

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontozry 12,5 mg tabletid  
Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Ontozry 12,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 12,5 mg tsenobamaati.

### Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg tsenobamaati.

### Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tsenobamaati.

### Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tsenobamaati.

### Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tsenobamaati.

### Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tsenobamaati.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 12,5 mg tablett sisaldab 39,7 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 79,3 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 158,7 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 108,7 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 163 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 217,4 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

#### Ontozry 12,5 mg tablett

Tablett

#### Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega tablett

#### Ontozry 12,5 mg tablett

Katteta ümmargune valge kuni valkjas tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '12'

#### Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega ümmargune pruun tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '25'

#### Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega ümmargune kollane tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '50'

#### Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega ümmargune pruun tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '100'

#### Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tablett

Õhukese polümeerikattega ümmargune heleoranž tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '150'

#### Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega ovaalne heleoranž tablett, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '200'

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Ontozry on näidustatud lisaraviks epilepsiaga täiskasvanutele, kellel on fokaalsed hood koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma ning kelle haigust ei ole saadud piisavalt kontrolli alla vaatamata varasemale ravile vähemalt kahe epilepsiaravimiga .

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Tsenobamaadi soovitatav algannus on 12,5 mg ööpäevas järkjärgulise tiitrimisega soovitud sihtannuseni 200 mg ööpäevas. Kliinilise ravivastuse põhjal võib annust suurendada maksimaalselt 400 mg-ni ööpäevas.

Soovitav tiitrimisskeem on toodud tabelis 1, mida ei tohi ületada võimalike tõsiste kõrvaltoimete tekke riski tõttu (vt lõik 4.8).

**Tabel 1. Soovitavad annused fokaalsete epilepsiahoogudega täiskasvanutele**

Ravi etapp	Annus (ööpäevas, suu kaudu)	Kestus
Ravi algus	12,5 mg	1. ja 2. nädal
	25 mg	3. ja 4. nädal
Tiitrimine	50 mg	5. ja 6. nädal
	100 mg	7. ja 8. nädal
	150 mg	9. ja 10. nädal
Sihtannus	200 mg	11. ja 12. nädal ja edasi
Annuse optimeerimine	Mõnel patsiendil, kellel ei saavutata hoogude optimaalset kontrolli, võib kasu olla üle 200 mg annusest (suurendatuna 50 mg kaupa iga kahe nädala järel), mida võib suurendada kuni maksimaalselt 400 mg-ni ööpäevas.	

#### *Vahelejäänud annused*

Kui patsient jätab ühe annuse vahele, on soovitatav võtta üks annus niipea, kui see meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui järgmise ettenähtud annuseni on vähem kui 12 tundi.

#### *Lõpetamine*

Hoogude taastekke võimaluse vähendamiseks on soovitatav ravi lõpetada järk-järgult (s.t vähemalt 2 nädala jooksul), välja arvatud juhul, kui ohutuskaalutluste tõttu on vaja ravimi manustamine järsult lõpetada.

#### *Eakad (65-aastased ja vanemad)*

Tsenobamaadi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid isikuid, et hinnata nende ravivastuse erinevust võrreldes nooremate patsientidega. On teatatud, et epilepsiavastaseid ravimeid saavatel eakatel osalejatel esineb sagedamini selliseid kõrvaltoimeid nagu väsimus, kõnnakuhäired, kukkumine, ataksia, tasakaaluhäired, pearinglus ja unisus. Üldiselt tuleb eakate patsientide annuse valimisel olla ettevaatlik, alustades üldjuhul annustamisvahemiku väiksemate annustega, võttes arvesse halvenenud maksa- või neerufunktsiooni ja kaasuvate haiguste suuremat esinemissagedust ning võimalikke koostoimeid polüteraapiat saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Tsenobamaadi tuleb kasutada ettevaatusega ja kerge kuni mõõduka (kreatiini kliirens 30 kuni < 90 ml/min) või raske (kreatiini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega patsientidel võib kaaluda sihtannuse vähendamist. Maksimaalne soovitatav annus kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele on 300 mg ööpäevas. Tsenobamaadi ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel.

#### *Maksakahjustus*

Kroonilise maksahaigusega patsientidel oli tsenobamaadi ekspositsioon suurem. Algannuse muutmine ei ole vajalik, kuid võib osutada vajalikuks kaaluda sihtannuste vähendamist kuni 50%. Maksimaalne soovitatav annus kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele on 200 mg ööpäevas. Tsenobamaadi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

#### *Lapsed*

Ontozry ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tsenobamaati tuleb tavaliselt võtta üks kord ööpäevas suukaudse ühekordse annusena mis tahes kellaajal. Kuid seda tuleb eelistatavalt võtta iga päev samal kellaajal. Seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Patsiendid peavad neelama tableti alla koos klaasitäie veega. Tabletti ei saa täpselt jagada, kuna puudub poolitusjoon ja annuse täpsust ei saa tagada.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.  
Perekondlik lühikese QT sündroom (vt lõik 4.4).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Enesetapumõtted

Patsientidel, keda ravitakse epilepsiaravimitega, sealhulgas tsenobamaat, on teatatud suitsiidimõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Epilepsiaravimite randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs on näidanud ka vähest suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada. Seetõttu tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude suhtes ning kaaluda sobivat ravi.

Suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise nähtude ilmnemise korral tuleb patsientidel (ja nende hooldajatel) soovitada pöörduda arsti poole.

#### Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Kui ravi tsenobamaadiga alustati suuremate annustega ja annust tiitriti kiiresti (kord nädalas või sagedamini), on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) tekkimisest, mis võib olla eluohtlik või letaalne (vt lõik 4.8). Kui tsenobamaadi manustamist alustati annusega 12,5 mg ööpäevas, mida tiitriti iga kahe nädala järel, ei esinenud 1340 epilepsiaga patsiendi avatud ohutusuuringus DRESSi juhtumeid. Ravimi väljakirjutamise ajal tuleb patsiente teavitada DRESSi nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes. DRESSi sümptomiteks on tavaliselt (kuid mitte eranditult) palavik, lööve, mis on seotud teiste elundisüsteemidega, lümfadenopaatia, kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides ja eosinofiilia. Oluline on märkida, et ülitundlikkuse varased ilmingud, nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda ka lööbe puudumisel. Kui ilmnevad nende reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi tsenobamaadiga kohe katkestada ja kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

#### QT-intervalli lühenemine

Tsenobamaadi kasutamisel on täheldatud annusest sõltuvat QTcF-intervalli lühenemist. QTcF-intervalli lühenemist alla 340 ms ei täheldatud (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes ei ole leitud tõendeid, et tsenobamaadi kasutamine kombinatsioonis teiste epilepsiaavastaste ravimitega põhjustaks QT-intervalli edasist lühenemist. Arst peab tsenobamaadi määramisel kombinatsioonis teiste teadaolevalt QT-intervalli lühendavate ravimitega olema ettevaatlik.

