

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ontozry 12,5 mg tabletes  
Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes  
Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes  
Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes  
Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes  
Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Ontozry 12,5 mg tabletes

Katra tablete satur 12,5 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg cenobamāta (*cenobamate*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 12,5 mg tablete satur 39,7 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 25 mg apvalkotā tablete satur 79,3 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 50 mg apvalkotā tablete satur 158,7 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 108,7 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 163 mg laktozes monohidrāta.  
Katra 200 mg apvalkotā tablete satur 217,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

### Ontozry 12,5 mg tablete

Tablete

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg un 200 mg apvalkotā tablete

Apvalkotā tablete

Ontozry 12,5 mg tablete

Apļa, balta līdz pelēkbalta tablete bez apvalka ar AV vienā pusē un “12” otrā pusē.

Ontozry 25 mg apvalkotā tablete

Apļa, brūna apvalkotā tablete ar AV vienā pusē un “25” otrā pusē.

Ontozry 50 mg apvalkotā tablete

Apļa, dzeltena apvalkotā tablete ar AV vienā pusē un “50” otrā pusē.

Ontozry 100 mg apvalkotā tablete

Apļa, brūna apvalkotā tablete ar AV vienā pusē un “100” otrā pusē.

Ontozry 150 mg apvalkotā tablete

Apļa, gaiši oranža apvalkotā tablete ar AV vienā pusē un “150” otrā pusē.

Ontozry 200 mg apvalkotā tablete

Ovāla, gaiši oranža apvalkotā tablete ar AV vienā pusē un “200” otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ontozry ir paredzēts lietošanai fokālo epileptisko lēkmju ar vai bez sekundāras ģeneralizācijas papildterapijai pieaugušiem epilepsijas pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts, neraugoties uz vismaz 2 pretepilepsijas zāļu lietošanu anamnēzē.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Pieaugušie*

Ieteicamā sākuma deva ir 12,5 mg cenobamāta dienā, pakāpeniski palielinot to līdz ieteicamajai mērķa devai 200 mg dienā. Pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju, devu var palielināt līdz maksimālajai devai 400 mg dienā.

Ieteicamais tīrēšanas grafiks ir norādīts 1. tabulā, ko nedrīkst pārsniegt iespējamo nopietnu nevēlamu blakusparādību dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **1. tabula. Ieteicamā deva pieaugušajiem ar fokālām lēkmēm epilepsijas gadījumā**

Ārstēšanas fāze	Deva (dienā, iekšķīgi)	Terapijas ilgums
Ārstēšanas uzsākšana	12,5 mg	1. un 2. nedēļa

	25 mg	3. un 4. nedēļa
Titrēšana	50 mg	5. un 6. nedēļa
	100 mg	7. un 8. nedēļa
	150 mg	9. un 10. nedēļa
Mērķa deva	200 mg	11. un 12. nedēļa un turpmāk
Devu optimizācija	Daži pacienti, kuriem epileptisko lēkmju kontrole nav optimāla, var gūt labumu no devām, kas pārsniedz 200 mg (palielinot devu ar pieaugumu pa 50 mg/dienā ik pēc divām nedēļām), līdz maksimāli 400 mg dienā.	

#### *Izlaistas devas*

Ja pacienti nokavē vienu devu, ir ieteicams lietot vienu devu tiklīdz tie atceras, ja vien līdz nākamajai regulāri ieplānotajai devai nav palicis mazāk par 12 stundām.

#### *Pārtraukšana*

Ārstēšanu ieteicams pārtraukt pakāpeniski, lai mazinātu epileptisko lēkmju atjaunošanās iespējamību (t.i., vismaz 2 nedēļu laikā), ja vien drošuma apsvērumu dēļ nav nepieciešama pēkšņa zāļu lietošanas pārtraukšana.

#### *Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Cenobamāta klīniskajos pētījumos iekļautais 65 gadus vecu un vecāku pētāmo personu skaits nebija pietiekams, lai noteiktu, vai šo pacientu atbildes reakcija atšķiras no atbildes reakcijas jaunākiem pacientiem. Gados vecākas pētāmās personas, kuras lietoja pretepilepsijas zāles, tika ziņots par tādu nevēlamo blakusparādību kā vājums, gaitas traucējumi, krišana, ataksija, līdzsvara traucējumi, reibonis un bezmiegs biežāku sastopamību. Kopumā gados vecākiem pacientiem devas jāizvēlas piesardzīgi, parasti sākot ar devas diapazona mazāko devu, kas atspoguļo biežāku aknu vai nieru darbības pasliktināšanos un blakus slimību esamību, kā arī iespējamo mijiedarbību polifarmācijas gadījumā pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Cenobamāts jālieto piesardzīgi un mērķa devu var samazināt pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss no 30 līdz <90 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Maksimālā ieteicamā deva pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir 300 mg/dienā. Cenobamātu nedrīkst lietot pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Cenobamāta iedarbība palielinājās pacientiem ar hronisku aknu slimību. Sākus devas izmaiņas nav nepieciešamas; tomēr var būt nepieciešams apsvērt mērķa devu samazināšanos līdz 50% apmērā. Maksimālā ieteicamā deva pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir 200 mg/dienā. Cenobamātu nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Ontozry drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 mēnešiem līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Cenobamāts parasti jālieto vienu reizi dienā vienreizējas iekšķīgi lietojamas devas veidā jebkurā laikā. Tomēr to ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. To var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm

(skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem jānorij tablete vesela, uzdzerot pilnu glāzi ūdens. Tabletes nevar precīzi sadalīt, jo nav dalījuma līnijas un nevar nodrošināt devas precizitāti.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Iedzimts saīsinātā QT intervāla sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Domas par pašnāvību

Ir ziņots par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, tostarp cenobamātu. Randomizētu, placebo kontrolētu pētījumu ar pretepilepsijas zālēm meta-analīze pierādīja nelielu paaugstinātu pašnāvības domu un uzvedības riska līmeni. Šī riska mehānisms nav zināms. Tāpēc jākontrolē, vai pacientiem nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciska uzvedība, un jāapsver atbilstoša ārstēšana.

Pacientiem (un pacientu aprūpētājiem) jāiesaka, ka pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības rašanās gadījumā jāmeklē medicīniskā palīdzība.

#### Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla, ir novērota saistībā ar cenobamātu, sākot lietot lielākas devas un strauji palielinot devu (ik nedēļu vai paātrināta titrēšana) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atklātā drošuma pētījumā 1340 epilepsijas pacientiem, uzsākot cenobamāta lietošanu ar devu 12,5 mg/dienā un titrējot devu ik pēc divām nedēļām, netika ziņots par DRESS gadījumiem.

