

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 12,5 mg compresse
Ontozry 25 mg compresse rivestite con film
Ontozry 50 mg compresse rivestite con film
Ontozry 100 mg compresse rivestite con film
Ontozry 150 mg compresse rivestite con film
Ontozry 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ontozry 12,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 12,5 mg di cenobamato.

Ontozry 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di cenobamato.

Ontozry 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di cenobamato.

Ontozry 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di cenobamato.

Ontozry 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cenobamato.

Ontozry 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di cenobamato.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 12,5 mg contiene 39,7 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 79,3 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 158,7 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 108,7 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 163 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 217,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ontozry 12,5 mg compressa

Compressa

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film

Ontozry 12,5 mg compressa

Compressa rotonda non rivestita, di colore da bianco a biancastro, con AV su un lato e '12' sull'altro lato.

Ontozry 25 mg compressa rivestita con film

Compressa rotonda rivestita con film, di colore marrone, con AV su un lato e '25' sull'altro lato.

Ontozry 50 mg compressa rivestita con film

Compressa rotonda rivestita con film, di colore giallo, con AV su un lato e '50' sull'altro lato.

Ontozry 100 mg compressa rivestita con film

Compressa rotonda rivestita con film, di colore marrone, con AV su un lato e '100' sull'altro lato.

Ontozry 150 mg compressa rivestita con film

Compressa rotonda rivestita con film, di colore arancione chiaro, con AV su un lato e '150' sull'altro lato.

Ontozry 200 mg compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film di forma ovale, di colore arancione chiaro, con AV su un lato e '200' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ontozry è indicato come terapia aggiuntiva delle crisi convulsive a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno 2 medicinali antiepilettici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata di cenobamato è di 12,5 mg al giorno, aumentata gradualmente fino alla dose target raccomandata di 200 mg al giorno. In base alla risposta clinica, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 400 mg al giorno.

Lo schema raccomandato di adeguamento del dosaggio, che è riportato nella Tabella 1, non deve essere superato a causa delle potenziali reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 1. Dosaggio raccomandato negli adulti con crisi convulsive a insorgenza focale nell'epilessia

Fase di trattamento	Dose (al giorno, per via orale)	Durata
Inizio del trattamento	12,5 mg	Settimane 1 e 2
	25 mg	Settimane 3 e 4
Adeguamento	50 mg	Settimane 5 e 6
	100 mg	Settimane 7 e 8
	150 mg	Settimane 9 e 10
Dose target	200 mg	Settimane 11 e 12 e successive
Ottimizzazione della dose	Alcuni pazienti che non raggiungono il controllo ottimale delle crisi convulsive possono trarre beneficio da dosi superiori a 200 mg (da aumentare con incrementi di 50 mg/giorno ogni due settimane) fino a un massimo di 400 mg al giorno.	

Dosi saltate

Se i pazienti saltano una dose, si raccomanda che assumano una dose singola non appena se ne ricordano, a meno che non manchino meno di 12 ore alla successiva dose regolarmente programmata.

Interruzione

Si raccomanda di effettuare l'interruzione in maniera graduale per ridurre al minimo il potenziale rischio di crisi da rebound (effetto rimbalzo), ad esempio nell'arco di un periodo di almeno 2 settimane, salvo in caso di problemi di sicurezza tali da richiedere un'interruzione brusca.

Anziani (età ≥65 anni)

Gli studi clinici su cenobamato non hanno compreso un numero sufficiente di soggetti con età pari o superiore a 65 anni per poter stabilire se questi rispondano in modo diverso dai pazienti più giovani. È stato segnalato che i soggetti più anziani che assumono medicinali antiepilettici hanno una maggiore incidenza di reazioni avverse quali stanchezza, alterazione dell'andatura, cadute, atassia, disturbi dell'equilibrio, capogiro e sonnolenza. In generale, la selezione della dose per un paziente anziano deve essere cauta e deve iniziare in genere con le dosi basse dell'intervallo di dosaggio, tenendo conto della maggiore frequenza di ridotta funzionalità epatica o renale e di patologie concomitanti, nonché delle potenziali interazioni nei pazienti in politrattamento (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Cenobamato deve essere usato con cautela e la riduzione della dose target può essere presa in considerazione nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina da 30 a <90 mL/min) o severo (clearance della creatinina <30 mL/min). La dose massima raccomandata per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa è di 300 mg/giorno. Cenobamato non deve essere usato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o pazienti sottoposti a emodialisi.

Compromissione epatica

L'esposizione a cenobamato è risultata aumentata nei pazienti con malattia epatica cronica. Non è necessario modificare la dose iniziale; tuttavia, potrebbe essere necessario valutare un'eventuale diminuzione delle dosi target fino al 50%. La dose massima raccomandata per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata è di 200 mg/giorno. Cenobamato non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ontozry nei bambini di età compresa tra 0 mesi e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Cenobamato generalmente dovrebbe essere assunto una volta al giorno come unica dose orale in qualsiasi momento. Tuttavia, deve essere assunto preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa deve essere deglutita con un bicchiere d'acqua. Le compresse non possono essere divise in parti uguali in quanto non vi è alcuna linea di rottura e l'accuratezza della dose non può essere garantita.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Sindrome familiare del QT corto (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Idea suicida

Sono stati segnalati casi di idea e comportamento suicida in pazienti trattati con medicinali antiepilettici incluso cenobamato. Una metanalisi di studi randomizzati controllati con placebo su medicinali antiepilettici ha inoltre messo in evidenza un lieve incremento del rischio di idea e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per individuare una eventuale comparsa di segni di idea e comportamento suicida e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato.

I pazienti (e chi li assiste) devono essere avvertiti della necessità di chiedere consiglio al medico qualora dovessero emergere segni di idea o comportamento suicida.