Perekondlik lühikese QT sündroom on harvaesinev geneetiline sündroom, mis on seotud äkksurma ja ventrikulaarsete arütmiate, eriti vatsakeste virvenduse suurenunud tekkeriskiga. Perekondliku lühikese QT sündroomiga patsientidel ei tohi tsenobamaati kasutada (vt lõik 4.3).

#### Sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsenobamaat metaboliseerub ulatuslikult, peamiselt glükuronisatsiooni teel, oksüdeerumine aitab kaasa vähemal määral.

Tsenobamaat võib vähendada peamiselt CYP3A4 ja 2B6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni. Tsenobamaat võib suurendada peamiselt CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite ekspositsiooni. Tsenobamaadiga ravimise alustamisel või lõpetamisel või annuse muutmisel võib ensüümide aktiivsuse uue taseme saavutamiseni kuluda 2 nädalat.

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### *Kesknärvisüsteemi depressandid*

Tsenobamaadi samaaegne kasutamine teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega, sealhulgas alkohol, barbituraadid ja bensodiasepiinid, võib suurendada neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeriski. Seetõttu võib individuaalse ravivastuse põhjal olla vajalik vähendada samaaegselt tsenobamaadiga kasutatavate barbituraatide ja bensodiasepiinide annuseid vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Koostoimed teiste epilepsiaravimitega

#### *Fenütoiin*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus, kus samaaegselt manustati tsenobamaati 200 mg ööpäevas ja fenütoiini 300 mg ööpäevas, vähenes veidi tsenobamaadi ekspositsioon ( $C_{\max}$  -27%, AUC -28%) ja suurenes fenütoiini ekspositsioon ( $C_{\max}$  67%, AUC 84%). Tsenobamaadi annust ei ole vaja kohandada. Tsenobamaadi tiitrimise ajal tuleb jälgida fenütoiini kontsentratsiooni ja individuaalse ravivastuse põhjal võib olla vajalik fenütoiini annuse vähendamine.

#### *Fenobarbitaal*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus ei põhjustanud samaaegselt manustatud tsenobamaat 200 mg ööpäevas ja fenobarbitaal 90 mg ööpäevas kliiniliselt olulisi muutusi tsenobamaadi ekspositsioonis, kuid põhjustas fenobarbitaali ekspositsiooni suurenemist ( $C_{\max}$  34% ja AUC 37%). Tsenobamaadi annust ei ole vaja kohandada. Tsenobamaadi tiitrimise ajal tuleb jälgida fenobarbitaali kontsentratsiooni ja individuaalse ravivastuse põhjal võib olla vajalik fenobarbitaali annuse vähendamine.

#### *Klobasaam*

Tervete uuringus osalejate ja patsientide andmete farmakomeetrilised analüüsid näitavad, et klobasaam suurendab veidi tsenobamaadi ekspositsiooni (24%). Tsenobamaadi annust ei ole vaja kohandada.

Klobasaami aktiivse metaboliidi (N-desmetüülklobasaam) ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu, mis on seotud CYP3A4 indutseerimisega (moodustumine) ja CYP2C19 pärssimisega (eritumine), võib olla vajalik klobasaami annuse vähendamine.

#### *Lamotrigiin*

Tervete uuringus osalejate ja patsientide andmete farmakomeetrilised analüüsid näitasid, et tsenobamaadi samaaegsel manustamisel lamotrigiiniga ei olnud mõju tsenobamaadi ekspositsioonile, kuid lamotrigiini kontsentratsioon vähenes annusest sõltuvalt (tsenobamaadi annustega 100, 200 ja 400 mg ööpäevas vastavalt -21%, -35% ja -52%). Samaaegselt lamotrigiini kasutavate patsientide alarühma analüüsides põhjal võidakse lamotrigiiniga koosmanustamisel efektiivsuse saavutamiseks vajada tsenobamaadi suuremaid annuseid (200...400 mg ööpäevas). Olenevalt individuaalsest ravivastusest võib olla vajalik tsenobamaadi annuse suurendamine.

#### *Karbamasepiin*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus ei näidanud 200 mg tsenobamaadi üks kord ööpäevas ja 200 mg karbamasepiini kaks korda ööpäevas samaaegne manustamine tsenobamaadi ekspositsiooni olulist muutust, kuid karbamasepiini ekspositsioon vähenes veidi ( $C_{\max}$  vähenes 23%),

AUC vähenes 24%). Samaaegselt karbamasepiini kasutavate patsientide alarühma analüüsid ei täheldatud kliiniliselt olulist efektiivsuse vähenemist. Seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Valproehape*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus ei näidanud tsenobamaadi 150 mg üks kord ööpäevas ja valproehappe 1000 mg üks kord ööpäevas manustamine kummagi ravimpreparaadi ekspositsioonis olulisi muutusi.

Tervete uuringus osalejate ja patsientide andmete farmakomeetrilised analüüsid näitasid, et tsenobamaadi samaaegne manustamine valproehappega ei mõjutanud tsenobamaadi ekspositsiooni ega vähendanud kliiniliselt oluliselt valproehappe kontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### *Lakosamiid, levetiratsetaam ja okskarbasepiin*

Tervete uuringus osalejate ja patsientide andmete farmakomeetrilised analüüsid näitasid, et samaaegne manustamine lakosamiidi, levetiratsetaami või okskarbasepiiniga ei mõjutanud tsenobamaadi ekspositsiooni ja tsenobamaadil ei olnud kliiniliselt olulist mõju lakosamiidi, levetiratsetaami ega okskarbasepiini ekspositsioonile. Tsenobamaadi, lakosamiidi, levetiratsetaami või okskarbasepiini annuse kohandamine ei ole vajalik.