Izrakstītās terapijas laikā pacientus ir jābrīdina, kādas ir DRESS pazīmes un simptomi, un rūpīgi jānovēro ādas reakcijas. DRESS simptomi parasti ietver, lai gan ne tikai, drudzi, izsitumus, kas saistīti ar citu orgānu sistēmas iesaistīšanu, limfadenopātiju, novirzes aknu funkciju testos un eozinofiliju. Ir svarīgi atzīmēt, ka iespējamās agrīnās paaugstinātas jutības izpausmes, piemēram, drudzis vai limfadenopātija, lai gan izsitumi nav redzami. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc cenobamāta lietošana un jāapsver cita ārstēšana (ja nepieciešams).

#### QT intervāla saīsināšanās

Ir novērota no devas atkarīga QT intervāla saīsināšanās, lietojot cenobamātu. QT intervāla saīsināšanās mazāk par 340 msek. netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos netika iegūti pierādījumi par QT intervāla papildu saīsināšanos, lietojot cenobamāta un cita pretepilepsijas līdzekļa kombināciju. Ārstiem jāievēro piesardzība, nozīmējot cenobamātu kombinācijā ar citām zālēm, kas saīsina QT intervālu.

Iedzimtais saīsinātā QT intervāla sindroms ir rets ģenētisks sindroms, kas ir saistīts ar paaugstinātu pēkšņas nāves un ventrikulāras aritmijas, īpaši ventrikulāras fibrilācijas, risku. Cenobamātu nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu saīsinātā QT intervāla sindromu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Satur laktozi

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cenobamāts tiek plaši metabolizēts, galvenokārt ar glikuronizāciju, kā arī mazākā mērā ar oksidāciju.

Cenobamāts var samazināt to zāļu iedarbību, kuras galvenokārt metabolizē CYP3A4 un 2B6. Cenobamāts var palielināt to zāļu iedarbību, kuras galvenokārt metabolizē CYP2C19. Uzsākot vai pārtraucot ārstēšanu ar cenobamātu vai mainot devu, var būt nepieciešamas 2 nedēļas, lai sasniegtu jauno fermenta aktivitātes līmeni.

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

#### *CNS depresanti*

Lietojot cenobamātu vienlaicīgi ar citiem CNS depresantiem, tostarp alkoholu, barbiturātiem un benzodiazepīniem, var palielināties neiroloģisko nevēlamo blakusparādību risks. Tāpēc, ņemot vērā individuālo atbildes reakciju, barbiturātu un benzodiazepīnu devas var būt nepieciešams samazināt, ja tās tiek lietotas vienlaicīgi ar cenobamātu, ja tas klīniski nepieciešams.

### Mijiedarbība ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem

#### *Fenitoīns*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga cenobamāta 200 mg/dienā un fenitoīna 300 mg/dienā lietošana nedaudz samazināja cenobamāta iedarbību ( $C_{max}$  par -27 %, AUC par -28 %) un palielināja fenitoīna iedarbību ( $C_{max}$  par 67 %, AUC par 84 %). Cenobamāta devas pielāgošana nav nepieciešama. Cenobamāta titrēšanas laikā ir jākontrolē fenitoīna koncentrācija, un, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, var būt nepieciešams samazināt fenitoīna devu.

#### *Fenobarbitāls*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga cenobamāta 200 mg/dienā un fenobarbitāla 90 mg/dienā lietošana neizraisīja klīniski nozīmīgas cenobamāta iedarbības izmaiņas, bet izraisīja palielinātu fenobarbitāla iedarbību ( $C_{max}$  par 34 % un AUC par 37 %). Cenobamāta devas pielāgošana nav nepieciešama. Cenobamāta titrēšanas laikā ir jākontrolē fenobarbitāla koncentrācija, un, pamatojoties uz individuālo atbildes reakciju, var būt nepieciešams samazināt fenobarbitāla devu.

#### *Klobazāms*

Veselu pētāmo personu un pacientu datu farmakometriskā analīze paredz, ka klobazāms nedaudz palielina cenobamāta iedarbību (par 24 %). Cenobamāta devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā ir iespējama klobazāma aktīvā metabolīta (N-desmetilklobazāma) iedarbības palielināšanās, kas saistīta ar CYP3A4 indukciju (veidošanās) un CYP2C19 inhibīciju (eliminācija), klobazāma deva var būt jāsamazina.

#### *Lamotrigīns*

Veselu pētāmo personu un pacientu datu farmakometriskā analīze parādīja, ka vienlaicīga cenobamāta lietošana ar lamotrigīnu neietekmēja cenobamāta iedarbību, bet izraisīja no devas atkarīgu lamotrigīna koncentrācijas samazināšanos (cenobamātam 100, 200 un 400 mg/dienā par -21 %, -35 % un -52 %). Pamatojoties uz to pacientu apakšpopulācijas analīzēm, kuri vienlaicīgi lieto lamotrigīnu, efektivitātes nodrošināšanai var būt nepieciešamas lielākas cenobamāta devas (200–400 mg/dienā). Atkarībā no individuālās atbildes reakcijas, cenobamāta devu var būt nepieciešams palielināt.

#### *Karbamazepīns*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga 200 mg cenobamāta lietošana vienu reizi dienā un 200 mg karbamazepīna lietošana divas reizes dienā neuzrādīja būtiskas izmaiņas cenobamāta iedarbībā, bet karbamazepīna iedarbība bija nedaudz samazināta ( $C_{max}$  samazinājās par 23 %, AUC samazinājās par 24 %). Pacientu, kuri vienlaicīgi lieto karbamazepīnu, apakšpopulācijās klīniski nozīmīgu efektivitātes samazināšanos nekonstatēja. Tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### *Valproiskābe*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga 150 mg cenobamāta un 1000 mg valproiskābes lietošana vienu reizi dienā neuzrādīja būtiskas izmaiņas nevienai zāļu iedarbības rādītājos. Veselu pētāmo personu un pacientu datu farmakometriskā analīze liecina, ka vienlaicīga cenobamāta un valproiskābes lietošana neietekmē cenobamāta iedarbību un klīniski nozīmīgi nemazina valproiskābes koncentrāciju. Devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Lakozamīds, levetiracetāms un okskarbazepīns*

Veselu pētāmo personu un pacientu datu farmakometriskā analīze liecina, ka vienlaicīga lakozamīda, levetiracetāma vai okskarbazepīna lietošana neietekmēja cenobamāta iedarbību un cenobamātām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz lakozamīda, levetiracetāma vai okskarbazepīna iedarbību. Cenobamāta, lakozamīda, levetiracetāma vai okskarbazepīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

### Citas zāles

#### *Iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi*

Cenobamāts uzrādīja no devas atkarīgu CYP3A4 indukciju, samazinot CYP3A4 substrāta 2 mg midazolāma iedarbību (AUC) par 72 % veselām pētāmām personām, lietojot cenobamātu 200 mg/dienā. Tā kā hormonālās kontracepcijas līdzekļus var metabolizēt arī CYP3A4, to efektivitāti var samazināt vienlaicīga lietošana ar cenobamātu. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras vienlaicīgi lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, jālieto papildu vai alternatīvi nehormonālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### *CYP3A4 substrāti*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga 100 mg un 200 mg cenobamāta lietošana vienu reizi dienā samazināja CYP3A4 substrāta 2 mg midazolāma iedarbību (AUC) attiecīgi par 27 % un 72 %. Lietojot vienlaicīgi ar cenobamātu, var būt nepieciešama zāļu, kuras metabolizē CYP3A4, devas palielināšana.