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Sono stati segnalati casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che può essere pericolosa per la vita o fatale, in associazione a cenobamato quando iniziato a dosi più elevate e aumentato in maniera rapida (aumento settimanale o più ravvicinato) (vedere paragrafo 4.8). Quando cenobamato è stato iniziato alla dose di 12,5 mg/giorno e aumentato ogni due settimane, in uno studio in aperto sulla sicurezza di 1 340 pazienti affetti da epilessia, non sono stati segnalati casi di DRESS. Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati circa i segni e i sintomi di DRESS e attentamente monitorati per l'insorgenza di reazioni cutanee. I sintomi di DRESS includono tipicamente, sebbene non esclusivamente, febbre, eruzione cutanea con coinvolgimento di altri apparati, linfadenopatia, anomalie nei test di funzionalità epatica ed eosinofilia. È importante notare che manifestazioni precoci di ipersensibilità, quali febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cenobamato deve essere sospeso immediatamente e occorre prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove appropriato).

Accorciamento dell'intervallo QT

Con cenobamato è stato osservato un accorciamento dose-dipendente dell'intervallo QTcF. Non sono stati riscontrati accorciamenti dell'intervallo QTcF inferiori a 340 msec (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici non vi era evidenza che l'associazione di cenobamato ad altri medicinali antiepilettici portasse ad ulteriore accorciamento dell'intervallo QT. I medici devono usare cautela nel prescrivere cenobamato in associazione ad altri medicinali noti per accorciare l'intervallo QT.

La sindrome familiare del QT corto è una sindrome genetica rara associata a un aumento del rischio di morte improvvisa e aritmie ventricolari, in particolare di fibrillazione ventricolare. Cenobamato non deve essere usato in pazienti con sindrome familiare del QT corto (vedere paragrafo 4.3).

Contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Cenobamato è ampiamente metabolizzato in gran parte mediante glucuronidazione e, in misura minore, tramite ossidazione.

Cenobamato può ridurre le esposizioni di prodotti metabolizzati principalmente da CYP3A4 e 2B6. Cenobamato può aumentare le esposizioni di prodotti metabolizzati principalmente da CYP2C19. Quando si inizia o si interrompe il trattamento con cenobamato o si modifica la dose, potrebbero essere necessarie 2 settimane per raggiungere il nuovo livello di attività enzimatica.

Interazioni farmacodinamiche

Depressori del SNC

L'uso concomitante di cenobamato con altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC), compresi alcol, barbiturici e benzodiazepine, può aumentare il rischio di reazioni avverse neurologiche. Pertanto, in base alla risposta individuale, le dosi di barbiturici e benzodiazepine potrebbero dover essere ridotte, ove clinicamente appropriato, quando usati in concomitanza con cenobamato.

Interazioni con altri antiepilettici

Fenitoina

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 200 mg/giorno e fenitoina 300 mg/giorno ha ridotto lievemente l'esposizione di cenobamato (C_{max} ridotta del 27%, AUC ridotta del 28%) e aumentato le esposizioni di fenitoina (C_{max} aumentata del 67%, AUC aumentata dell'84%). Non è richiesto alcun adeguamento della dose di cenobamato. Le concentrazioni di fenitoina devono essere monitorate durante adeguamento graduale della dose di cenobamato e, in base alla risposta individuale, la dose di fenitoina potrebbe dover essere ridotta.

Fenobarbital

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 200 mg/giorno e fenobarbital 90 mg/giorno non ha causato variazioni clinicamente significative nell'esposizione di cenobamato, ma ha determinato un aumento delle esposizioni di fenobarbital (C_{max} aumentata del 34% e AUC aumentata del 37%). Non è richiesto alcun adeguamento della dose di cenobamato. Le concentrazioni di fenobarbital devono essere monitorate durante la titolazione di cenobamato e, in base alla risposta individuale, la dose di fenobarbital potrebbe dover essere ridotta.

Clobazam

In base ad analisi farmacometriche dei dati provenienti da soggetti sani e pazienti, si prevede che clobazam aumenti leggermente le esposizioni di cenobamato (del 24%). Non è richiesto alcun adeguamento della dose di cenobamato.

A causa di un possibile aumento dell'esposizione del metabolita attivo di clobazam (N-desmetilclobazam), correlato all'induzione del CYP3A4 (formazione) e all'inibizione del CYP2C19 (eliminazione), la dose di clobazam potrebbe dover essere ridotta.

Lamotrigina

Analisi farmacometriche dei dati provenienti da soggetti sani e pazienti hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di cenobamato con lamotrigina non ha avuto alcun effetto sulle esposizioni di cenobamato, ma ha determinato riduzioni dose-dipendenti delle concentrazioni di

lamotrigina (riduzioni del 21%, 35% e 52% per cenobamato 100, 200 e 400 mg/giorno). In base ad analisi di sottopopolazioni di pazienti che assumevano lamotrigina, ai fini dell'efficacia potrebbero essere necessarie dosi più elevate (200-400 mg/giorno) di cenobamato quando somministrato in concomitanza con lamotrigina. In base alla risposta individuale, la dose di cenobamato potrebbe dover essere aumentata.

Carbamazepina

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 200 mg una volta al giorno e carbamazepina 200 mg due volte al giorno non ha mostrato alcuna variazione significativa nell'esposizione di cenobamato, ma le esposizioni di carbamazepina risultavano lievemente ridotte (C_{max} ridotta del 23%, AUC ridotta del 24%). Da analisi di sottopopolazioni di pazienti che assumevano carbamazepina in concomitanza non sono emerse riduzioni clinicamente significative in termini di efficacia. Pertanto, non è necessario alcun adeguamento della dose.

Acido valproico

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 150 mg una volta al giorno e acido valproico 1 000 mg una volta al giorno non ha mostrato variazioni significative nelle esposizioni di entrambi i medicinali.

Analisi farmacometriche dei dati provenienti da soggetti sani e pazienti hanno indicato che la somministrazione concomitante di cenobamato con acido valproico non ha influenzato le esposizioni di cenobamato e non ha determinato riduzioni clinicamente rilevanti nella concentrazione di acido valproico. Non è necessario alcun adeguamento della dose.

Lacosamide, levetiracetam e oxcarbazepina

Analisi farmacometriche dei dati provenienti da soggetti sani e pazienti hanno indicato che la somministrazione concomitante con lacosamide, levetiracetam od oxcarbazepina non ha alterato l'esposizione di cenobamato e cenobamato non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulle esposizioni di lacosamide, levetiracetam od oxcarbazepina. Non sono necessari aggiustamenti della dose per cenobamato, lacosamide, levetiracetam od oxcarbazepina.

