getnaðarvarnir.

Hætta skal brjóstgjöf meðan á töku Ontozry stendur.

## Akstur og notkun véla

- Ontozry getur valdið svefnhöfuga, sundli eða þreytu og sjónskerðingu á meðan það er notað.
- Þessi einkenni eru líkleg í byrjun meðferðarinnar eða eftir skammtaaukningu.

- Ekki skal aka, hjóla eða nota verkfæri eða vélar ef viðbragðssnerpa er skert og fyrir en áhrif lyfsins eru þekkt.

### **Ontozry inniheldur laktósa**

Ef óþol fyrir ákveðnum sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

### **3. Hvernig nota á Ontozry**

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lækningin hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni eða lyfjafræðingi.

Ontozry verður notað samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við flogaveiki.

#### **Ráðlagður skammtur**

Byrjað er á að taka daglegan skammt af Ontozry með einni 12,5 mg töflu fyrstu 2 vikurnar, og að þeim liðnum með einni 25 mg töflu einu sinni á sólarhring næstu 2 vikurnar. Skammturinn verður svo aðlagður á 2 vikna fresti þar til þeim skammti sem virkar best er náð. Lækningin mun finna út rétta daglega skammtinn, en vera má að aðlaga þurfi skammtinn með tímanum.

Ráðlagður dagskammtur er á bilinu 200 mg til 400 mg einu sinni á sólarhring.

#### **Notkunaraðferð**

Takið ráðlagðan skammt einu sinni á sólarhring á svipuðum tíma. Taka má Ontozry hvenær sem er, hvort sem er dags eða kvölds, með mat eða á milli mála.

Gleypið töflurnar heilar með glasi af vatni. Ekki brjóta töflurnar í tvennt því ekki hentar að skipta töflunum í tvo jafna helminga.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur Ontozry en mælt er fyrir um**

Talið við lækningu. Vera má að vart verði við sundl, þreytu og syfju.

#### **Ef gleymist að taka Ontozry**

Takið skammtinn sem gleymdist eins fljótt og munað er eftir honum, ef minna en 12 klukkustundir hafa liðið síðan taka átti skammtinn. Ef lengri tími hefur liðið en 12 klukkustundir skal sleppa gleymda skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef hætt er að nota Ontozry**

Minnkið ekki skammtinn eða hættið að taka Ontozry án þess að leita ráða hjá lækningu. Lækningin mun skýra út hvernig hægt er að hætta að taka Ontozry með því að minnka skammtinn smátt og smátt.

Leitið til lækningu eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Láttu lækningu vita tafarlaust** ef eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir koma fram:

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- alvarleg húðviðbrögð sem geta falið í sér hita og önnur einkenni sem svipar til flensu, útbrot í andliti, útbrot sem dreifast til annarra líkamshluta, bólgur eitlar (stækkaðir eitlar). Blóðprufur geta sýnt aukin gildi lifrarensíma og tegund hvítra blóðkorna (rauðkyrningafjöld).

Eftirfarandi aukaverkanir gætu komið upp með þessu lyfi. Látið lækninn vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur upp:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja (svefnhöfgi), slæving eða mikil þreyta
- sundl
- svimi
- vandamál með samhæfingu hreyfinga, vandamál varðandi gang eða jafnvægi (slingur, röskun á göngulagi, óeðlileg samhæfing)
- höfuðverkur

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- minnisskerðing, rugl
- æsingur
- erfíðleikar við orðmyndun eða tal
- hraðar og stjórnlausar augnhreyfingar (augntin), óskýr sjón, tvísýni
- ógleði (flökurleiki), uppköst, hægðatregða eða niðurgangur
- munnþurrkur
- útbrot, kláði
- bólgur augnlok, bólgur útlímur
- blóðprufur sýna fram á aukningu á ákveðnum lifrarensímum

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- hugsanir tengdar sjálfsskaða eða sjálfsvígi.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ontozry

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni, á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ontozry inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cenobamat.  
Hver 12,5 mg tafla af Ontozry inniheldur 12,5 mg af cenobamati.  
Hver 25 mg filmuhúðuð tafla af Ontozry inniheldur 25 mg af cenobamati.

Hver 50 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af cenobamati.  
Hver 100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af cenobamati.  
Hver 150 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af cenobamati.  
Hver 200 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af cenobamati.

- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (E460), laktósaeinhýdrat, natriumsterkjúglýkólat, vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b)

25 mg og 100 mg filmuhúðaðar töflur: indigótín (E132), rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172), pólýetýlenglýkól 3350, pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203), talkúm (E553b), títandíoxíð (E171)

50 mg filmuhúðaðar töflur: gult járnoxíð (E172), pólýetýlenglýkól 3350, pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203), talkúm, títandíoxíð (E171)

150 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur: rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172), pólýetýlenglýkól 3350, pólý(vínýlalkóhól) vatnsrofið að hluta til (E1203), talkúm (E553b), títandíoxíð (E171)

### Lýsing á útliti Ontozry og pakkningastærðir

Ontozry 12,5 mg eru óhúðaðar, kringlóttar, hvítar til beinhvítar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „12“ á hinn

Ontozry 25 mg eru kringlóttar, brúnar filmuhúðaðar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „25“ á hinn

Ontozry 50 mg eru kringlóttar, gular filmuhúðaðar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „50“ á hinn

Ontozry 100 mg eru kringlóttar, brúnar filmuhúðaðar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „100“ á hinn

Ontozry 150 mg eru kringlóttar, ljósappelsínugular filmuhúðaðar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „150“ á hinn

Ontozry 200 mg eru sporöskjulaga, ljósappelsínugular filmuhúðaðar töflur með AV áletrað á annarri hliðinni og „200“ á hinn

Ontozry upphafspakkning inniheldur 14 12,5 mg töflur og 14 25 mg filmuhúðaðar töflur.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur eru í pakkningum með 14, 28 eða 84 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Róm – Ítalía

### Framleiðandi

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Þýskaland

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA  
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60100  
Ankóna (AN), Ítalía

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Viðauki IV**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**



### **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir cenobamat eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr klínískum rannsóknum og samkvæmt tilkynningum, þar á meðal 11 öryggisskýrslum um einstök tilfelli þar sem um var að ræða nán tímatengsl og bata einkenna þegar notkun lyfsins var hætt, telur PRAC að það sé í það minnsta raunhæfur möguleiki á orsakasamhengi á milli cenobamats og sjálfsvígshugsana. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum varðandi lyf sem innihalda cenobamat í samræmi við þetta.

Að lokinni yfirferð á tilmælum PRAC er CHMP sammála niðurstöðum og ástæðum PRAC fyrir tilmælunum.

### **Ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir cenobamat telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur cenobamat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.