#### *CYP2B6 substrāti*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga 200 mg cenobamāta lietošana vienu reizi dienā samazināja CYP2B6 substrāta 150 mg bupropiona iedarbību ( $C_{max}$  samazinājās par 23 %, AUC samazinājās par 39 %). Lietojot vienlaicīgi ar cenobamātu, var būt nepieciešama zāļu, kuras metabolizē CYP2B6, devas palielināšana.

#### *CYP2C19 substrāti*

Pētījumā ar veselām pētāmām personām vienlaicīga 200 mg cenobamāta lietošana vienu reizi dienā palielināja CYP2C19 substrāta 20 mg omeprazola iedarbību ( $C_{max}$  palielinājās par 83 %, AUC palielinājās par 107 %). Lietojot vienlaicīgi ar cenobamātu, var būt nepieciešama zāļu, kuras metabolizē CYP2C19, devas samazināšana.

#### *OAT3 substrāti*

*In vitro* pētījumi ir parādījuši, ka cenobamāts inhibē OAT3 – transportieri, kas galvenokārt iesaistīts noteiktu zāļu (piemēram, baricitiniba, cefaklora, empagliflozīna, penicilīna G, ritobegrona un sitagliptīna) eliminācijā. Tādēļ vienlaicīga cenobamāta un OAT3 transportēto zāļu lietošana var palielināt šo zāļu iedarbību.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā un kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Cenobamātu sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras vienlaicīgi lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, jālieto papildu vai alternatīvi nehormonālie kontracepcijas līdzekļi ārstēšanas laikā ar cenobamātu un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Grūtniecība

#### *Vispārīgais risks, kas saistīts ar epilepsiju un pretepilepsijas zālēm*

Ir pierādīts, ka ārstēto sieviešu ar epilepsiju pēcnācējiem malformāciju izplatība ir divas līdz trīs reizes lielāka nekā aptuveni 3 % gadījumu kopējā populācijā. Ārstētajā populācijā, lietojot politerapiju, ir novērota malformāciju sastopamības biežuma palielināšanās, tomēr nav noskaidrots, cik lielā mērā

ārstēšana un/vai pamatslimība ir atbildīga par to. Pretepilepsijas terapijas pārtraukšana var izraisīt slimības saasināšanos, kas var būt kaitīga mātei un auglim.

#### *Ar cenobamāta lietošanu saistītais risks*

Dati par Ontozry lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka cenobamāts šķērso žurku placentas barjeru. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti pie iedarbības, kas ir zemāka par klīnisko iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ontozry grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar cenobamātu. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar cenobamātu laikā un 4 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai cenobamāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pētījumi žurkām liecina, ka cenobamāts izdalās mātes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Piesardzības nolūkos ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti Ontozry lietošanas laikā.

#### Fertilitāte

Cenobamāta ietekme uz cilvēku fertilitāti nav zināma. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, jo iedarbība ir bijusi mazāka par klīniskās iedarbības līmeni (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ontozry mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Cenobamāts var izraisīt miegainību, reiboni, nogurumu, redzes traucējumus un citus ar CNS saistītus simptomus, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pacientiem tiek ieteikts nevadīt transportlīdzekli, darbināt sarežģītas iekārtas vai iesaistīties citās potenciāli bīstamās darbībās, kamēr nav zināms, vai cenobamāts ietekmē viņu spējas veikt šos uzdevumus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, reibonis, nogurums un galvassāpes.

Klīniskajos pētījumos nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 5 %, 6 % un 19 % pacientu, kuri tika randomizēti un saņēma cenobamātu, attiecīgi 100 mg dienā, 200 mg dienā un 400 mg dienā, salīdzinājumā ar 3 % pacientiem, kas randomizēti saņēma placebo. 400 mg deva vairāk tika saistīta ar nevēlamām blakusparādībām, jo īpaši tad, ja to lietoja vienlaicīgi ar klobazāmu.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kuru cēlonis bija zāļu lietošanas pārtraukšana dīlstošā secībā, bija: ataksija (1,6 % salīdzinājumā ar 0,5 % placebo), reibonis (1,6 % salīdzinājumā ar 0,5 % placebo), miegainība (1,4 % salīdzinājumā ar 0,5 % placebo), nistagms (0,7 % salīdzinājumā ar 0 % placebo), vertigo (0,7 % salīdzinājumā ar 0 % placebo) un diplopija (0,5 % salīdzinājumā ar 0 % placebo). Šīs nevēlamās blakusparādības ir atkarīgas no devas, un ir stingri jāievēro titrēšanas shēma.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ).



## 2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Klīniskajos pētījumos konstatētās nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība*
Psihiskie traucējumi	Bieži	Apjukums, uzbudināmība
	Retāk	Domas par pašnāvību
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Miegainība*, koordinācijas un gaitas traucējumi*, galvassāpes
	Bieži	Dizartrijs, nistagms, afāzija, atmiņas traucējumi
Acu bojājumi	Bieži	Diplopija, neskaidra redze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana, sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi*
	Reti	Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis*

\* Grupēti nosacījumi. **Miegainība:** miegainība, nogurums, sedācija un hipersomija. **Koordinācijas un gaitas traucējumi:** reibonis, vertigo, līdzsvara traucējumi, ataksija, gaitas traucējumi un koordinācijas traucējumi. **Paaugstināta jutība:** paaugstināta jutība, zāļu izraisīta paaugstināta jutība, acu plakstiņu tūska. **Izsitumi:** izsitumi, eritematozi izsitumi, ģeneralizēti izsitumi, makulāri izsitumi, makulopapulāri izsitumi, morbiliformi izsitumi, papulāri izsitumi, niezoši izsitumi. **Palielināts aknu enzīmu līmenis:** palielināts alanīna aminotransferāzes līmenis, palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, palielināts aknu enzīmu līmenis, izmainīta aknu darbība, paaugstināts transamināžu līmenis.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)*

2 līdz 4 nedēļu laikā pēc cenobamāta lietošanas uzsākšanas pētījumos ar lielām sākuma devām (50 mg vai 100 mg vienu reizi dienā) un iknedēļas vai biežāku titrēšanu, tika ziņots par trīs DRESS gadījumiem. Atklātā drošuma pētījumā 1340 epilepsijas pacientiem, uzsākot cenobamāta lietošanu ar devu 12,5 mg/dienā un titrējot devu ik pēc divām nedēļām, netika ziņots par DRESS gadījumiem.