Altri medicinali

Contraccettivi orali

Cenobamato ha mostrato un'induzione dose-dipendente di CYP3A4, riducendo del 72% le esposizioni (AUC) del substrato di CYP3A4, midazolam 2 mg, quando somministrato con cenobamato 200 mg/giorno in soggetti sani. Poiché anche i contraccettivi ormonali possono essere metabolizzati dal CYP3A4, la loro efficacia potrebbe essere ridotta dall'uso concomitante con cenobamato. Pertanto, le donne potenzialmente fertili che fanno uso concomitante di contraccettivi orali devono adottare metodi contraccettivi non ormonali aggiuntivi o alternativi (vedere paragrafo 4.6).

Substrati del CYP3A4

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 100 e 200 mg una volta al giorno ha ridotto le esposizioni (AUC) del substrato di CYP3A4, midazolam 2 mg, rispettivamente del 27% e 72%. Potrebbe essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4 quando usati in concomitanza con cenobamato.

Substrati del CYP2B6

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 200 mg una volta al giorno ha ridotto le esposizioni del substrato di CYP2B6, bupropione 150 mg (C_{max} ridotta del 23%, AUC ridotta del 39%). Potrebbe essere necessario un aumento della dose dei medicinali metabolizzati dal CYP2B6 quando usati in concomitanza con cenobamato.

Substrati del CYP2C19

In uno studio condotto su soggetti sani, la somministrazione concomitante di cenobamato 200 mg una volta al giorno ha aumentato le esposizioni del substrato di CYP2C19, omeprazolo 20 mg (C_{max} aumentata dell'83%, AUC aumentata del 107%). Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose dei medicinali metabolizzati dal CYP2C19 quando usati in concomitanza con cenobamato.

Substrati di OAT3

Studi in vitro hanno dimostrato che cenobamato inibisce OAT3, un trasportatore coinvolto prevalentemente nell'eliminazione di alcuni medicinali (ad es. baricitinib, cefaclor, empagliflozin, penicillina G, ritobegron e sitagliptin). Pertanto, la somministrazione concomitante di cenobamato e medicinali trasportati da OAT3 può aumentare l'esposizione di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile e contraccezione negli uomini e nelle donne

Cenobamato non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne in età fertile che fanno uso concomitante di contraccettivi orali devono adottare metodi contraccettivi non ormonali aggiuntivi o alternativi durante il trattamento con cenobamato e fino a 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Rischio connesso all'epilessia e ai medicinali antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nella prole di donne trattate affette da epilessia, la prevalenza di malformazioni è da due a tre volte superiore rispetto al tasso del 3% circa della popolazione generale. Nella popolazione trattata è stato osservato un aumento delle malformazioni associato a politerapia; tuttavia, la misura in cui il trattamento e/o la condizione sottostante ne siano responsabili non è stata chiarita. L'interruzione di trattamenti antiepilettici può comportare una riacutizzazione della malattia che potrebbe essere dannosa per la madre e per il feto.

Rischio correlato a cenobamato

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Ontozry in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato che cenobamato attraversa la placenta dei ratti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a livelli al di sotto dell'esposizione clinica (vedere paragrafo 5.3). Ontozry non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con cenobamato. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante l'uso di cenobamato e fino a 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Allattamento

Non è noto se cenobamato o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

Studi sui ratti hanno mostrato l'escrezione di cenobamato nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il bambino allattato non può essere escluso. A scopo precauzionale, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Ontozry.

Fertilità

Gli effetti di cenobamato sulla fertilità umana non sono noti. I dati sugli animali sono insufficienti a causa dell'esposizione al di sotto dei livelli clinici (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ontozry altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Cenobamato può causare sonnolenza, capogiri, stanchezza, compromissione della vista e altri sintomi correlati al SNC, che potrebbero influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Ai pazienti è sconsigliato guidare veicoli, utilizzare macchinari complessi o intraprendere altre attività potenzialmente pericolose fino a quando non sarà noto se cenobamato altera la capacità di svolgere queste attività (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state sonnolenza, capogiro, stanchezza e cefalea.

I tassi di interruzione a causa di reazioni avverse nelle sperimentazioni cliniche erano del 5%, 6% e 19% nei pazienti randomizzati a ricevere cenobamato a dosi rispettivamente di 100 mg/giorno, 200 mg/giorno e 400 mg/giorno, rispetto al 3% nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. La dose da 400 mg era maggiormente associata a reazioni avverse, in particolare se assunta in concomitanza con clobazam.

Le reazioni avverse che più comunemente hanno portato all'interruzione del trattamento, in ordine decrescente di frequenza, sono state: atassia (1,6% rispetto allo 0,5% con placebo), capogiro (1,6% rispetto allo 0,5% con placebo), sonnolenza (1,4% rispetto allo 0,5% con placebo), nistagmo (0,7% rispetto allo 0% con placebo), vertigini (0,7% rispetto allo 0% con placebo) e diplopia (0,5% rispetto allo 0% con placebo). Queste reazioni avverse sono dose-dipendenti e lo schema di adeguamento graduale della dose deve essere seguito scrupolosamente.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici sono elencate nella tabella 2 secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono classificati in ordine decrescente di gravità: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse dagli studi clinici
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità*
Disturbi psichiatrici	Comune	Stato confusionale, irritabilità
	Non comune	Idea suicida
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza*, anomalie della coordinazione e dell'andatura*, cefalea
	Comune	Disartria, nistagmo, afasia, compromissione della memoria
Patologie dell'occhio	Comune	Diplopia, visione offuscata
Patologie gastrointestinali	Comune	Stipsi, diarrea, nausea, vomito, bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea*
	Raro	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Esami diagnostici	Comune	Enzimi epatici aumentati*