#### Muud ravimid

##### *Suukaudsed rasestumisvastased vahendid*

Tsenobamaat indutseeris annusest sõltuvalt CYP3A4, vähendades tervetel isikutel CYP3A4 substraadi midasolaami 2 mg annuse ekspositsiooni (AUC) 72% manustamisel koos tsenobamaadi annusega 200 mg ööpäevas. Kuna hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid võib metaboliseerida ka CYP3A4, võib nende efektiivsus samaaegsel kasutamisel tsenobamaadiga väheneda. Seetõttu peavad fertiilses eas naised, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, kasutama täiendavalt või alternatiivselt mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

##### *CYP3A4 substraadid*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus vähendas tsenobamaadi 100 ja 200 mg samaaegne manustamine üks kord ööpäevas CYP3A4 substraadi midasolaami 2 mg annuse ekspositsiooni (AUC) vastavalt 27% ja 72%. CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite annuse suurendamine võib olla vajalik, kui neid kasutatakse samaaegselt tsenobamaadiga.

##### *CYP2B6 substraadid*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus vähendas 200 mg tsenobamaadi üks kord ööpäevas manustamine CYP2B6 substraadi bupropiooni 150 mg annuse ekspositsiooni ( $C_{max}$  vähenes 23%, AUC vähenes 39%). CYP2B6 vahendusel metaboliseeruvate ravimite annuse suurendamine võib olla vajalik, kui neid kasutatakse samaaegselt tsenobamaadiga.

##### *CYP2C19 substraadid*

Tervete uuringus osalejatega läbi viidud uuringus suurendas 200 mg tsenobamaadi üks kord ööpäevas manustamine CYP2C19 substraadi omeprasooli 20 mg annuse ekspositsiooni ( $C_{max}$  suurenes 83%, AUC suurenes 107%). CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimite annuse vähendamine võib olla vajalik, kui neid kasutatakse samaaegselt tsenobamaadiga.

##### *OAT3 substraadid*

*In vitro* uuringud on näidanud, et tsenobamaat pärsib OAT3 – transporterit, mis osaleb peamiselt teatud ravimite (nt baritsitiniib, tsefakloor, empaglifloziin, penitsilliin G, ritobegroon ja sitagliptiin) eritumises. Seetõttu võib tsenobamaadi ja OAT3 vahendusel transporditavate ravimite samaaegne manustamine põhjustada nende ravimite suuremat ekspositsiooni.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised ja rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Tsenobamaati ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, peavad tsenobamaadiga ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast ravi lõppu kasutama täiendavalt või alternatiivselt mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

### Rasedus

#### *Epilepsia ja epilepsiaravimitega seotud üldised riskid*

On tõestatud, et epilepsiaravi saavate naiste järglastel on väärengute esinemissagedus kaks kuni kolm korda suurem kui ligikaudu 3%-line esinemissagedus üldise elanikkonna hulgas. Ravitud populatsioonis on polüteraapia korral täheldatud väärengute sagenemist; ravi ja/või haigusseisundi mõju ulatust ei ole siiski välja selgitatud. Epilepsiaravi lõpetamine võib põhjustada haiguse ägenemist, mis võib olla kahjulik emale ja lootele.

#### *Tsenobamaadiga seotud riskid*

Ontozry kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Loomkatsed on näidanud, et tsenobamaat läbib rottide platsentat. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele kliinilisest ekspositsioonist väiksemate väärtuste korral (vt lõik 5.3). Ontozryt ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi tsenobamaadiga. Fertiilses eas naised peavad tsenobamaadiga ravi ajal ja kuni 4 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

### Imetamine

Ei ole teada, kas tsenobamaat/metaboliidid erituvad rinnapiima. Uuringud rottidega näitasid, et tsenobamaat eritub emaslooma piima (vt lõik 5.3). Riski imikule ei saa välistada. Ettevaatusabinõuna tuleb imetamine Ontozryga ravimise ajaks lõpetada.

### Fertiilsus

Tsenobamaadi mõju inimese fertiilsusele ei ole teada. Loomkatsed on ebapiisavad, kuna ekspositsioon jääb alla kliiniliste väärtuste (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ontozry mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Tsenobamaat võib põhjustada unisust, pearinglust, väsimust, halvenenud nägemist ja muid kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel soovitatakse mitte juhtida sõidukit, töötada keeruliste masinatega ega tegeleda muude potentsiaalselt ohtlike tegevustega, kuni on teada, kas tsenobamaat mõjutab nende võimet neid ülesandeid täita (vt lõik 4.5).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid unisus, pearinglus, väsimus ja peavalu.

Kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes randomiseeriti saama tsenobamaati 100 mg ööpäevas, 200 mg ööpäevas ja 400 mg ööpäevas, kõrvaltoimete tõttu katkestamise esinemissagedus vastavalt 5%, 6% ja 19%, võrreldes 3%-ga patsientidel, kes randomiseeriti saama platseebot. Kõrvaltoimeid esines sagedamini 400 mg annuse kasutamise korral, eriti kui seda võeti samaaegselt klobasaamiga.



Kõrvaltoimed, mis viisid kõige sagedamini ravi katkestamiseni, olid esinemissageduse vähenemise järjekorras ataksia (1,6% vs. 0,5% platseebo), peeringlus (1,6% vs. 0,5% platseebo), unisus (1,4% vs. 0,5% platseebo), nüstagm (0,7% vs. 0% platseebo), vertiigo (0,7% vs. 0% platseebo) ja diploopia (0,5% vs. 0% platseebo). Need kõrvaltoimed sõltuvad annusest ja tiitrimiskeemi tuleb rangelt järgida.