Izrakstītās terapijas laikā pacientus ir jābrīdina, kādas ir DRESS pazīmes un simptomi, un rūpīgi jānovēro ādas reakcijas. DRESS simptomi parasti ietver, lai ne tikai, drudzi, izsitumus, kas saistīti ar citu orgānu sistēmas iesaistīšanu, limfadenopātiju, aknu funkciju testu novirzes un eozinofiliju. Ir svarīgi atzīmēt, ka iespējamās agrīnās paaugstinātas jutības izpausmes, piemēram, drudzis vai limfadenopātija, lai gan izsitumi nav redzami. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc cenobamāta lietošana un jāapsver cita ārstēšana (ja nepieciešams). Ontozry terapija vienmēr jāuzsāk ar 12,5 mg devu vienu reizi dienā un deva jātitrē ne ātrāk kā reizi divās nedēļās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Paaugstināta jutība*

Četriem (0,9 %) ar cenobamātu ārstētiem pacientiem un vienam (0,5 %) placebo pacientam bija paaugstinātas jutības gadījums. Diviem pacientiem cenobamāta devu grupā tika konstatēta paaugstināta jutība pret zālēm. Vienam pacientam, kas tika ārstēts ar cenobamātu, radās paaugstināta jutība, bet vienam pacientam, kas tika ārstēts ar cenobamātu, parādījās plakstiņa tūska. Pacientam placebo grupā tika konstatēts paaugstinātas jutības gadījums. Visi notikumi tika klasificēti kā viegli vai vidēji smagi.

## Gados vecāki pacienti

Drošuma dati no apkopotajām dubultmaskētajām un visām 2./3. fāzes datu kopām kopā ar FK datiem no 1. fāzes pētījuma neuzrādīja papildu drošuma riskus gados vecākām pētāmām personām  $\geq 65$  gadu vecumā, uzsākot pētījumu. Papildu apakšgrupas pēc pētāmo personu vecuma, kuras pētījuma laikā bija  $\geq 65$  gadus vecas, uzrādīja līdzīgus nevēlamu blakusparādību rezultātus attiecībā uz šīm 87 pētāmajām personām, salīdzinot ar 51 pētāmo personu, kas bija  $\geq 65$  gadus vecas pētījuma sākumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Sagaidāms, ka pārdozēšanas simptomi atbilst zināmajām Ontozry nevēlamajām blakusparādībām, un tie ietver miegainību, nogurumu, reiboni. Cenobamāta iedarbībai nav pieejams specifisks antidots. Ir indicēta pacienta vispārējā uzturošā aprūpe, ieskaitot vitālo pazīmju monitoringu un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, citi pretepilepsijas līdzekļi, ATĶ kods: N03AX25.

#### Darbības mehānisms

Cenobamāts ir maza molekula ar divējādu iedarbības mehānismu. Tas ir pozitīvs  $\gamma$ -aminosviestskābes ( $\text{GABA}_A$ ) jonu kanāla apakštipu alosterisks modulators, kas nepiesaistās benzodiazepīnu saistīšanās vietai. Ir pierādīts, ka cenobamāts samazina arī atkārtotus neironu impulsus, pastiprinot nātrija kanālu inaktivācijas procesu un inhibējot nātrija strāvas nepārtraukto komponenti. Precīzs darbības mehānisms, ar kura palīdzību cenobamāts iedarbojas uz pacientiem, kuriem ir fokālas epileptiskas lēkmes, nav zināms.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Sirds elektrofizioloģija*

Placebo kontrolētā QT intervāla pētījumā veseliem brīvprātīgajiem, lietojot cenobamātu, tika novērota no devas atkarīga QTcF intervāla saīsināšanās. Vidējais  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  ir  $-10,8$  [TI:  $-13,4$ ,  $-8,2$ ] msek devai 200 mg reizi dienā un  $-18,4$  [TI:  $-21,5$ ,  $-15,2$ ] msek devai 500 mg reizi dienā (1,25 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu). QT intervāls, kas mazāks par 340 msek.. netika konstatēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Cenobamāta efektivitāti fokālo epileptisko lēkmju gadījumā papildterapijā pētīja daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar fokālo epilepsiju, kuri nav pienācīgi kontrolēti, neskatoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar pretepilepsijas zālēm. Pacienti tika ārstēti ar vienu līdz trim līdztekus lietotiem pretepilepsijas līdzekļiem, kas dubultmaskētās pētījuma ārstēšanas laikā palika stabili. Dienas cenobamāta deva bija diapazonā no 100 līdz 400 mg/dienā.

Pētījumā bija 8 nedēļu prospektīvs sākumstāvokļa periods, kura laikā pacientiem bija nepieciešams konstatēt vismaz 3 vai 4 parciālas epileptiskas lēkmes 28 dienu laikā, un periods bez epileptiskām lēkmēm nedrīkstēja pārsniegt 3 līdz 4 nedēļas, pēc tam sekoja 18 nedēļu ārstēšanas periods, ieskaitot 12 nedēļas fiksētas devas lietošanu. Pētījuma uzsākšanas laikā šajā pētījumā visbiežāk lietotās pretepilepsijas zāles bija levetiracetāms, lamotrigīns, karbamazepīns un lakozamīds. Visām pētāmām personām, kas piedalījās pētījumā, epileptiskās lēkmes turpinājās, lai gan lielākajai daļai pacientu jau iepriekš tika veikta ārstēšana ar 2 vai vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem. Vairāk nekā 80 % pacientu iekļaušanas pētījumā laikā līdztekus lietoja divus vai vairākus pretepilepsijas līdzekļus. Efektivitātes rezultātu apkopojums redzams 3. tabulā.

Pētījumā papildus standarta aprūpei tika salīdzinātas cenobamāta 100 mg/dienā, 200 mg/dienā un 400 mg/dienā devas ar placebo. Pētāmās personas turpināja lietot nemainīgu ārstēšanu ar vienu līdz trim pamata pretepilepsijas līdzekļiem. Pacienti sāka lietot dienas devu 50 mg un pēc tam reizi nedēļā devu palielināja par 50 mg/dienā, līdz tika sasniegta deva 200 mg/dienā, un pēc tam reizi nedēļā devu palielināja par 100 mg/dienā tām pētāmajām personām, kuras tika randomizētas devas grupā 400 mg/dienā.

3. tabulā ir parādīta pacientu daļa, kuriem epileptisko lēkmju biežums samazinājās par 50 % vai vairāk salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

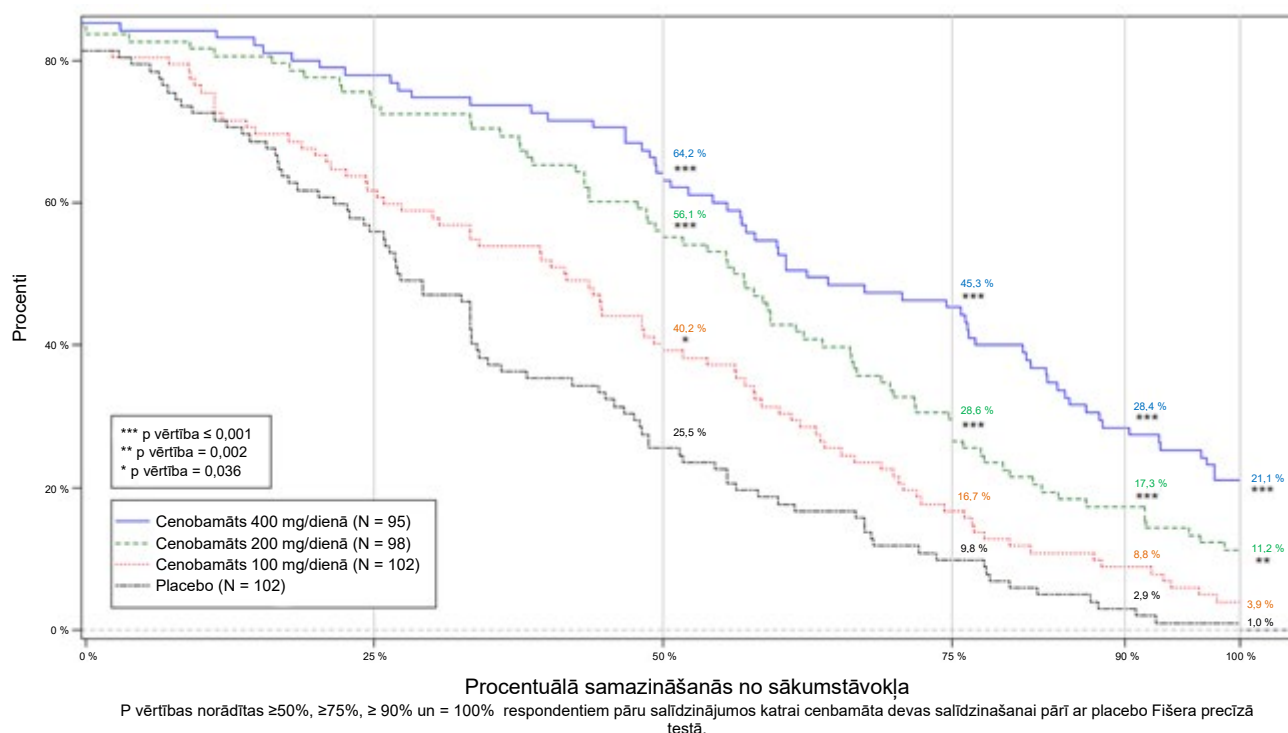
### 3. tabula. Pacienti, kuriem pētījumā C017 ir novērojama 50 % vai lielāka atbildes reakcija

Pētījums	Standarta aprūpe un placebo	Standarta aprūpe un cenobamāts		
		100 mg/dienā	200 mg/dienā	400 mg/dienā
Pētījums C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
50 % atbildes reakcijas rādītājs <sup>1</sup>	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Cenobamāta un placebo atšķirība		14,7 % (p=0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

<sup>1</sup>Fiksētu devu dubultmaskēta ārstēšana 12 nedēļu periodā

1. attēlā parādīts pacientu procentuālais daudzums pēc epileptisko lēkmju atbildes reakcijas kategorijas uzturošās terapijas fāzē ar stingrākiem atbildes reakcijas kritērijiem.

## 1. attēls. Kumulatīvais sadalījums pa ārstēšanas grupām (procentuālā epileptisko lēkmju samazināšanās no sākumstāvokļa) 12 nedēļu fiksētas devas periodā pētījumā



Pētījumā 4 no 102 (3,9 %) pacientiem cenobamāta 100 mg/dienā grupā un 11 no 98 (11,2 %) pacientiem cenobamāta 200 mg/dienā grupā, 20 no 95 (21,1 %) pacientiem cenobamāta 400 mg/dienā grupā un 1 no 102 (1 %) pacientiem placebo grupā 12 nedēļu fiksētas devas fāzē novēroja epileptisko lēkmju izušanu (100 % epileptisko lēkmju samazināšanās). Līdzīga atbildes reakcija tika konstatēta apakšpopulācijās, kurās epileptisko lēkmju biežums bija lielāks vai mazāks par mediāno epileptisko lēkmju sastopamības biežumu un lielāku vai mazāku mediāno slimības ilgumu.

### Ilgtermiņa atklāts pētījums

Lielākā daļa pētāmo personu izvēlējās uzsākt atklāto pētījuma pagarinājumu pēc 1. pētījuma (98,9 %). 80 % pētāmo personu palika pētījumā vismaz 12 mēnešus un 58 % vismaz 60 mēnešus. Tika apkopoti papildu dati par epileptisko lēkmju biežumu, kas atbilda dubultmaskētā pētījuma daļas rezultātiem.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ontozry vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās epilepsijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Cenobamāts labi uzsūcas (vismaz 88 %, balstoties uz urīnā atklātajiem metabolītiem) pēc iekšķīgas lietošanas, ar mediāno  $T_{max}$  diapazonā no 1 līdz 4 stundām pēc vienas vai vairāku devu lietošanas tukšā dūšā diapazonā no 10 līdz 400 mg.

Lietojot vienlaicīgi ar maltīti ar augstu tauku saturu (800–1000 kcal ar 50 % tauku saturu) netika konstatēta nozīmīga ietekme uz cenobamāta uzsūkšanās ātrumu un apjomu.

### Izkliede

Šķietamais cenobamāta izkļedes tilpums (Vd/F) pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 40–50 l. Cenobamāta piesaistīšanās plazmas olbaltumvielām ir 60 % un neatkarīgi no koncentrācijas *in vitro*. Cenobamāts galvenokārt saistās ar cilvēka proteīnu albumīnu.

### Biotransformācija

Cenobamāts tiek plaši metabolizēts. Primārais metabolisma ceļš ir glikuronizācija ar UGT2B7 starpniecību un mazākā apmērā ar UGT2B4. Nelieli cenobamāta metabolisma ceļi ietver oksidāciju ar CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, un mazākā apmērā ar CYP2C19 un CYP3A4/5.

### Eliminācija

Cenobamāts un tā metabolīti tiek eliminēti galvenokārt ar urīnu. Ar fēcēm tiek izvadīti tikai 5,2 % no devas. Vairāk nekā 50 % devas tika izvadīti 72 stundu laikā. Šķietamais plazmā esošā cenobamāta terminālais eliminācijas pusperiods bija 50–60 stundas terapeitiskā diapazonā no 100 mg/dienā līdz 400 mg/dienā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 14 dienu laikā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Cenobamāta  $C_{max}$  proporcionāli palielinājās, palielinoties devām pēc vienreizējas iekšķīgi lietojamās devas 5–750 mg un vairāku iekšķīgu devu no 50 līdz 500 mg/dienā lietošanas. Līdzsvara koncentrācija ( $C_{max}$  un AUC) proporcionāli palielinājās, palielinoties devām terapeitiskā diapazonā (100–400 mg), bet devas, kas mazākas par 100 mg/dienā, var tikt izvadītas ātrāk.

### Īpašas populācijas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pētāmām personām ar viegliem ( $CL_{cr}$  no 60 līdz < 90 ml/min) un vidēji smagiem ( $CL_{cr}$  no 30 līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem pēc vienreizējas iekšķīgas 200 mg cenobamāta devas lietošanas, salīdzinot ar veselu pacientu kontroles rezultātiem, cenobamāta plazmas AUC bija 1,4 līdz 1,5 reizes lielāks. Pētāmām personām ar smagiem ( $CL_{cr}$  < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem pēc vienreizējas 100 mg cenobamāta devas iekšķīgas lietošanas cenobamāta plazmas AUC būtiski nemainījās, salīdzinot ar veselīem kontroles pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Hemodialīzes ietekme uz cenobamāta farmakokinētiku nav pētīta.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Cenobamāta plazmas AUC pēc vienreizējas 200 mg cenobamāta devas iekšķīgas lietošanas pētāmām personām ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija attiecīgi 1,9 reizes un 2,3 reizes lielāks salīdzinājumā ar atbilstošām veselām kontroles grupas personām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smaga aknu darbības traucējumu ietekme uz cenobamāta farmakokinētiku nav pētīta.

#### *Dzimums*

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem netika novērotas atšķirības cenobamāta farmakokinētikas rādītājos.

#### *Etniskā piederība*

Populācijas FK analīzē, kas veikta, izmantojot klīnisko pētījumu apvienotos datus, kas iegūti no pētāmām personām, kas klasificētas kā aziāts, melnā rase, eiropēds, spāņu vai cita, netika konstatēta klīniski nozīmīga etniskās piederības ietekme uz cenobamāta farmakokinētiku.

#### *Ķermeņa masa*

Aprēķināts, ka iedarbība samazinās par 45 % ķermeņa masas diapazonā no 54 kg līdz 112 kg. Šī mainība, nosakot cenobamāta devu, netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Tomēr pacientiem, kuriem ķermeņa masa mainās par  $\geq 30$  % no sākotnējās ķermeņa masas vai vairāk, var būt jāapsver cenobamāta devas pielāgošana.

*Gados vecāki cilvēki (65 gadi un virs)*

Saskaņā ar datiem par pētāmām personām vecumā no 18 līdz 77 gadiem klīniski nozīmīgas cenobamāta farmakokinētikas atšķirības netika novērotas.

*Pediātriskā populācija*

Ontozry drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pierādīta.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr maksimālā sistēmiskā iedarbība, kas tika sasniegta žurkām kancerogenitātes pētījumā, bija mazāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose – MRHD*) 400 mg/dienā.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos maksimālo devu ierobežoja cenobamāta pastiprinātā CNS ietekme (tostarp hipoaktivitāte, gaitas koordinācijas traucējumi, hipotermija un trīce). Sistēmiskā iedarbība pie NOAEL (*no observed adverse effect level* līmenis, kad nenovēro nevēlamas blakusparādības), bija līdzīga vai mazāka par iedarbību, kas sasniegta, cilvēkam lietojot MRHD.

#### Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar perorālu lietošanu vienu reizi dienā tika konstatēta nevēlama ietekme uz embriju, augļa un postnatālo attīstību. Specializētā pētījumā ar žurkām netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti. Tomēr sistēmiskā iedarbība pie attiecīgā NOAEL fertilitātei, embriofetālai attīstībai un prenatalai un postnatalai attīstībai pētījumos bija zemāka par iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD.

Organoģenēzes periodā cenobamāts neuzrādīja nekādu teratogēnu iedarbību, to ievadot iekšķīgi divas reizes dienā žurku mātītēm un vienu reizi dienā trušu mātītēm. Tomēr cenobamāta ievadīšana devās, kas saistītas ar toksicitāti mātei, grūšņiem trušiem palielināja embriju un augļu mirstību. Sistēmiskā iedarbība pie attiecīgā NOEL bija zemāka par iedarbību cilvēkam, lietojot MRHD.

Kad cenobamāts tika ievadīts žurku mātītēm grūtniecības un zīdīšanas laikā, pēcnācējiem visās devās tika novēroti neurobiheiviorālie traucējumi (pastiprināts auditorais *Startle* reflekss) un samazināts ķermeņa masas pieaugums periodā pirms zīdīšanas pārtraukšanas, kā arī tika novērota nevēlama ietekme uz mātišu reproduktīvo funkciju (samazināts *corpora lutea*, implantāciju un dzīvo augļu skaits).

Cenobamāta placentāro un laktālo pārnesei apstiprināja cenobamāta klātbūtne grūšņu žurku amnija šķīdumā un augļa asinīs, kā arī žurku mātišu pienā.

Vides riska novērtējumā tika konstatēts, ka cenobamāts ļoti ilgstoši (*very persistent – vP*) saglabājas ūdens sistēmās (skatīt 6.6. apakšpunktu).

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Tabletes un apvalkotās tabletes saturs

laktozes monohidrāts  
magnija stearāts (E470b)  
mikrokristāliskā celuloze (E460)  
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

nātrija cietes glikolāts

### Apvalks

*25 mg un 100 mg apvalkotās tabletes*

indīgo karmīna alumīnija laka (E132)

sarkanais dzelzs oksīds (E172)

dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

makrogols

daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203)

talks (E553b)

titāna dioksīds (E171)

*50 mg apvalkotās tabletes*

dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

makrogols

daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203)

talks (E553b)

titāna dioksīds (E171)

*150 mg un 200 mg apvalkotās tabletes*

sarkanais dzelzs oksīds (E172)

dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

makrogols

daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203)

talks (E553b)

titāna dioksīds (E171)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija blisteri

Ontozry ārstēšanas uzsākšanas iepakojums: 12,5 mg tabletes un 25 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā 14 tabletes ar 12,5 mg un 14 apvalkotās tabletes ar 25 mg

Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes

50 mg - iepakojumi ar 14, 28 vai 84 tabletēm

Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes

100 mg - iepakojumi ar 14, 28 vai 84 tabletēm

Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes

150 mg - iepakojumi ar 14, 28 vai 84 tabletēm

Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes

200 mg - iepakojumi ar 14, 28 vai 84 tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Senobamāts ļoti ilgstoši saglabājas ūdens sistēmās. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 26/03/2021

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(U) RAŽOTĀJS(-I) UN>RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