*Termini raggruppati: **Sonnolenza:** sonnolenza, stanchezza, sedazione e ipersonnia; **Anomalie della coordinazione e dell'andatura:** capogiro, vertigine, disturbo dell'equilibrio, atassia, alterazione dell'andatura e coordinazione anormale; **Ipersensibilità:** ipersensibilità, ipersensibilità al farmaco, edema della palpebra; **Eruzione cutanea:** eruzione cutanea, eruzione eritematosa, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea morbilliforme, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa; **Enzimi epatici aumentati:** alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati, funzione epatica anormale, transaminasi aumentate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Tre casi di DRESS sono stati segnalati da 2 a 4 settimane dopo l'inizio del trattamento con cenobamato in studi con alte dosi iniziali (50 mg o 100 mg una volta al giorno) e titolazione settimanale o più rapida. Quando cenobamato è stato iniziato alla dose di 12,5 mg/giorno e titolato ogni due settimane, in uno studio in aperto sulla sicurezza che ha coinvolto 1 340 pazienti affetti da epilessia, non sono stati riportati casi di DRESS.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati circa i segni e i sintomi di DRESS e attentamente monitorati per l'insorgenza di reazioni cutanee. I sintomi di DRESS includono tipicamente, sebbene non esclusivamente, febbre, eruzione cutanea con coinvolgimento di altri apparati, linfadenopatia, anomalie nei test di funzionalità epatica ed eosinofilia. È importante notare che manifestazioni precoci di ipersensibilità, quali febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni, cenobamato deve essere sospeso immediatamente e occorre prendere in considerazione un trattamento alternativo (ove appropriato). Ontozry deve sempre essere iniziato alla dose di 12,5 mg una volta al giorno e aumentato gradualmente a una frequenza non superiore a una volta ogni due settimane (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ipersensibilità

Quattro (0,9%) pazienti trattati con cenobamato e uno (0,5%) trattato con placebo hanno manifestato un evento di ipersensibilità. Due pazienti nel gruppo di dosaggio con cenobamato hanno manifestato eventi di ipersensibilità da farmaco. Un paziente trattato con cenobamato ha manifestato un evento di ipersensibilità e 1 paziente trattato con cenobamato ha manifestato un evento di edema delle palpebre. Il paziente trattato con placebo ha manifestato un evento di ipersensibilità. Tutti gli eventi sono stati classificati come lievi o moderati.

Anziani

I dati di sicurezza provenienti dai set di dati in doppio cieco e da tutti i set di dati di fase 2/3 raggruppati insieme ai dati PK di uno studio di fase 1 non hanno mostrato rischi aggiuntivi per la sicurezza nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni al momento dell'ingresso nello studio. Un ulteriore sottoraggruppamento per età dei soggetti che avevano ≥ 65 anni durante la partecipazione allo studio ha mostrato risultati simili per le reazioni avverse in questi 87 soggetti rispetto ai 51 soggetti che avevano ≥ 65 anni al momento dell'ingresso nello studio (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Si prevede che i sintomi di sovradosaggio siano coerenti con le reazioni avverse note di Ontozry e includono sonnolenza, stanchezza e capogiro. Non esiste un antidoto specifico contro gli effetti di cenobamato. Si consiglia di prestare al paziente cure di supporto generali, compresi il monitoraggio dei parametri vitali e la valutazione del quadro clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX25.

Meccanismo d'azione

Cenobamato è una molecola di piccole dimensioni con un duplice meccanismo d'azione. È un modulatore allosterico positivo di sottotipi del canale ionico dell'acido γ -aminobutirrico (GABA_A), che non si lega al sito di legame per le benzodiazepine. Cenobamato si è rivelato in grado di ridurre anche il firing neuronale ripetitivo, potenziando l'inattivazione dei canali del sodio e inibendo la componente persistente della corrente di sodio. Il meccanismo d'azione preciso con cui cenobamato esercita i suoi effetti terapeutici nei pazienti con crisi convulsive a insorgenza focale non è noto.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio del QT controllato con placebo in volontari sani è stato osservato un accorciamento dose-dipendente dell'intervallo QTcF associato a cenobamato. Il $\Delta\Delta$ QTcF medio è di -10,8 [IC: -13,4, -8,2] msec per 200 mg una volta al giorno e -18,4 [IC: -21,5, -15,2] msec per 500 mg una volta al giorno (1,25 volte la dose massima raccomandata). Non sono stati riscontrati accorciamenti dell'intervallo QTc inferiori a 340 msec (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di cenobamato come terapia aggiuntiva per le crisi convulsive a insorgenza focale è stata studiata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su pazienti adulti con epilessia a insorgenza focale che non sono stati adeguatamente controllati nonostante un'anamnesi di trattamento con medicinali antiepilettici. I pazienti sono stati trattati con uno di tre medicinali antiepilettici concomitanti, che è rimasto stabile nel corso del trattamento dello studio in doppio cieco. La dose giornaliera di cenobamato variava da 100 a 400 mg/giorno.

Lo studio prevedeva un periodo basale prospettico di 8 settimane, durante il quale i pazienti dovevano avere almeno 3 o 4 crisi a insorgenza parziale per 28 giorni senza alcun periodo libero da crisi superiore a 3-4 settimane, seguito da un periodo di trattamento di 18 settimane comprensivo di 12 settimane a dose fissa. I medicinali antiepilettici più comunemente assunti al momento dell'ingresso nello studio erano levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina e lacosamide. Tutti i soggetti che hanno preso parte allo studio hanno continuato a manifestare crisi convulsive, nonostante la maggior parte di essi presentasse un'anamnesi di trattamento con 2 o più medicinali antiepilettici. Oltre l'80% dei pazienti stava assumendo due o più medicinali antiepilettici concomitanti al momento dell'arruolamento nello studio. Gli esiti di efficacia sono riassunti nella Tabella 3.

Lo studio ha confrontato dosi di cenobamato da 100 mg/giorno, 200 mg/giorno e 400 mg/giorno con placebo, in aggiunta allo standard di cura. I soggetti hanno mantenuto stabile il trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici di base. I pazienti sono stati avviati a una dose giornaliera di 50 mg, che successivamente è stata aumentata di 50 mg/giorno ogni settimana fino al raggiungimento di 200 mg/giorno, quindi aumentata di 100 mg/giorno ogni settimana nei soggetti randomizzati a 400 mg/giorno.

La Tabella 3 mostra la percentuale di pazienti che hanno mostrato una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale.