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 2 organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

**Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu tabelina**

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus*
Psühhiaatrilised häired	Sage	Segasusseisund, ärrituvus
	Aeg-ajalt	Enesetapumõtted
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Unisus*, koordineerimise- ja kõnnakuhäired*, peavalu
	Sage	Düsartria, nüstagm, afaasia, mäluhäired
Silma kahjustused	Sage	Diploopia, nägemise hägustumine
Seedetrakti häired	Sage	Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*
	Harv	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Uuringud	Sage	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*

\*Terminite rühmad. **Unisus:** unisus, väsimus, sedatsioon ja hüpersomnia. **Koordineerimise- ja kõnnakuhäired:** peeringlus, vertiigo, tasakaaluhäired, ataksia, kõnnakuhäired ja koordineerimishäired. **Ülitundlikkus:** ülitundlikkus, ülitundlikkus ravimite suhtes, silmalaugude turse. **Lööve:** lööve, erütematoosne lööve, generaliseerunud lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, morbilliformne lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve. **Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine:**alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni häired, transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)*

Suurte algannuste (50 mg või 100 mg üks kord ööpäevas) ja iganädalase või sagedasema tiitrimisega uuringutes registreeriti 2...4 nädala jooksul pärast tsenobamaadi kasutuselevõttu kolm DRESSi juhtumit. Kui tsenobamaadi manustamist alustati annusega 12,5 mg ööpäevas, mida tiitriti iga kahe nädala järel, ei esinenud 1340 epilepsiaga patsiendi avatud ohutusuuringus DRESSi juhtumeid.

Ravimi väljakirjutamise ajal tuleb patsiente teavitada DRESSi nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes. DRESSi sümptomiteks on tavaliselt (kuid mitte eranditult) palavik, lööve, mis on seotud teiste elundisüsteemidega, lümfadenopaatia, kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ja eosinofiilia. Oluline on märkida, et ülitundlikkuse varased ilmingud,

nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda ka lööbe puudumisel. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi tsenobamaadiga kohe katkestada ja kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele). Ravi Ontozryga tuleb alati alustada annusega 12,5 mg üks kord ööpäevas ja tiitrida mitte sagedamini kui üks kord kahe nädala jooksul (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Ülitundlikkus

Neljal (0,9%) tsenobamaadiga ravitud patsiendil ja ühel (0,5%) platseebot saanud patsiendil tekkis ülitundlikkus. Kahel tsenobamaadirühma patsiendil tekkis ülitundlikkus ravimi suhtes. Ühel tsenobamaadiga ravitud patsiendil tekkis ülitundlikkus ja ühel tsenobamaadiga ravitud patsiendil silmalaugude turse. Platseebot saanud patsiendil tekkis ülitundlikkus. Kõik juhud liigitati kergeks või mõõdukaks.

#### Eakad

Topeltpimedate ja kõigi II/III faasi uuringute ohutuse koondandmed koos I faasi uuringu farmakokineetika andmetega ei näidanud täiendavaid ohutusriske eakatel, kes uuringusse kaasamise ajal olid vanuses  $\geq 65$  aastat. Uuringus osalemise ajal  $\geq 65$ -aastaste osalejate täiendav vanuse järgi alarühmadesse määramine näitas, et nende 87 uuringus osaleja kõrvaltoimete andmed sarnanesid 51 uuringus osaleja andmetega, kes olid uuringusse kaasamise ajal  $\geq 65$ -aastased (vt lõik 4.2).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Eeldatakse, et üleannustamise sümptomid on kooskõlas Ontozry teadaolevate kõrvaltoimetega ja hõlmavad unisust, väsimust, pearinglust. Spetsiifiline antidoot tsenobamaadi toimele puudub. Näidustatud on patsiendi üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX25.

#### Toimemehhanism

Tsenobamaat on väike molekul, millel on kahene toimemehhanism. See on gamma-aminovõihappe (GABA<sub>A</sub>) ioonkanali alatüüpide positiivne allosteeriline modulaator, mis ei seondu bensodiasepiini seondumiskohaga. Samuti on näidatud, et tsenobamaat vähendab neuronite korduvat signaaliedastust, võimendades naatriumkanalite inaktiveerumist ja inhibeerides naatriumivoolu püsikomponenti. Täpne toimemehhanism, mille abil tsenobamaat avaldab terapeutilist toimet fokaalsete hoogudega patsientidele, ei ole teada.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Südame elektrofüsioloogia*

Tervete vabatahtlikega läbi viidud platseebokontrolliga QT-uuringus täheldati tsenobamaadi kasutamisel annusest sõltuvat QTcF-intervalli lühenemist. Annuste 200 mg üks kord ööpäevas ja 500 mg üks kord ööpäevas (1,25 korda suurem maksimaalsest soovitatavast annusest) korral on keskmine  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  vastavalt -10,8 [CI: -13,4; -8,2] ms ja -18,4 [CI: -21,5, -15,2] ms. QTc-intervalli lühenemist alla 340 ms ei täheldatud (vt lõik 4.4).

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tsenobamaadi efektiivsust lisaravina fokaalsete hoogude korral uuriti ühes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus fokaalsete hoogudega epilepsiaga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei olnud piisavalt kontrolli all hoolimata ravist epilepsiaravimitega. Patsiente raviti samaaegselt ühe kuni kolme epilepsiaravimiga, mille annused olid topeltpimeda uuringuravi kestel stabiilsed. Tsenobamaadi ööpäevane annus oli vahemikus 100 kuni 400 mg ööpäevas.

Uuringul oli 8-nädalane prospektiivne ravieelne periood, mille jooksul pidi uuringus osalejatel olema 28 päeva jooksul vähemalt 3 või 4 partsiaalset hoogu, kusjuures hoovaba periood ei tohtinud ületada 3 kuni 4 nädalat; sellele järgnes 18-nädalane raviperiood, sealhulgas 12 nädalat fikseeritud annusega. Kõige sagedamini kasutatavad epilepsiaravimid uuringusse kaasamise ajal olid levitiratsetaam, lamotrigiin, karbamasepiin ja lakosamiid. Kõigil uuringus osalenud isikutel esinesid epileptilised hood hoolimata sellest, et enamik neist olid saanud varem ravi 2 või enam epilepsiaravimiga. Uuringusse registreerimisel kasutas rohkem kui 80% patsientidest samaaegselt kahte või enam epilepsiaravimit. Efektiivsuse tulemusnäitajad on kokku võetud tabelis 3.

Uuringus võrreldi tavaravile lisatud tsenobamaadi annuseid 100 mg ööpäevas, 200 mg ööpäevas ja 400 mg ööpäevas koos platseeboga. Uuringus osalejad jätkasid stabiilset püsiravi ühe kuni kolme epilepsiaravimiga. Patsientide ravi alustati ööpäevase annusega 50 mg, mida suurendati seejärel iga nädal 50 mg kaupa, kuni saavutati 200 mg ööpäevas, ning seejärel suurendati 400 mg ööpäevase annuse rühma randomiseeritud uuringus osalejate ööpäevast annust 100 mg kaupa nädalas.