SK Biotek Co., Ltd  
Daejeon Plant  
325, Exporo,  
Yuseong-gu, Daejeon, 34124  
Korejas Republika

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Vācija

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE — ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 12,5 mg tabletes  
Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra 12,5 mg tablete satur 12,5 mg cenobamāta.  
Katra 25 mg apvalkotā tablete satur 25 mg cenobamāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums  
Katrs 28 tablešu iepakojums 4 nedēļu ārstēšanas grafikam satur:  
14 tabletes pa 12,5 mg  
14 apvalkotās tabletes pa 25 mg

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/001 14 tabletes pa 12,5 mg un 14 apvalkotās tabletes pa 25 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE, KAS IEKĻAUTA ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMĀ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 12,5 mg tabletes  
*cenobamate*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 12,5 mg cenobamāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
1. un 2. nedēļa

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/001      14 tabletes pa 12,5 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 12,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS — ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 12,5 mg tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE, KAS IEKĻAUTA ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMĀ**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg cenobamāta.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai  
3. un 4. nedēļa

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/001 14 apvalkotās tabletes pa 25 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 25 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg cenobamāta.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

#### 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/002	14 apvalkotās tabletes pa 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 apvalkotās tabletes pa 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 apvalkotās tabletes pa 50 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg cenobamāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/005 14 apvalkotās tabletes pa 100 mg  
EU/1/21/1530/006 28 apvalkotās tabletes pa 100 mg  
EU/1/21/1530/007 84 apvalkotās tabletes pa 100 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg cenobamāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/008	14 apvalkotās tabletes pa 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 apvalkotās tabletes pa 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 apvalkotās tabletes pa 150 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg cenobamāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. **Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
84 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1530/011 14 apvalkotās tabletes pa 200 mg  
EU/1/21/1530/012 28 apvalkotās tabletes pa 200 mg  
EU/1/21/1530/013 84 apvalkotās tabletes pa 200 mg

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ontozry 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes  
*cenobamate*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Angelini Pharma S.p.A (logotips)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Ontozry 12,5 mg tabletes**  
**Ontozry 25 mg apvalkotās tabletes**  
**Ontozry 50 mg apvalkotās tabletes**  
**Ontozry 100 mg apvalkotās tabletes**  
**Ontozry 150 mg apvalkotās tabletes**  
**Ontozry 200 mg apvalkotās tabletes**  
*cenobamate*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Ontozry un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ontozry lietošanas
3. Kā lietot Ontozry
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ontozry
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Ontozry un kādam nolūkam to lieto**

Ontozry satur aktīvo vielu cenobamātu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par pretepilepsijas zālēm. Šīs zāles lieto epilepsijas ārstēšanai, ja kādam ir krampji vai lēkmes galvas smadzeņu nenormālas aktivitātes dēļ.

Ontozry lieto kombinācijā ar citām pretepilepsijas zālēm pieaugušiem epilepsijas pacientiem, kuru stāvoklis nav pietiekami kontrolēts, neraugoties uz vismaz 2 pretepilepsijas zāļu lietošanu anamnēzē, lai ārstētu epilepsijas veidu ar fokālām krampju lēkmēm ar sekundāru ģeneralizāciju vai bez tās. "Fokālas krampju lēkmes" ir tādas lēkmes, kuras izraisa nenormāla galvas smadzeņu aktivitāte kādā galvas smadzeņu daļā vienā puslodē, un sekundāra ģeneralizācija nozīmē, ka nenormālā aktivitāte izplatās uz abām galvas smadzeņu puslodēm. Zāles var lietot tikai pieaugušajiem.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Ontozry lietošanas**

**Nelietojiet Ontozry šādos gadījumos**

- **ja Jums ir alerģija** pret cenobamātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Jūs piedzimāt ar sirdsdarbības traucējumiem, ar izmaiņām sirds elektriskajā aktivitātē, kas saistīta ar retu slimību, ko sauc par iedzimto saīsinātā QT intervāla sindromu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Ontozry lietošanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību. Dažiem cilvēkiem, kas ārstēti ar pretepilepsijas zālēm, ir bijušas paškaitēšanas vai pašnāvības domas. Ja kādā brīdī Jums rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.
- Jums ir nopietna ādas reakcija, kas var ietvert augstu temperatūru un citus gripai līdzīgus simptomus, izsitumus uz sejas, izsitumus, kas izplatās uz citām ķermeņa daļām, pietūkušus dziedzerus (palielinātus limfmezglus) un asins analīzes, kas uzrāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un balto asins šūnu veidu (eozinofīlija).

## **Bērni un pusaudži**

Ontozry nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas nav pētīts šajā grupā.

## **Citas zāles un Ontozry**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ontozry lietošana kopā ar noteiktām citām zālēm var ietekmēt citu zāļu iedarbību vai Ontozry iedarbību. Nesāciet un nepārtrauciet citu zāļu lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm, jo, iespējams, būs jāpielāgo deva:

- zāles, ko izmanto aizmigšanai, piemēram, barbiturāti un benzodiazepīni;
- citas zāles epilepsijas ārstēšanai, piemēram, klobazāms, fenitoīns un fenobarbitāls, lamotrigīns;
- lietojot kopā ar Ontozry, zāles, kas novērš grūtniecības iestāšanos (iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi), jo tās var būt mazāk efektīvas. Šo zāļu lietošanas laikā un līdz 4 nedēļām pēc šo zāļu lietošanas beigām ārsts var izrakstīt Jums citas grūtniecības novēršanas metodes;
- zāles, kuru pārveidošanā organismā iesaistās īpašas enzīmu grupas, piemēram, midazolāms (zāles ilgstošu, akūtu (pēkšņu) krampju lēkmju apturēšanai, sedācijas un miega traucējumu gadījumā), bupropions (zāles, kuras lieto, lai palīdzētu atnest smēķēšanu), omeprazols (zāles kuņģa skābes atvīlņa vai kuņģa čūlu ārstēšanai), baricitinibs (zāles sāpīgu locītavu iekaisumu vai ādas ekzēmas ārstēšanai), cefaklors (antibiotika), empagliflozīns (zāles, kuras lieto paaugstināta glikozes līmeņa asinīs ārstēšanai cukura diabēta gadījumā), penicilīns G (antibiotika), ritobegrons (zāles pāraktīva urīnpūšļa ārstēšanai), sitagliptīns (zāles, kuras lieto, lai kontrolētu paaugstinātu glikozes līmeni asinīs cukura diabēta gadījumā).

## **Ontozry kopā ar alkoholu**

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar alkoholu. Ontozry var pastiprināt alkohola iedarbību, piemēram, noguruma sajūtu vai miegainību, un Jūs nedrīkstat lietot alkoholu kopā ar šīm zālēm.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietojiet Ontozry grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā, tikai ja Jūs un ārsts uzskata, ka tas ir absolūti nepieciešams. Cenobamāta lietošanas laikā un 4 nedēļas pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par efektīviem dzimstības kontroles pasākumiem.

Ontozry lietošanas laikā Jums ir jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

- Lietojot Ontozry, Jūs varat izjust miegainību, reiboni vai nogurumu, kā arī var rasties redzes pasliktināšanās.
- Šīs blakusparādības ir visticamākās ārstēšanas sākumā vai pēc devas palielināšanas.

- Nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu un neapkalpojiēt mehānismus, ja Jums ir palēnināta reakcija, un līdz brīdim, kad Jūs uzzināt, kā zāles Jūs ietekmē.

### **Ontozry satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Ontozry**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūs lietosiet Ontozry kopā ar citām zālēm epilepsijas ārstēšanai.

#### **Ieteicamā deva ir**

Jūs sāksiet lietot Ontozry ar vienu 12,5 mg tableti dienā pirmās 2 nedēļas, pēc tam nākamo 2 nedēļu garumā vienu 25 mg tableti vienu reizi dienā. Pēc tam Jūsu deva tiks pakāpeniski pielāgota ik pēc 2 nedēļām, līdz saņemsiet devu ar vislabāko iedarbību. Jūsu ārsts Jums noteiks pareizo dienas devu un var būt nepieciešams to pielāgot laika gaitā.

Ieteicamā dienas deva ir no 200 mg līdz 400 mg vienu reizi dienā.

#### **Lietošanas veids**

Lieto jiet ieteikto devu vienu reizi dienā aptuveni tajā pašā laikā. Jūs varat lietot Ontozry jebkurā laikā – vai nu dienas laikā, vai vakarā, kopā ar uzturu vai starp ēdienreizēm.

Norijiet tabletes, uzderot pilnu glāzi ūdens. Nelauziet tabletes uz pusēm, jo tabletes nav piemērotas sadalīšanai divās vienādās daļās.

#### **Ja esat lietojis Ontozry vairāk nekā noteikts**

Konsultējieties ar ārstu. Jūs varat izjust reiboni, nogurumu un miegainību.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Ontozry**

Lieto jiet aizmirsto devu, tiklīdz atceraties, ja ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas kopš brīža, kad vajadzēja to lietot. Ja ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, izlaidiet aizmirsto devu un ieņemiet nākamo devu parastajā laikā. Nelieto jiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Ontozry**

Nesamaziniet devu un nepārtrauciet Ontozry lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu. Ārsts izskaidros, kā pārtraukt lietot Ontozry, pakāpeniski samazinot devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Pastāstiet ārstam nekavējoties**, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

**Retas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- nopietna ādas reakcija, kas var ietvert drudzi un citus gripai līdzīgus simptomus, izsitumus uz sejas, izsitumus, kas izplatās uz citām ķermeņa daļām, pietūkušus dziedzerus (palielinātus limfmezglus). Asins analīzes var uzrādīt paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un balto asins šūnu veidu (eozinofīlija).

Lietojot šīs zāles, Jums var rasties šādas citas blakusparādības. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

**Ļoti biežas blakusparādības** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- miegainība, sedācija vai izteikts nogurums;
- reiboņa sajūta
- griešanās sajūta (vertigo);
- problēmas ar kustību koordināciju, problēmas ar staigāšanu vai līdzsvara saglabāšanu (ataksija, gaitas traucējumi, patoloģiska koordinācija);
- galvassāpes.

**Biežas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- pavājināta atmiņa, apjukums;
- uzbudināmība;
- apgrūtināta vārdu izrunāšana vai apgrūtināta runāšana;
- ātras un nekontrolējamas acu kustības (nistagms), neskaidra redze, redzes dubultošanās;
- slikta dūša (nelabums), vemšana, aizcietējums vai caureja;
- sausa mute;
- izsitumi, nieze;
- pietūkuši plakstiņi, pietūkušas ekstremitātes;
- asins analīzes, kas uzrāda paaugstinātu aknu enzīmu līmeni.

**Retākas blakusparādības** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas;
- domas par paškaitējumu vai pašnāvību.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Ontozry

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Ontozry satur

- Aktīvā viela ir cenobamāts.  
Viena 12,5 mg tablete satur 12,5 mg cenobamāta.  
Viena 25 mg apvalkotā tablete satur 25 mg cenobamāta.  
Viena 50 mg apvalkotā tablete satur 50 mg cenobamāta.  
Viena 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg cenobamāta.  
Viena 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg cenobamāta.  
Viena 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg cenobamāta.

- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (E460), laktozes monohidrāts, nātrija cietes glikolāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b)

25 mg un 100 mg apvalkotās tabletes: indigo karmīna alumīnija laka (E132), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), makrogols, daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talka (E553b), titāna dioksīds (E171)

50 mg apvalkotās tabletes: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), makrogols, daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talka, titāna dioksīds (E171)

150 mg un 200 mg apvalkotās tabletes: sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), makrogols, daļēji hidrolizēts polivinilspirts (E1203), talka (E553b), titāna dioksīds (E171)

### **Ontozry ārējais izskats un iepakojums**

Ontozry 12,5 mg ir apaļas, baltas līdz pelēkbaltas tabletes bez apvalka ar AV vienā pusē un “12” otrā pusē.

Ontozry 25 mg ir apaļas, brūnas apvalkotās tabletes ar AV vienā pusē un “25” otrā pusē.

Ontozry 50 mg ir apaļas, dzeltenas apvalkotās tabletes ar AV vienā pusē un “50” otrā pusē.

Ontozry 100 mg ir apaļas, brūnas apvalkotās tabletes ar AV vienā pusē un “100” otrā pusē.

Ontozry 150 mg ir apaļas, gaiši oranžas apvalkotās tabletes ar AV vienā pusē un “150” otrā pusē.

Ontozry 200 mg ir gaiši oranžas, ovālas, apvalkotās tabletes ar AV vienā pusē un “200” otrā pusē.

Ontozry ārstēšanas uzsākšanas iepakojums satur 14 tabletes pa 12,5 mg un 14 apvalkotās tabletes pa 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg and 200 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas iepakojumos ar 14, 28 vai 84 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Vācija

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

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **IV pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* —PRAC) novērtējuma ziņojumu par cenobamāta PADZ, PRAC zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus no klīniskajiem pētījumiem un spontāniem ziņojumiem, tostarp 11 individuālu gadījumu drošuma ziņojumus ar ciešu saistību laikā un kuros ir novērota pozitīva reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, PRAC atzīst, ka cēloņsakarība starp cenobamātu un “domām par pašnāvību” ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza produkta informācija par zālēm, kas satur cenobamātu.

Pēc PRAC ieteikumu izskatīšanas Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*The Committee for Medicinal Products for Human Use* — CHMP) piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par cenobamātu, CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur cenobamātu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.