Tabella 3. Percentuale di pazienti che mostrano una risposta $\geq 50\%$ nello Studio C017

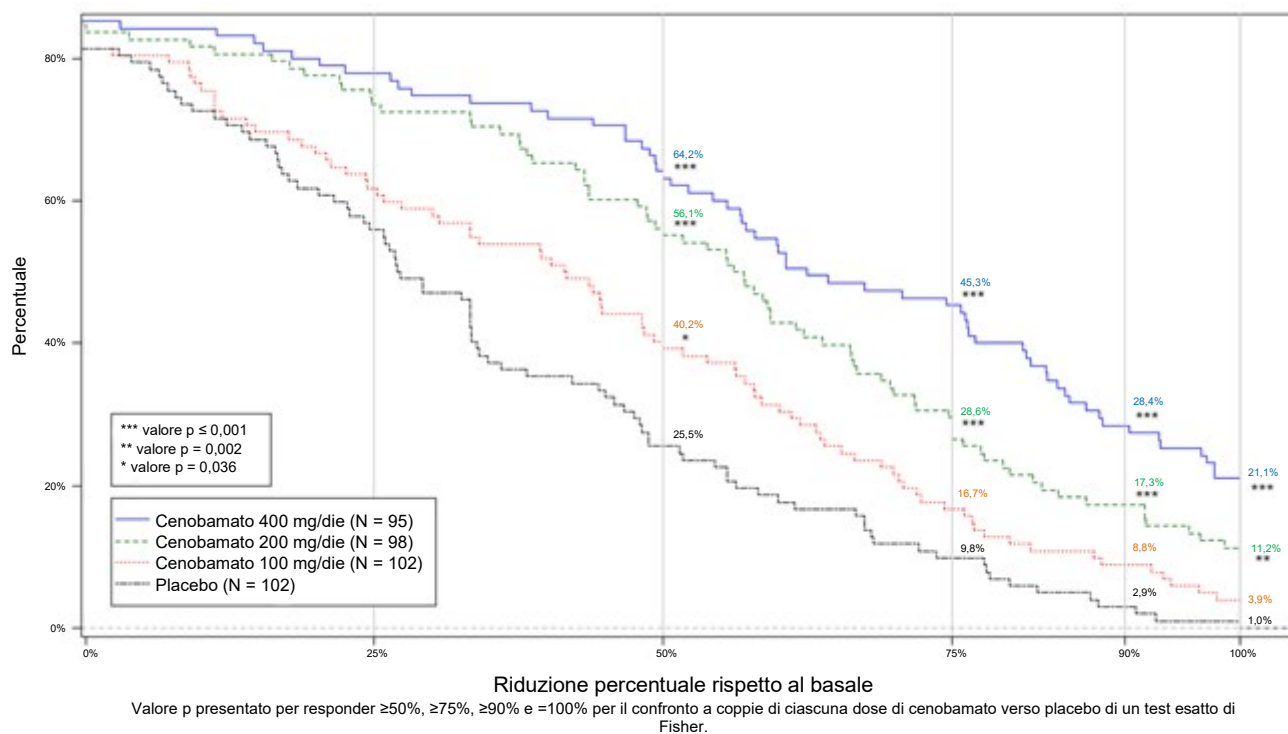
Studio	Standard di cura e placebo	Standard di cura e cenobamato		
		100 mg/giorno	200 mg/giorno	400 mg/giorno
Studio C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
Tasso di risposta del 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)

Differenza cenobamato-placebo		14,7% (p = 0,036)	30,6% (p <0,001)	38,7% (p <0,001)
-------------------------------	--	----------------------	---------------------	---------------------

¹Nell'arco di 12 settimane di trattamento in doppio cieco a dose fissa

La Figura 1 mostra la percentuale di pazienti per categoria di risposta delle crisi convulsive durante la fase di mantenimento con criteri di risposta sempre più stringenti.

Figura 1. Distribuzione cumulativa della riduzione percentuale delle crisi convulsive rispetto al basale per gruppo di trattamento nel periodo a dose fissa di 12 settimane dello Studio



Nello studio, 4 dei 102 (3,9%) pazienti nel gruppo con cenobamato 100 mg/giorno, 11 dei 98 (11,2%) pazienti nel gruppo con cenobamato 200 mg/giorno, 20 dei 95 (21,1%) pazienti nel gruppo con cenobamato 400 mg/giorno e 1 dei 102 (1%) pazienti nel gruppo placebo hanno raggiunto l'assenza di crisi convulsive (riduzione del 100% delle crisi convulsive) durante la fase a dose fissa di 12 settimane. Risposte simili sono state osservate nelle varie sottopopolazioni con frequenza di crisi convulsive superiore o inferiore alla mediana e durata della malattia superiore o inferiore alla mediana.

Studio in aperto a lungo termine

La maggior parte dei soggetti ha scelto di accedere all'estensione in aperto dello studio (98,9%). L'80% dei soggetti è rimasto nello studio per almeno 12 mesi e il 58% per almeno 60 mesi. Sono stati raccolti ulteriori dati sulla frequenza delle crisi convulsive, che si sono rivelati coerenti con i risultati della parte in doppio cieco dello studio.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ontozry in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'epilessia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Cenobamato risulta ben assorbito (almeno l'88% in base al recupero urinario) dopo somministrazione orale, con una T_{max} mediana compresa tra 1 e 4 ore dopo la somministrazione di dosi singole o multiple in condizioni di digiuno nell'intervallo da 10 a 400 mg.

La somministrazione concomitante con un pasto ad alto contenuto di grassi (800-1 000 kcal con il 50% di grassi) non ha mostrato alcun effetto significativo sulla velocità e sul grado di assorbimento di cenobamato.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_d/F) di cenobamato dopo somministrazione orale è di circa 40-50 L. Il legame alle proteine plasmatiche di cenobamato è del 60% ed è indipendente dalla concentrazione *in vitro*. Cenobamato si lega principalmente alla proteina albumina umana.

Biotrasformazione

Cenobamato è ampiamente metabolizzato. La via metabolica principale è rappresentata dalla glucuronidazione mediante UGT2B7 e in misura minore da UGT2B4. Altre vie minori attraverso cui viene metabolizzato cenobamato includono l'ossidazione mediata da CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 e in misura minore da CYP2C19 e CYP3A4/5.

Eliminazione

Cenobamato e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente attraverso le urine. L'eliminazione fecale rappresentava solo il 5,2% della dose. Più del 50% della dose veniva escreto entro 72 ore. L'emivita terminale apparente di cenobamato nel plasma era di 50-60 ore entro l'intervallo terapeutico di 100-400 mg/giorno. Lo stato stazionario (steady-state) viene raggiunto entro 14 giorni.