Tabelis 3 on näidatud nende patsientide osakaal, kellel vähenes hoogude esinemissagedus ravieelsega võrreldes 50% või rohkem.

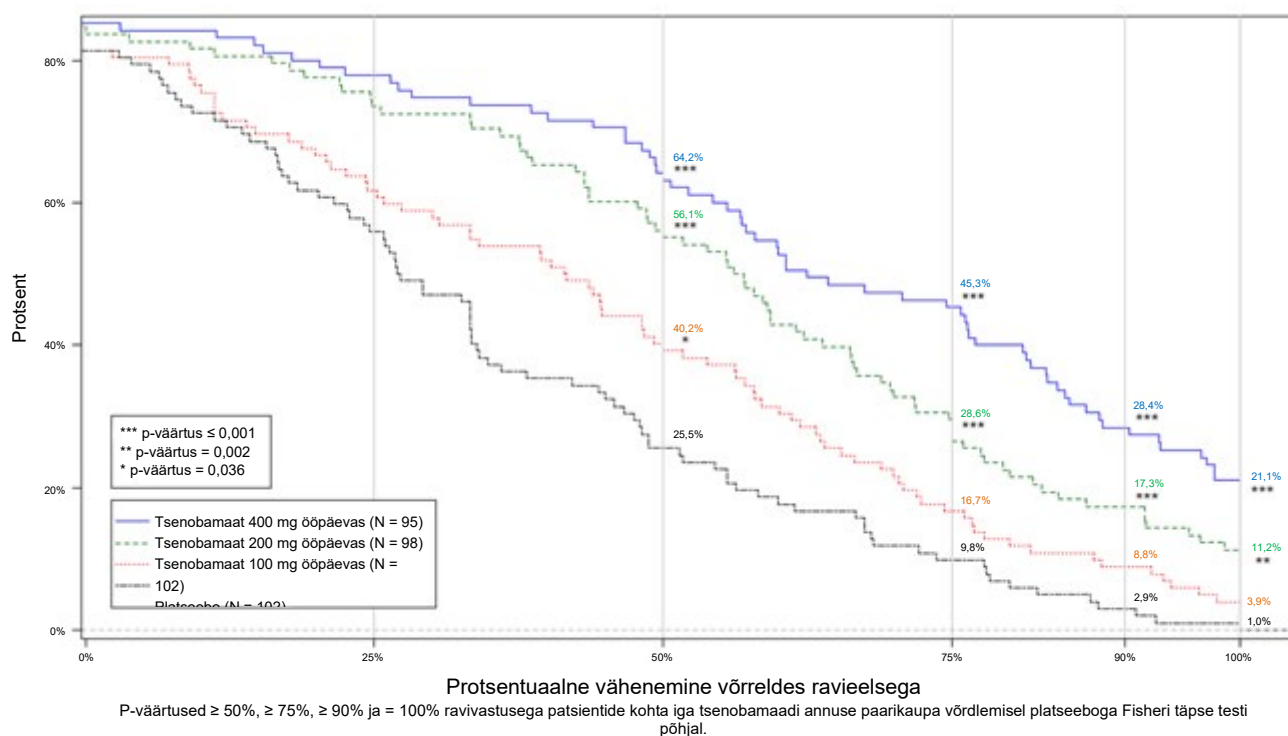
**Tabel 3. Vähemalt 50% ravivastusega patsientide osakaal uuringus C017**

Uuring	Tavaravi ja platseebo	Tavaravi ja tsenobamaat		
		100 mg ööpäevas	200 mg ööpäevas	400 mg ööpäevas
Uuring C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
50% ravivastusega patsientide arv <sup>1</sup>	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Tsenobamaadi erinevus platseebost		14,7% (p = 0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

<sup>1</sup>12 nädalat kestnud fikseeritud annusega topeltpime ravi

Joonisel 1 on näidatud patsientide protsent hoogude ravivastuse kategooria järgi säilitusfaasis üha rangemate ravivastuse kriteeriumite järgi.

## Joonis 1. Hoogude protsentuaalse vähenemise kumulatiivne jaotus ravirühmade kaupa alates ravieelsest 12-nädalasel fikseeritud annusega perioodi uuringus



Uuringus saavutas 4 patsienti 102st (3,9%) tsenobamaati 100 mg ööpäevas kasutanud rühmas, 11 patsienti 98st (11,2%) tsenobamaati 200 mg ööpäevas kasutanud rühmas, 20 patsienti 95st (21,1%) tsenobamaati 400 mg ööpäevas kasutanud rühmas ja platseeborühmas üks patsient 102st (1%) 12-nädalase fikseeritud annusega faasi ajal hoogudest vabanemise (hoogude vähenemine 100%). Sarnaseid ravivastuseid täheldati alarühmades, kus oli hoogude esinemissagedus mediaansest suurem või väiksem ning haiguse kestus mediaansest pikem või lühem.

### Pikaajaline avatud uuring

Enamik uuringus osalejaid otsustas üle minna avatud jätku-uuringusse (98,9%). 80% uuringus osalejatest osales uuringus vähemalt 12 kuud ja 58% vähemalt 60 kuud. Koguti täiendavaid andmeid hoogude esinemissageduse kohta ja need olid kooskõlas uuringu topeltpimedas osas saadud tulemustega.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ontozryga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta epilepsia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub tsenobamaat hästi (uriiniga eritumise põhjal vähemalt 88%), pärast ühe või mitme annuse (vahemikus 10...400 mg) manustamist tühja kõhuga oli  $T_{max}$  mediaan vahemikus 1...4 tundi.

Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga (800...1000 kcal ja 50% rasva) ei näidanud olulist mõju tsenobamaadi imendumise kiirusele ja ulatusele.

### Jaotumine

Tsenobamaadi näiline jaotusruumala (Vd/F) pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 40...50 l. Tsenobamaat seondub plasmavalkudega 60% ulatuses *in vitro* kontsentratsioonist sõltumata. Inimestel seondub tsenobamaat peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Tsenobamaat metaboliseerub ulatuslikult. Esmane metaboolne rada on glükuronisatsioon UGT2B7 vahendusel ja vähemal määral UGT2B4 vahendusel. Väiksemad tsenobamaadi metabolismirajad hõlmavad oksüdatsiooni CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 vahendusel ja vähemal määral ka CYP2C19 ja CYP3A4/5 vahendusel.

### Eritumine

Tsenobamaat ja selle metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Väljaheitega eritus ainult 5,2% annusest. Üle 50% annusest eritus 72 tunni jooksul. Terapeutilises vahemikus 100...400 mg ööpäevas oli tsenobamaadi näiline lõplik poolväärtusaeg plasmas 50...60 tundi. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 14 päevaga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast suukaudseid üksikannuseid vahemikus 5...750 mg ja korduvaid suukaudseid annuseid vahemikus 50...500 mg ööpäevas suurenes tsenobamaadi  $C_{max}$  proportsionaalselt. Tasakaalukontsentratsioonid ( $C_{max}$  ja AUC) suurenesid proportsionaalselt annuste suurenemisega terapeutilises vahemikus (100...400 mg), kuid annustel, mis on väiksemad kui 100 mg ööpäevas, võib kliirens olla kiirem.

### Erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega uuringus osalejatel ( $CL_{cr}$  60...< 90 ml/min) ja mõõduka neerukahjustusega uuringus osalejatel ( $CL_{cr}$  30...< 60 ml/min) oli tsenobamaadi plasma AUC pärast tsenobamaadi ühekordset suukaudset 200 mg annust 1,4...1,5 korda suurem kui tervetel kontrollrühmas osalejatel. Raske neerukahjustusega uuringus osalejatel ( $CL_{cr}$  < 30 ml/min) ei muutunud tsenobamaadi plasma AUC oluliselt pärast tsenobamaadi ühekordset suukaudset 100 mg annust võrreldes tervete kontrollrühmas osalejatega (vt lõik 4.2). Hemodialüüsi mõju tsenobamaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

#### *Maksakahjustus*

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel oli tsenobamaadi plasma AUC pärast tsenobamaadi ühekordset suukaudset 200 mg annust vastavalt 1,9 ja 2,3 korda suurem kui vastavatel tervetel kontrollrühmas osalejatel (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustuse mõju tsenobamaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

#### *Sugu*

Tsenobamaadi farmakokineetikas mees- ja naispatsientide vahel erinevusi ei täheldatud.

#### *Rahvus*

Asiaatide, mustanahaliste, europiidsest rassist, latiinode või muude uuringus osalejate kliiniliste uuringute koondandmete populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei täheldatud etnilise kuuluvuse kliiniliselt olulist mõju tsenobamaadi farmakokineetikale.

#### *Kehakaal*

Kehakaaluvahemikus 54...122 kg väheneb ekspositsioon hinnanguliselt 45%. Seda varieeruvust ei peeta tsenobamaadi annuse määramisel kliiniliselt oluliseks. Siiski võib osutada vajalikuks kaaluda tsenobamaadi annuse kohandamist patsientidel, kelle kehakaal muutub vähemalt  $\geq 30\%$  nende esialgsest kehakaalust.

*Eakad (65-aastased ja vanemad)*

18...77-aastaste uuringus osalejate andmete kohaselt ei täheldatud vanuse põhjal tsenobamaadi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

*Lapsed*

Ontozry ohutus ja efektiivsus patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kuid rottidega tehtud kartsinogeensusuuringus saavutatud suurim süsteemne ekspositsioon oli väiksem kui inimestel maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) 400 mg ööpäevas korral.

#### Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse uuringutes piirasid maksimaalseid annuseid tsenobamaadi liigsed mõjud kesknärvisüsteemile (sh hüpoaktiivsus, koordineerimatu kõnnak, hüpotermia ja treemor). Süsteemne ekspositsioon oli NOAEL-iga (*no observed adverse effect levels* – täheldatava kahjuliku toimeta annus) sarnane või sellest väiksem, kui inimestel MRHD korral.

#### Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud üks kord ööpäevas suukaudsel manustamisel näitasid kahjulikke toimeid embrüofetaalsele ja postnataalsele arengule. Rottidega tehtud uuringus ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele. Kuid fertiilsuse, embrüofetaalse ning pre- ja postnataalse arengu uuringutes oli NOAEL-ile vastav süsteemne ekspositsioon väiksem, kui inimestel MRHD korral.

Emastel rottidel, kellele manustati tsenobamaati suukaudselt kaks korda ööpäevas, ja emastel jänestel, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas, ei täheldatud organogeneesi ajal teratogeenset toimet. Tsenobamaadi manustamisel tiinetele jänestele täheldati emasloomale toksiliste annuste puhul aga embrüofetaalse suremuse suurenemist. Süsteemne ekspositsioon vastavatel NOEL-ile oli väiksem, kui inimestel MRHD korral.

Kui tsenobamaati manustati emastele rottidele kogu tiinuse ja laktatsiooni ajal, täheldati järglastel kõigi annuste korral neuroloogilisi käitumishäireid (tugevnenud ehmatusreaktsiooni kuulmisstiimulile) ja võõrutuseelset kehakaalu vähenemist, samuti täheldati järglastel kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivfunktsioonile (kollaskehade, implantatsioonide ja elusloodete arvu vähenemine).

Tsenobamaadi ülekandumist platsenta ja piimaga kinnitas tsenobamaadi esinemine tiinete rottide lootevedelikus ja looteveres ning lakteerivate rottide piimas.

Keskkonnariski hindamine näitas, et tsenobamaat on veekeskkonnas väga püsiv (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti ja õhukese polümeerikattega tableti tuum

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E470b)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Natriumtärklisglükolaat

## Tableti kate

### *25 mg ja 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Indigokarmiinsinine alumiiniumlakk (E132)  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Makrogool  
Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)

### *50 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Kollane raudoksiid (E172)  
Makrogool  
Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)

### *150 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Makrogool  
Osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203)  
Talk (E553b)  
Titaandioksiid (E171)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVCst ja alumiiniumist blistrid

### Ontozry ravialustuspakend: 12,5 mg tabletid ja 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 14 12,5 mg tabletti ja 14 25 mg õhukese polümeerikattega tabletti

### Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

50 mg – pakendis 14, 28 või 84 tabletti

### Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

100 mg – pakendis 14, 28 või 84 tabletti

### Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

150 mg – pakendis 14, 28 või 84 tabletti

### Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

200 mg – pakendis 14, 28 või 84 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Tsenobamaat on veekeskkonnas väga püsiv. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26/03/2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

SK Biotek Co., Ltd  
Daejeon Plant  
325, Exporo,  
Yuseong-gu, Daejeon, 34124  
Korea Vabariik

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksamaa

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### KARP – RAVIALUSTUSPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontozry 12,5 mg tabletid  
Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 12,5 mg tablett sisaldab 12,5 mg tsenobamaati.  
Üks 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg tsenobamaati.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Ravialustuspakend  
Ühes 28 tabletti sisaldavas pakendis on 4-nädalaseks raviskeemiks:  
14 12,5 mg tabletti  
14 25 mg õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/001 14 tabletti 12,5 mg ja 14 õhukese polümeerikattega tabletti 25 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**RAVIALUSTUSPAKENDISSE KUULUV KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 12,5 mg tabletid  
tsenobamaat

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 12,5 mg tsenobamaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne  
1. ja 2. nädal

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/001      14 tabletti 12,5 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 12,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER – RAVIALUSTUSPAKEND**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 12,5 mg tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**RAVIALUSTUSPAKENDISSE KUULUV KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg tsenobamaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne  
3. ja 4. nädal

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/001 14 õhukese polümeerikattega tabletti 25 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tsenobamaati.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/002 14 õhukese polümeerikattega tabletti 50 mg  
EU/1/21/1530/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti 50 mg  
EU/1/21/1530/004 84 õhukese polümeerikattega tabletti 50 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tsenobamaati.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/005 14 õhukese polümeerikattega tabletti 100 mg  
EU/1/21/1530/006 28 õhukese polümeerikattega tabletti 100 mg  
EU/1/21/1530/007 84 õhukese polümeerikattega tabletti 100 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 100 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tsenobamaati.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/008 14 õhukese polümeerikattega tabletti 150 mg  
EU/1/21/1530/009 28 õhukese polümeerikattega tabletti 150 mg  
EU/1/21/1530/010 84 õhukese polümeerikattega tabletti 150 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tsenobamaati.

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1530/011 14 õhukese polümeerikattega tabletti 200 mg  
EU/1/21/1530/012 28 õhukese polümeerikattega tabletti 200 mg  
EU/1/21/1530/013 84 õhukese polümeerikattega tabletti 200 mg

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ontozry 200 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
tsenobamaat

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Ontozry 12,5 mg tabletid

Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ontozry 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ontozry 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ontozry 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ontozry 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

tsenobamaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ontozry ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ontozry võtmist
3. Kuidas Ontozryt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ontozryt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ontozry ja milleks seda kasutatakse

Ontozry sisaldab toimeainet tsenobamaati. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse epilepsiavastasteks aineteks. Neid ravimeid kasutatakse epilepsia raviks – see on haigus, mille korral aju ebanormaalne aktiivsus põhjustab epilepsiahooge.

Ontozryt kasutatakse koos teiste epilepsiaravimitega epilepsia täiskasvanud patsientidel, kellel on fokaalsed hood koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma ning kelle haigust ei ole saadud piisavalt kontrolli alla vaatamata varasemale ravile vähemalt kahe epilepsiaravimiga. Fokaalsed hood on need, mida põhjustab ühes ajupooles algav ebanormaalne aktiivsus, ja sekundaarne generaliseerumine tähendab, et ebanormaalne aktiivsus levib mõlemasse ajupoolde. Ravimit võib kasutada ainult täiskasvanutel.

#### 2. Mida on vaja teada enne Ontozry võtmist

##### Ontozryt ei tohi võtta

- kui olete tsenobamaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kaasasündinud südameprobleemid seoses harvaesineva seisundiga, mida nimetatakse perekondlikuks lühikese QT sündroomiks ja millega kaasnevad muutused südame elektrilises aktiivsuses.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ontozry võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on enesevigastamis- või enesetapumõtteid. Mõnedel inimestel, keda ravitakse epilepsiaravimitega, näiteks Ontozryga, on tekkinud enesevigastamis- või enesetapumõtted. Kui teil tekib mis tahes ajal mõni neist mõtetest, pöörduge viivitamata oma arsti poole;
- teil on raske nahareaktsioon, millega võib kaasneda kõrge kehatemperatuur ja muud gripilaadsed sümptomid, lööve näol, teistele kehaosadele leviv lööve, näärmete turse (lümfisõlmede suurenemine) ning maksaensüümide aktiivsuse ja teatud tüüpi valgete vereliblede sisalduse suurenemine (eosinofiilia).

## Lapsed ja noorukid

Ontozryt ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, kuna seda ei ole sellel rühmal uuritud.

## Muud ravimid ja Ontozry

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ontozry võtmine koos teatud teiste ravimitega võib mõjutada teiste ravimite toimet või Ontozry toimet. Ärge alustage ega lõpetage teiste ravimite kasutamist ilma arsti või apteekriga nõu pidamata.

Teatage oma arstile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest, kuna teie annust võib olla vaja kohandada:

- unerohud, näiteks barbituraadid ja bensodiasepiinid;
- muud epilepsiaravimid, nagu klobasaam, fenütoin, fenobarbitaal, lamotrigiin;
- rasestumisvastased ravimid (suukaudsed rasestumisvastased vahendid), sest need võivad koos Ontozryga olla vähem efektiivsed. Selle ravimi võtmise ajaks ja neljaks nädalaks pärast selle ravimi võtmise lõpetamist võib arst määrata raseduse vältimiseks alternatiivseid meetodeid;
- ravimid, mille kohta on teada, et nende muundamisel organismis osalevad teatud ensüümirühmad; näiteks midasolaam (ravim, mida kasutatakse pikaajaliste ägedate (järsku tekkinud) krampihoogude peatamiseks, rahustina ja unehäirete korral), bupropioon (ravim, mida kasutatakse suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks), omeprasool (ravim, mida kasutatakse kõrvetiste või maohaavandi raviks), baritsitiniib (ravim, mida kasutatakse valuliku liigesepõletiku või nahaekseemi raviks), tsefakloor (antibiootikum), empaglifloosin (ravim, mida kasutatakse suhkurtõve korral vere suure glükoosisisalduse raviks), penitsilliin G (antibiootikum), ritobegroon (ravim, mida kasutatakse üliaktiivse põie raviks), sitagliptiin (ravim, mida kasutatakse suhkurtõve korral vere suure glükoosisisalduse reguleerimiseks).