Linearità/non linearità

La C_{max} di cenobamato aumentava proporzionalmente con dosi crescenti dopo dosi orali singole da 5 a 750 mg e dosi orali multiple da 50 a 500 mg/giorno. Le esposizioni allo stato stazionario (C_{max} e AUC) aumentavano proporzionalmente con dosi crescenti nell'intervallo terapeutico (100-400 mg), ma dosi inferiori a 100 mg/giorno possono essere eliminate più velocemente.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'AUC plasmatica di cenobamato era 1,4-1,5 volte più alta nei soggetti con compromissione renale lieve (CL_{cr} da 60 a <90 mL/min) e moderata (CL_{cr} da 30 a <60 mL/min) dopo una singola dose orale di cenobamato da 200 mg rispetto ai controlli sani. Nei soggetti con compromissione renale severa (CL_{cr} <30 mL/min), l'AUC plasmatica di cenobamato non variava in modo significativo rispetto ai controlli sani dopo una singola dose orale di cenobamato da 100 mg (vedere paragrafo 4.2), L'effetto dell'emodialisi sulla farmacocinetica di cenobamato non è stato studiato.

Compromissione epatica

L'AUC plasmatica di cenobamato era 1,9 e 2,3 volte più alta nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata, rispettivamente, dopo una singola dose orale di cenobamato da 200 mg rispetto ai controlli sani corrispondenti (vedere paragrafo 4.2). L'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di cenobamato non è stato studiato.

Sesso

Non è stata riscontrata alcuna differenza nella farmacocinetica di cenobamato tra pazienti di sesso maschile e femminile.

Etnia

Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente significativo dell'etnia sulla farmacocinetica di cenobamato in una analisi di PK di popolazione dei dati aggregati di studi clinici su soggetti classificati come di etnia asiatica, nera, caucasica, ispanica o altro.

Peso corporeo

È stata stimata una riduzione del 45% in termini di esposizione in un intervallo di peso corporeo compreso tra 54 e 112 kg. Questa variabilità non è considerata clinicamente rilevante nello stabilire una dose di cenobamato. Tuttavia, aggiustamenti della dose di cenobamato potrebbero dover essere presi in considerazione nei pazienti che manifestano variazioni di peso $\geq 30\%$ rispetto al loro peso corporeo iniziale.

Anziani (età ≥ 65 anni)

Dai dati acquisiti da soggetti di età compresa tra 18 e 77 anni non sono emerse differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di cenobamato in base all'età.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ontozry nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno. Tuttavia, l'esposizione sistemica massima raggiunta nello studio di carcinogenicità nei ratti era inferiore a quella nell'uomo alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) di 400 mg/giorno.

Tossicità a dosi ripetute

Le dosi massime negli studi di tossicità a dosi ripetute erano limitate dagli eccessivi effetti di cenobamato sul SNC (inclusi ipoattività, andatura scoordinata, ipotermia e tremore). Le esposizioni sistemiche alla NOAEL (dose senza evento avverso osservabile) sono risultate simili o inferiori alle esposizioni raggiunte nell'uomo alla MRHD.

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Studi di tossicità della riproduzione con la somministrazione orale una volta al giorno hanno mostrato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale e postnatale. In uno studio dedicato sui ratti non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità. Tuttavia, l'esposizione sistemica alle rispettive NOAEL per gli studi della fertilità, dello sviluppo embrio-fetale e dello sviluppo pre- e postnatale è stata al di sotto dell'esposizione umana all'MRHD.

Cenobamato non ha evidenziato effetti teratogeni in seguito alla somministrazione per via orale due volte al giorno a femmine di ratto e una volta al giorno a femmine di coniglio nel periodo dell'organogenesi. Tuttavia, la somministrazione di cenobamato a femmine di coniglio gravide ha determinato un aumento della mortalità embrio-fetale, a livelli di dose associati a tossicità materna. L'esposizione sistemica alle rispettive NOEL (dosi senza evento osservabile) è stata inferiore all'esposizione umana all'MRHD.

Quando cenobamato è stato somministrato a femmine di ratto durante l'intero periodo della gravidanza e dell'allattamento, nella prole è stato osservato un deficit neurocomportamentale (aumento del riflesso di trasalimento dopo stimolo motorio) a tutte le dosi e una riduzione dell'aumento di peso corporeo pre-svezzamento nonché reazioni avverse sulla funzione riproduttiva femminile (riduzione del numero di corpi lutei, di impianti e feti vivi) sono state osservate nella prole.

Il trasferimento placentare e mammario di cenobamato è stato confermato dalla presenza di cenobamato sia nel liquido amniotico sia nel sangue fetale di femmine di ratto gravide e nel latte materno di ratti che allattano.

La valutazione del rischio ambientale ha dimostrato che cenobamato è molto persistente (vP) nei sistemi acquatici (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa e della compressa rivestita con film

lattosio monoidrato
magnesio stearato (E470b)
cellulosa microcristallina (E460)
silice colloidale anidra (E551)
sodio amido glicolato

Film di rivestimento

Comprese rivestite con film da 25 mg e 100 mg
lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)
ossido di ferro rosso (E172)
ossido di ferro giallo (E172)
macrogol
alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
talco (E553b)
biossido di titanio (E171)

Comprese rivestite con film da 50 mg
ossido di ferro giallo (E172)
macrogol
alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
talco (E553b)
biossido di titanio (E171)

Comprese rivestite con film da 150 mg e 200 mg
ossido di ferro rosso (E172)
ossido di ferro giallo (E172)
macrogol
alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
talco (E553b)
biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio

Ontozry confezione di inizio trattamento 12,5 mg compresse e 25 mg compresse rivestite con film
Confezione da 14 compresse da 12,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 25 mg

Ontozry 50 mg compresse rivestite con film
50 mg - confezione da 14, 28 o 84

Ontozry 100 mg compresse rivestite con film
100 mg - confezione da 14, 28 o 84

Ontozry 150 mg compresse rivestite con film
150 mg - confezione da 14, 28 o 84

Ontozry 200 mg compresse rivestite con film
200 mg - confezione da 14, 28 o 84

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Cenobamato è molto persistente (vP) nei sistemi acquatici. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/03/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Exporo,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Germania

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 12,5 mg compresse
Ontozry 25 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 12,5 mg contiene 12,5 mg di cenobamato.
Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 25 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione di inizio trattamento
Ogni confezione da 28 compresse per un piano di trattamento di 4 settimane contiene:
14 compresse da 12,5 mg
14 compresse rivestite con film da 25 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/001 14 compresse da 12,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 25 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INCLUSA NELLA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 12,5 mg compresse
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 12,5 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Settimane 1 e 2

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/001 14 compresse da 12,5 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 12,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER - CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 12,5 mg compresse
cenobamato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INCLUSA NELLA CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 25 mg compresse rivestite con film
cenobamato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Settimane 3 e 4

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/001 14 compresse rivestite con film da 25 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 25 mg compresse rivestite con film
cenobamato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ontozry 50 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/002 14 compresse rivestite con film da 50 mg
EU/1/21/1530/003 28 compresse rivestite con film da 50 mg
EU/1/21/1530/004 84 compresse rivestite con film da 50 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 50 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 100 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/005 14 compresse rivestite con film da 100 mg
EU/1/21/1530/006 28 compresse rivestite con film da 100 mg
EU/1/21/1530/007 84 compresse rivestite con film da 100 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 100 mg compresse rivestite con film
cenobamato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ontozry 150 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/008 14 compresse rivestite con film da 150 mg
EU/1/21/1530/009 28 compresse rivestite con film da 150 mg
EU/1/21/1530/010 84 compresse rivestite con film da 150 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 150 mg compresse rivestite con film
cenobamato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ontozry 200 mg compresse rivestite con film
cenobamato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di cenobamato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1530/011 14 compresse rivestite con film da 200 mg
EU/1/21/1530/012 28 compresse rivestite con film da 200 mg
EU/1/21/1530/013 84 compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ontozry 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ontozry 200 mg compresse rivestite con film
cenobamato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ontozry 12,5 mg compresse

Ontozry 25 mg compresse rivestite con film

Ontozry 50 mg compresse rivestite con film

Ontozry 100 mg compresse rivestite con film

Ontozry 150 mg compresse rivestite con film

Ontozry 200 mg compresse rivestite con film

cenobamato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ontozry e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ontozry
3. Come prendere Ontozry
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ontozry
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ontozry e a cosa serve

Ontozry contiene il principio attivo cenobamato. Appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antiepilettici. Questi medicinali sono usati per trattare l'epilessia, una condizione in cui si hanno attacchi o crisi convulsive a causa di un'attività anormale del cervello.

Ontozry è usato in associazione ad altri medicinali antiepilettici nei pazienti adulti con epilessia che non sono stati adeguatamente controllati, nonostante un precedente trattamento con almeno due medicinali antiepilettici, per trattare un tipo di epilessia che si manifesta con crisi epilettiche a insorgenza focale con o senza generalizzazione secondaria. Le crisi convulsive a insorgenza focale sono quelle causate da un'attività cerebrale anormale che inizia in una parte del cervello, su un lato, mentre generalizzazione secondaria significa che l'attività anormale si diffonde ad entrambi i lati del cervello. Il medicinale può essere usato solo negli adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ontozry

Non prenda Ontozry

- **se è allergico a cenobamato** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha problemi cardiaci dalla nascita, con cambiamenti nell'attività elettrica del cuore, correlati ad una rara condizione denominata sindrome familiare del QT corto.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ontozry o durante il trattamento se:

- in qualsiasi momento ha pensieri di autolesionismo o di suicidio. Alcune persone trattate con farmaci antiepilettici come Ontozry hanno avuto pensieri di autolesionismo o di suicidio. Se ha uno qualsiasi di questi pensieri in qualsiasi momento, contatti immediatamente il medico
- ha una reazione cutanea grave che può includere temperatura elevata e sintomi simil-influenzali, eruzione cutanea sul viso, eruzione cutanea che si estende ad altre parti del corpo, gonfiore delle ghiandole (ingrossamento dei linfonodi) ed esami del sangue che mostrano un aumento dei livelli degli enzimi del fegato e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia).

Bambini e adolescenti

Ontozry non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Ontozry

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di Ontozry con alcuni altri farmaci può incidere sull'azione degli altri farmaci o sul modo in cui Ontozry agisce. Non inizi né interrompa altri farmaci senza parlarne con il medico o il farmacista.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poiché può essere necessario regolare la dose:

- medicinali usati per aiutare ad addormentarsi quali barbiturici e benzodiazepine
- altri medicinali per trattare l'epilessia, come ad esempio clobazam, fenitoina e fenobarbital, lamotrigina
- medicinali per il controllo delle nascite (contraccettivi orali), poiché questi possono diventare meno efficaci se assunti assieme a Ontozry. Il medico le può prescrivere metodi alternativi per prevenire la gravidanza mentre assume questo medicinale e fino a 4 settimane dopo aver interrotto l'assunzione del medicinale
- medicinali che sono noti per essere trasformati nell'organismo da gruppi specifici di enzimi quali midazolam (un medicinale usato per interrompere gli attacchi convulsivi prolungati, acuti (improvvisi), per la sedazione e per problemi di insonnia), bupropione (un medicinale usato per aiutare a smettere di fumare), omeprazolo (un medicinale usato per trattare il bruciore di stomaco o l'ulcera allo stomaco), baricitinib (un medicinale usato per trattare l'infiammazione dolorosa delle articolazioni o l'eczema cutaneo), cefaclor (un antibiotico), empagliflozina (un medicinale usato per trattare la glicemia alta nel diabete), penicillina G (un antibiotico), ritobegron (un medicinale usato per trattare la vescica iperattiva), sitagliptina (un medicinale usato per controllare la glicemia alta nel diabete).

Ontozry con alcol

Non assuma questo medicinale con alcol. Ontozry può aumentare gli effetti dell'alcol quali sensazione di stanchezza o sonnolenza; non deve bere alcol con questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Assuma Ontozry durante la gravidanza solo se lei e il medico lo ritenete assolutamente necessario.