## Ontozry koos alkoholiga

Ärge võtke seda ravimit koos alkoholiga. Ontozry võib tugevdada alkoholi toimet (näiteks väsimust või unisust) ja koos selle ravimiga ei tohi alkohoolseid jooke juua.

## Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse ajal võtke Ontozryt ainult siis, kui olete koos arstiga otsustanud, et see on hädavajalik.

Tsenobamaadi kasutamise ajal ja neli nädalat pärast selle ravimi võtmise lõpetamist peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Tõhusate rasestumisvastaste meetodite kohta küsige nõu oma arstilt.

Ontozry võtmise ajaks peate imetamise lõpetama.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

- Ontozry võtmise ajal võite tunda unisust, pearinglust või väsimust ja teie nägemine võib halveneda.
- Need nähud on tõenäolisemad ravi alguses või pärast annuse suurendamist.
- Ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega kasutage tööriistu ega masinaid, kui teie reaktsioonid on aeglustunud ja kuni teate, kuidas ravim teid mõjutab.

### **Ontozry sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **3. Kuidas Ontozryt võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te võtate Ontozryt koos teiste epilepsiaravimitega.

#### **Soovitatav annus**

Alustate esimese 2 nädala jooksul Ontozry annusega üks 12,5 mg tablett ööpäevas, seejärel võtate järgmise 2 nädala jooksul ühe 25 mg tableti üks kord ööpäevas. Seejärel kohandatakse teie annust järk-järgult iga 2 nädala järel, kuni leiata sobivaima annuse. Arst töötab välja teile sobiva ööpäevase annuse ja võib seda aja jooksul kohandada.

Soovitatav ööpäevane annus on vahemikus 200 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas.

#### **Kasutamisiis**

Võtke soovitatav annus üks kord ööpäevas ligikaudu samal kellaajal. Võite Ontozryt võtta igal ajal päeval või öhtul, koos toiduga või söögiaegade vahelisel ajal.

Neelake tabletid tervelt alla koos klaasitäie veega. Ärge tablette poolitage, sest neid ei saa võrdseteks annusteks jagada.

#### **Kui te võtate Ontozryt rohkem, kui ette nähtud**

Pidage nõu oma arstiga. Võite tunda pearinglust, väsimust ja unisust.

#### **Kui te unustate Ontozryt võtta**

Kui ettenähtud ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, võtke unustatud annus niipea, kui see teile meenub. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Ontozry võtmise**

Ärge vähendage annust ega lõpetage Ontozry võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Teie arst selgitab, kuidas Ontozry võtmine annust järk-järgult vähendades lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmiste raskete kõrvaltoimete tekkimisel **teatage sellest kohe oma arstile.**

**Harvad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- raske nahareaktsioon, millega võivad kaasneda palavik ja muud gripilaadsed sümptomid, lööve näol, teistele kehaosadele leviv lööve, näärmete turse (suurenenud lümfisõlmed). Vereanalüüsid võivad näidata maksaensüümide aktiivsuse ja teatud tüüpi valgete vereliblede sisalduse suurenemist (eosinofiilia).

Selle ravimi kasutamisel võivad teil esineda järgmised muud kõrvaltoimed. Teatage arstile, kui teil on mõni järgmistest.

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- unisus (somniaolentsus), tugev uimasus (sedatsioon) või väga tugev väsimus
- peapööritustunne
- pöörlemistunne (peapööritus ehk vertiigo)
- liigutuste koordineerimise häired, kõndimis- või tasakaaluhäired (ataksia, kõnnakuhäired, koordineerimishäired)
- peavalu

**Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- halvenenud mälu, segasustunne
- erutuvus
- raskused sõnade väljaütlemisel või kõnehäired
- silmade kiire ja kontrollimatu liikumine (nüstagn), ähmane nägemine, topeltnägemine
- iiveldus (süda on paha), oksendamine, kõhukinnisus või kõhulahtisus
- suukuivus
- lööve, sügelus
- silmalauade turse, jäsemete turse
- vereanalüüsides teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid
- enesevigastamise või enesetapumõtted

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ontozryt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Ontozry sisaldab**

- Toimeaine on tsenobamaat.  
Üks Ontozry 12,5 mg tablett sisaldab 12,5 mg tsenobamaati.  
Üks Ontozry 25 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg tsenobamaati.  
Üks 50 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tsenobamaati.  
Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tsenobamaati.  
Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg tsenobamaati.  
Üks 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg tsenobamaati.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat, veevaba kolloidne ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b)

25 mg ja 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid: indigokarmiinsinine alumiiniumlakk (E132), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), makrogool, osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171)

50 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollane raudoksiid (E172), makrogool, osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171)

150 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), makrogool, osaliselt hüdrolüüsitud polü(vinüülalkohol) (E1203), talk (E553b), titaandioksiid (E171)

### **Kuidas Ontozry välja näeb ja pakendi sisu**

Ontozry 12,5 mg on katteta ümmargused valged või valkjad tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '12'.

Ontozry 25 mg on ümmargused pruunid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '25'.

Ontozry 50 mg on ümmargused kollased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '50'.

Ontozry 100 mg on ümmargused pruunid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '100'.

Ontozry 150 mg on ümmargused heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '150'.

Ontozry 200 mg on ovaalsed heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus AV ja teisel küljel '200'.

Ontozry ravialustuspakend sisaldab 14 12,5 mg tabletti ja 14 25 mg õhukese polümeerikattega tabletti.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendis 14, 28 või 84 kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome - Itaalia

### **Tootja**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Saksamaa

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

**Infoleht on viimati uuendatud.**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tsenobamaadi perioodilis(t)e ohutusaruande (-aruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse andmeid, mis on saadud kliinilistest uuringutest ja spontaansetest teadetest, sealhulgas 11 üksikjuhu ohutusaruandest koos tiheda ajalise seose ja kõrvaltoime kadumisega pärast ravimi võtmise lõpetamist, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos tsenobamaadi ja enesetapumõtete vahel on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et tsenobamaadi sisaldavate toodete tooteteavet tuleks vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel läbivaatamist ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Tsenobamaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal leiab inimravimite komitee, et tsenobamaadi sisaldavate ravimpreparaadi (-preparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui tooteteabes tehakse soovitatud muudatused

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.