Deve usare un metodo contraccettivo efficace durante l'uso di cenobamato e fino a 4 settimane dopo aver interrotto l'assunzione di questo medicinale. Chiedi consiglio al medico riguardo alle misure anticoncezionali efficaci.

Deve interrompere l'allattamento con latte materno durante l'assunzione di Ontozry.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

- Durante l'assunzione di Ontozry potrebbe avvertire sonnolenza, capogiri o stanchezza e un abbassamento della vista.
- Questi effetti sono più probabili all'inizio del trattamento o dopo un aumento della dose.
- Non guidi, non vada in bicicletta né usi strumenti o macchinari se le sue reazioni sono rallentate e fino a quando non conoscerà gli effetti del farmaco su di lei.

Ontozry contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Ontozry

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Assumerà Ontozry con altri medicinali per trattare l'epilessia.

Dose raccomandata

Inizierà Ontozry con una dose giornaliera di una compressa da 12,5 mg per le prime 2 settimane, seguita da una compressa da 25 mg una volta al giorno per le successive 2 settimane. Successivamente la sua dose sarà gradualmente adeguata ogni 2 settimane fino a raggiungere la dose che ha l'effetto migliore. Il suo medico calolerà la giusta dose giornaliera per lei e potrebbe avere bisogno di modificarla nel tempo.

La dose giornaliera raccomandata è compresa fra 200 mg e 400 mg una volta al giorno.

Metodo di utilizzo

Prenda la dose raccomandata una volta al giorno, circa alla stessa ora. Può assumere Ontozry in qualsiasi momento del giorno o alla sera, con del cibo o lontano dai pasti.

Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua. Non rompa le compresse a metà perché non sono idonee ad essere divise in due parti uguali.

Se prende più Ontozry di quanto deve

Ne parli con il medico. Potrebbe avvertire capogiri, stanchezza e sonnolenza.

Se dimentica di prendere Ontozry

Prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda, se sono passate meno di 12 ore dall'orario in cui era prevista l'assunzione. Se sono passate più di 12 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Ontozry

Non riduca la dose né interrompa l'assunzione di Ontozry senza aver chiesto consiglio al medico. Il medico le spiegherà in che modo interrompere l'assunzione di Ontozry riducendo gradualmente la dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se presenta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- grave reazione della pelle che può includere febbre e altri sintomi simil-influenzali, eruzione cutanea sul viso, eruzione cutanea che si estende ad altre aree del corpo e gonfiore delle ghiandole (ingrossamento dei linfonodi). Gli esami del sangue potrebbero mostrare un aumento dei livelli degli enzimi del fegato e di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia).

Con questo medicinale possono manifestarsi anche gli effetti indesiderati indicati di seguito. Informi il medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di sonnolenza, di sedazione o di estrema stanchezza
- capogiri
- vertigini
- problemi di coordinazione dei movimenti, problemi di deambulazione o a mantenere l'equilibrio (atassia, disturbo dell'andatura, coordinazione anormale)
- mal di testa

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- riduzione della memoria, confusione
- eccitabilità
- difficoltà a pronunciare parole o difficoltà a parlare
- movimenti rapidi e involontari degli occhi (nistagmo), offuscamento della vista, visione doppia
- nausea, vomito, costipazione o diarrea
- bocca secca
- eruzione cutanea, prurito
- gonfiore delle palpebre, gonfiore degli arti
- esami del sangue che mostrano aumenti nei livelli di alcuni enzimi epatici

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- reazioni allergiche
- pensieri di autolesionismo o suicidio

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ontozry

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ontozry

- Il principio attivo è cenobamato.
Una compressa di Ontozry da 12,5 mg contiene 12,5 mg di cenobamato.
Una compressa rivestita con film di Ontozry da 25 mg contiene 25 mg di cenobamato.
Una compressa rivestita con film da 50 mg contiene 50 mg di cenobamato.
Una compressa rivestita con film da 100 mg contiene 100 mg di cenobamato.
Una compressa rivestita con film da 150 mg contiene 150 mg di cenobamato.
Una compressa rivestita con film da 200 mg contiene 200 mg di cenobamato.
- Gli altri eccipienti sono cellulosa microcristallina (E460), lattosio monoidrato, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra (E551), magnesio stearato (E470b)

Compresse rivestite con film da 25 mg e 100 mg: lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), macrogol, alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco (E553b), biossido di titanio (E171)

Compresse rivestite con film da 50 mg: ossido di ferro giallo (E172), macrogol, alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco, biossido di titanio (E171)

Compresse rivestite con film da 150 mg e 200 mg: ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), macrogol, alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203), talco (E553b), biossido di titanio (E171)

Descrizione dell'aspetto di Ontozry e contenuto della confezione

Ontozry 12,5 mg è fornito sotto forma di compresse rotonde non rivestite, di colore da bianco a biancastro, con AV su un lato e '12' sull'altro lato.

Ontozry 25 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film rotonde, di colore marrone, con AV su un lato e '25' sull'altro lato.

Ontozry 50 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film rotonde, di colore giallo, con AV su un lato e '50' sull'altro lato.

Ontozry 100 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film rotonde, di colore marrone, con AV su un lato e '100' sull'altro lato.

Ontozry 150 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film rotonde, di colore arancione chiaro, con AV su un lato e '150' sull'altro lato.

Ontozry 200 mg è fornito sotto forma di compresse rivestite con film a forma di ovale, di colore arancione chiaro, con AV su un lato e '200' sull'altro lato.

La confezione di inizio trattamento di Ontozry contiene 14 compresse da 12,5 mg e 14 compresse rivestite con film da 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni da 14, 28 o 84.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Germania

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato al.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Allegato IV

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del PRAC dello PSUR per cenobamato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Dopo aver esaminato i dati disponibili dagli studi clinici e dai report spontanei, inclusi 11 report di segnalazione di casi singoli di reazioni avverse con una stretta relazione temporale e un de-challenge positivo, il PRAC considera che una relazione causale tra cenobamato e “idea suicida” è almeno ragionevolmente possibile.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti cenobamato debbano essere aggiornate di conseguenza.

A seguito della revisione delle raccomandazioni del PRAC, Il CHMP concorda con le conclusioni e le motivazioni del PRAC per la raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cenobamato il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) cenobamato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio.