

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 12,5 mg tablete
Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ontozry 12,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 12,5 mg cenobamata.

Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg cenobamata.

Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg cenobamata.

Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg cenobamata.

Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg cenobamata.

Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg cenobamata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 12,5-miligramska tableta vsebuje 39,7 mg laktoze monohidrata.
Ena 25-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 79,3 mg laktoze monohidrata.
Ena 50-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 158,7 mg laktoze monohidrata.
Ena 100-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 108,7 mg laktoze monohidrata.
Ena 150-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 163 mg laktoze monohidrata.
Ena 200-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 217,4 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Ontozry 12,5 mg tableta

tableta

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg filmsko obložena tableta

filmsko obložena tableta

Ontozry 12,5 mg tableta

Neobložena okrogla bela do belkasta tableta z napisom AV na eni strani in „12“ na drugi strani.

Ontozry 25 mg filmsko obložene tableta

Filmsko obložena okrogla rjava tableta z napisom AV na eni strani in „25“ na drugi strani.

Ontozry 50 mg filmsko obložene tableta

Filmsko obložena okrogla rumena tableta z napisom AV na eni strani in „50“ na drugi strani.

Ontozry 100 mg filmsko obložene tableta

Filmsko obložena okrogla rjava tableta z napisom AV na eni strani in „100“ na drugi strani.

Ontozry 150 mg filmsko obložene tableta

Filmsko obložena okrogla svetlooranžna tableta z napisom AV na eni strani in „150“ na drugi strani.

Ontozry 200 mg filmsko obložene tableta

Filmsko obložena ovalna svetlooranžna tableta z napisom AV na eni strani in „200“ na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ontozry je indicirano za dodatno zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje pri odraslih bolnikih z epilepsijo, ki ni bila ustrezno obvladovana kljub predhodnemu zdravljenju z vsaj 2 zdraviloma proti epilepsiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni začetni odmerek cenobamata je 12,5 mg na dan in se postopoma titrira do priporočenega ciljnega odmerka 200 mg na dan. Glede na klinični odziv se lahko odmerek poveča na največ 400 mg na dan.

Priporočeni režim titracije je naveden v preglednici 1 in ga ni dovoljeno prekoračiti zaradi možnih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8).

Preglednica 1: Priporočen odmerek pri odraslih z epilepsijo z žariščnimi napadi

Faza zdravljenja	Odmerek (na dan, peroralno)	Trajanje
Uvedba zdravljenja	12,5 mg	1. in 2. teden
	25 mg	3. in 4. teden
Titracija	50 mg	5. in 6. teden
	100 mg	7. in 8. teden
	150 mg	9. in 10. teden
Ciljni odmerek	200 mg	11. in 12. teden ter naprej
Optimizacija odmerka	Nekateri bolniki, ki ne dosežejo optimalnega obvladovanja napadov, imajo lahko večjo korist pri odmerkih, večjih od 200 mg (postopno povečanje po 50 mg/dan vsaka dva tedna) do največ 400 mg na dan.	

Izpuščeni odmerki

Če bolniki izpustijo en odmerek, je priporočljivo, da vzamejo en odmerek takoj, ko se spomnijo, razen če je do naslednjega redno načrtovanega odmerka manj kot 12 ur.

Prekinitev zdravljenja

Zaradi zmanjšanja možnosti povratnih napadov se priporoča postopna prekinitev uporabe zdravila (tj. najmanj 2 tedna), razen če je treba z uporabo zdravila zaradi varnosti prenehati takoj.

Starejši (stari 65 let in več)

Klinične študije s cenobamatom niso vključevale zadostnega števila preskušancev, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se odzivajo drugače od mlajših bolnikov. Poročali so, da imajo starejši bolniki, zdravljeni z antiepileptiki, večjo incidenco neželenih učinkov, kot so utrujenost, motnje hoje, padec, ataksija, motnje ravnotežja, omotica in somnolenca. Na splošno je treba odmerek pri starejših bolnikih izbrati previdno, običajno se začne na spodnjem koncu razpona odmerjanja ob upoštevanju večje pogostnosti zmanjšane delovanja jeter ali ledvic in spremljajočih bolezni ter možnosti medsebojnega delovanja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo več zdravil (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 do < 90 ml/min) ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je treba cenobamat uporabljati previdno; razmisliti je treba o zmanjšanju ciljnega odmerka. Največji priporočeni odmerek za bolnike z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic je 300 mg/dan. Cenobamata se ne sme uporabljati pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ali pa pri bolnikih, ki prejemajo hemodializo.

Okvara jeter

Izpostavljenost cenobamatu je bila pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo povečana. Začetnega odmerka ni treba spreminjati, vendar je treba razmisliti o zmanjšanju ciljnega odmerka za do 50 %. Največji priporočeni odmerek za bolnike z blago in zmerno okvaro jeter je 200 mg/dan. Cenobamata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ontozry pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Cenobamat se običajno jemlje enkrat na dan v obliki enkratnega peroralnega odmerka ob katerem koli času. Vendar je najbolje vzeti zdravilo vsak dan ob istem času. Lahko se jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Bolnik naj tableto pogoltne celo s kozarcem vode. Tablet ni mogoče natančno razdeliti, saj nimajo delilne zarez, zato natančnosti odmerka ni mogoče zagotoviti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Družinski sindrom skrajšanega intervala QT (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomorilno razmišljanje

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptiki, vključno s cenobamatom, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj antiepileptikov je prav tako pokazala majhno povečanje tveganja za samomorilno razmišljanje in vedenje. Mehanizem tega tveganja ni znan. Zato je treba bolnike spremljati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in negovalcem bolnikov) je treba svetovati, da naj se ob pojavu znakov samomorilnega razmišljanja ali vedenja posvetujejo z zdravnikom.

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

O reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ki je lahko življenjsko nevarna ali smrtna, so poročali v povezavi s cenobamatom, uvedenim z večjimi odmerki, ki so ga hitro titrirali (tedenska ali hitrejša titracija) (glejte poglavje 4.8). V odprti varnostni študiji s 1.340 bolniki z epilepsijo niso poročali o nobenih primerih DRESS po uvedbi cenobamata v odmerku 12,5 mg/dan in titriranju vsaka dva tedna. Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi DRESS ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Običajno, vendar ne izključno, vključujejo simptomi DRESS povišano telesno temperaturo, izpuščaje, povezane z vpletenostjo drugih organskih sistemov, limfadenopatijo, nenormalnosti pri testiranju delovanja jeter in eozinofilijo. Pomembno je upoštevati, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti, kot sta povišana telesna temperatura ali limfadenopatija, prisotni tudi, če izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na te reakcije, je treba zdravljenje s cenobamatom takoj prekiniti in razmisliti o nadomestnem zdravljenju (kot je ustrezno).

Skrajšanje intervala QT

Pri cenobamatu so opazili od odmerka odvisno skrajšanje intervala QTcF. Skrajšanja intervala QTcF pod 340 ms niso opazili (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih niso ugotovili znakov, da bi kombinacija cenobamata z drugimi antiepileptiki povzročila nadaljnje skrajšanje intervala QT. Zdravniki morajo biti previdni pri predpisovanju cenobamata v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da skrajšajo interval QT.

Družinski sindrom skrajšanega intervala QT je redek genetski sindrom, ki je povezan z večjim tveganjem za nenadno smrt in ventrikularno aritmijo, zlasti fibrilacijo prekata. Cenobamata se ne sme uporabljati pri bolnikih z družinskim sindromom skrajšanega intervala QT (glejte poglavje 4.3).

Vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Cenobamat se obsežno presnovi, predvsem z glukuronidacijo in v manjši meri z oksidacijo.

Cenobamat lahko zmanjša izpostavljenost zdravilom, ki se primarno presnavljajo preko CYP3A4 in 2B6. Cenobamat lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki se primarno presnavljajo preko CYP2C19. Ob začetku ali prekinitvi zdravljenja s cenobamatom ali spremembi odmerka lahko traja 2 tedna, da je dosežena nova raven aktivnosti encima.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Depresorji osrednjega živčnega sistema

Sočasna uporaba cenobamata z drugimi depresorji osrednjega živčnega sistema, vključno z alkoholom, barbiturati in benzodiazepini, lahko poveča tveganje za nevrološke neželene reakcije. Zato bo morda treba na podlagi odziva posameznika odmerki barbituratov in benzodiazepinov, uporabljenih sočasno s cenobamatom, zmanjšati, kot je klinično ustrezno.

Medsebojno delovanje z drugimi antiepileptiki

Fenitoin

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasno jemanje cenobamata 200 mg/dan in fenitoina 300 mg/dan nekoliko zmanjšalo izpostavljenosti cenobamatu (C_{max} za -27% , AUC za -28%) in povečalo izpostavljenost fenitoinu (C_{max} za 67% , AUC za 84%). Prilagoditev odmerka cenobamata ni potrebna. Koncentracije fenitoina je treba med titracijo cenobamata spremljati; glede na individualni odziv bo morda treba odmerki fenitoina zmanjšati.

Fenobarbital

V študiji pri zdravih preskušancih sočasno jemanje cenobamata 200 mg/dan in fenobarbitala 90 mg/dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti cenobamatu, vendar je vodilo do povečane izpostavljenosti fenobarbitalu (C_{max} za 34% in AUC za 37%). Prilagoditev odmerka cenobamata ni potrebna. Koncentracije fenobarbitala je treba med titracijo cenobamata spremljati; glede na individualni odziv bo morda treba odmerki fenobarbitala zmanjšati.

Klobazam

Farmakokinetične analize podatkov zdravih preskušancev in bolnikov kažejo, da klobazam nekoliko poveča izpostavljenost cenobamatu (za 24%). Prilagoditev odmerka cenobamata ni potrebna. Zaradi morebitnega povečanja izpostavljenosti aktivnemu presnovku klobazama (N-desmetilklobazamu), povezanega z indukcijo CYP3A4 (nastajanjem) in zaviranjem CYP2C19 (izločevanjem), bo morda treba odmerki klobazama zmanjšati.

Lamotrigin

Farmakometrične analize podatkov zdravih preskušancev in bolnikov so pokazale, da sočasno dajanje cenobamata z lamotriginom ni vplivalo na izpostavljenost cenobamatu, vendar je povzročilo od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracij lamotrigina (za -21% pri odmerku cenobamata 100 mg/dan, -35% pri 200 mg/dan in -52% pri 400 mg/dan). Na podlagi analiz pri podskupinah bolnikov, ki sočasno jemljejo lamotrigin, bodo pri sočasni uporabi cenobamata za doseganje učinkovitosti morda potrebni večji odmerki cenobamata (200–400 mg/dan). Odmerek cenobamata bo morda treba na podlagi odziva posameznika povečati.

Karbamazepin

V študiji zdravih preskušancev sočasno dajanje cenobamata 200 mg enkrat na dan in karbamazepina 200 mg dvakrat na dan ni pokazalo pomembne spremembe v izpostavljenosti cenobamatu, vendar so se izpostavljenost karbamazepinu nekoliko zmanjšale (C_{max} se je zmanjšal za 23% , AUC pa za 24%). V analizah podskupin bolnikov, ki sočasno jemljejo karbamazepin, niso opazili klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti. Odmerek zato ni treba prilagajati.

Valprojska kislina

V študiji pri zdravih preskušancih sočasno dajanje 150 mg cenobamata enkrat na dan in 1.000 mg valprojske kisline enkrat na dan ni pokazalo pomembnih sprememb v izpostavljenosti vsakemu od zdravil.

Farmakometrične analize podatkov zdravih preskušancev in bolnikov so pokazale, da sočasno dajanje cenobamata z valprojsko kislino ni vplivalo na izpostavljenost cenobamatu in ni povzročilo klinično pomembnega zmanjšanja koncentracije valprojske kisline. Odmerka ni treba prilagajati.

Lakozamid, levetiracetam in okskarbazepin

Farmakokinetične analize podatkov zdravih preskušancev in bolnikov so pokazale, da sočasno dajanje lakozamida, levetiracetama ali okskarbazepina ni vplivalo na izpostavljenost cenobamatu, cenobamat pa ni klinično pomembno vplival na izpostavljenost lakozamidu, levetiracetamu ali okskarbazepinu. Odmerka cenobamata, lakozamida, levetiracetama ali okskarbazepina ni treba prilagajati.

Druga zdravila

Peroralni kontraceptivi

Cenobamat je pri zdravih preskušancih pokazal od odmerka odvisno indukcijo CYP3A4, s katero je zmanjšal izpostavljenosti (AUC) substratu CYP3A4, midazolamu 2 mg za 72 % ob uporabi cenobamata 200 mg/dan. Ker lahko CYP3A4 presnavlja tudi hormonska kontracepcijska sredstva, se lahko njihova učinkovitost ob sočasni uporabi cenobamata zmanjša. Zato morajo ženske v rodni dobi, ki sočasno uporabljajo peroralne kontraceptive, uporabljati dodatne ali alternativne nehormonske ukrepe za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Substrati CYP3A4

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje cenobamata 100 mg oz. 200 mg enkrat na dan povzročilo zmanjšanja izpostavljenosti (AUC) substratu CYP3A4 midazolamu 2 mg za 27 % oz. za 72 %. Pri sočasni uporabi s cenobamatom bo morda treba povečati odmerek zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4.

Substrati CYP2B6

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje cenobamata 200 mg enkrat na dan povzročilo zmanjšanja izpostavljenosti substratu CYP2B6 bupropionu 150 mg (zmanjšanje C_{max} za 23 % in AUC za 39 %). Pri sočasni uporabi s cenobamatom bo morda treba povečati odmerek zdravil, ki jih presnavlja CYP2B6.

Substrati CYP2C19

V študiji pri zdravih preskušancih je sočasno dajanje cenobamata 200 mg enkrat na dan povečalo izpostavljenosti substratu CYP2C19 omeprazolu 20 mg (povečanje C_{max} za 83 % in AUC za 107 %). Pri sočasni uporabi s cenobamatom bo morda treba zmanjšati odmerek zdravil, ki jih presnavlja CYP2C19.

Substrati OAT3

Študije *in vitro* so pokazale, da cenobamat zavira OAT3, prenašalec, ki je pretežno vključen v izločanje določenih zdravil (npr. baricitinib, cefaklor, empagliflozin, penicilin G, ritobegron in sitagliptin). Zato lahko sočasno jemanje cenobamata in zdravil, ki jih prenaša OAT3, povzroči večjo izpostavljenost tem zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcija pri moških in ženskah

Uporaba cenobamata pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi, ki sočasno uporabljajo peroralno kontracepcijo, morajo med zdravljenjem s cenobamatom in še 4 tedne po prenehanju zdravljenja uporabljati dodatna ali alternativna nehormonska sredstva za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Tveganje, povezano z epilepsijo in antiepileptiki na splošno

Dokazano je bilo, da je pri otrocih zdravljenih žensk z epilepsijo prevalenca deformacij dvakrat do trikrat večja od stopnje pri splošni populaciji, ki je približno 3 %. Pri zdravljeni populaciji so opazili povečanje malformacij ob politerapiji; vendar pa ni bilo pojasnjeno, v kolikšni meri k temu prispeva zdravljenje in/ali osnovna bolezen. Prekinitev antiepileptičnega zdravljenja lahko povzroči poslabšanje bolezni, ki je lahko škodljivo za mater in zarodek.

Tveganje, povezano s cenobamatom

Ustrezni podatki o uporabi zdravila Ontozry pri nosečnicah niso na voljo.

Študije na živalih so pokazale, da cenobamat prehaja skozi posteljico pri podganah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri ravneh pod klinično izpostavljenostjo (glejte poglavje 5.3). Zdravila Ontozry se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s cenobamatom. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cenobamatom in še 4 tedne po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.5).

Dojenje

Ni znano, ali se cenobamat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri človeku.

Študije na podganah so pokazale izločanje cenobamata v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Kot previdnostni ukrep je treba med zdravljenjem z zdravilom Ontozry dojenje prekiniti.

Plodnost

Učinki cenobamata na plodnost pri ljudeh niso znani. Podatki iz študij na živalih niso zadostni, saj je bila raven izpostavljenosti pod kliničnimi ravnmi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ontozry ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cenobamat lahko povzroči somnolenco, omotico, utrujenost, poslabšan vid in druge simptome, povezane z osrednjim živčnim sistemom, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom se svetuje, da naj ne vozijo vozil, upravljajo zapletenih strojev ali opravljajo drugih potencialno nevarnih dejavnosti, dokler ni znano, ali cenobamat vpliva na njihovo zmožnost izvajanja teh nalog (glejte poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili somnolenca, omotica, utrujenost in glavobol.

Stopnja ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih je bila 5 %, 6 % oz. 19 % pri bolnikih, ki so bili randomizirani za prejemanje cenobamata v odmerku 100 mg/dan, 200 mg/dan oz. 400 mg/dan, v primerjavi s 3 % pri bolnikih, ki so bili randomizirani za prejemanje placeba. Odmerek 400 mg je bil bolj povezan z neželenimi učinki, še posebej pri sočasnem jemanju klobazama.

Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prekinitev zdravljenja, so bili v padajočem vrstnem redu pogostnosti: ataksija (1,6 % v primerjavi z 0,5 % za placebo), omotica (1,6 % v primerjavi z 0,5 % za placebo), somnolenca (1,4 % v primerjavi z 0,5 % za placebo), nistagmus (0,7 % v primerjavi z 0 % za placebo), vrtoglavica (0,7 % v primerjavi z 0 % za placebo) in diplopija (0,5 % v primerjavi z 0 % za placebo). Ti neželeni učinki so odvisni od odmerka; shemi titriranja je treba strogo slediti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so navedeni v preglednici 2 glede na organski sistem (SOC) in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost*
Psihiatrične motnje	Pogosti	stanje zmedenosti, razdražljivost
	Občasni	<u>samomorilne misli</u>
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	somnolenca*, nepravilnosti koordinacije in hoje*, glavobol
	Pogosti	dizartrija, nistagmus, afazija, motnje spomina
Očesne bolezni	Pogosti	diplopija, zamegljen vid
Bolezni prebavil	Pogosti	zaprtje, driska, navzea, bruhanje, suha usta
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj*
	Redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Preiskave	Pogosti	povečana raven jetrnih encimov*

*Skupni izrazi: **somnolenca**: somnolenca, utrujenost, sedacija in hipersomnija; **nepravilnosti koordinacije in hoje**: omotica, vrtoglavica, motnje ravnotežja, ataksija, motnje hoje in nenormalna koordinacija; **preobčutljivost**: preobčutljivost, preobčutljivost na zdravilo, edem veke; **izpuščaj**: izpuščaj, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makularni izpuščaj, makulo-papularni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, papularni izpuščaj, pruritični izpuščaj; **povečana raven jetrnih encimov**: Povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze, povečana vrednost jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, povečanje transaminaz.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

V študijah z velikimi začetnimi odmerki (50 mg ali 100 mg enkrat na dan) in tedensko ali hitrejšo titracijo, so v 2 do 4 tednih od začetka zdravljenja s cenobamatom poročali o treh primerih DRESS. V odprti študiji varnosti s 1.340 bolniki z epilepsijo niso poročali o nobenih primerih DRESS po uvedbi cenobamata v odmerku 12,5 mg/dan in titriranju vsaka dva tedna.

Pri predpisovanju je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi DRESS ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Običajno, vendar ne izključno, simptomi DRESS vključujejo povišano telesno temperaturo, izpuščaje, povezane z vpletenostjo drugih organskih sistemov, limfadenopatijo, nenormalnosti pri testiranju delovanja jeter in eozinofilijo. Pomembno je upoštevati, da so lahko zgodnji znaki preobčutljivosti, kot sta povišana telesna temperatura ali limfadenopatija, prisotni tudi, če izpuščaj ni opazen. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki nakazujejo na te reakcije, je treba zdravljenje s cenobamatom takoj prekiniti in razmisliti o nadomestnem zdravljenju (kot je ustrezno). Zdravilo Ontozry je treba vedno uvesti z odmerkom 12,5 mg enkrat na dan in ga titrirati največ enkrat na dva tedna (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Preobčutljivost

Preobčutljivost se je pojavila pri štirih bolnikih (0,9 %), zdravljenih s cenobamatom, in enem bolniku (0,5 %), ki je prejemal placebo. Dva bolnika v skupini, zdravljeni s cenobamatom, sta doživela preobčutljivostno reakcijo na zdravilo. En bolnik, zdravljen s cenobamatom, je doživel preobčutljivost, pri enem pa se je pojavil edem veke. Pri bolniku s placebom se je pojavila preobčutljivost. Vsi dogodki so bili razvrščeni kot blagi ali zmerni.

Starejši

Podatki o varnosti iz združenih naborov podatkov dvojno slepih študij vseh faz (2./3.) skupaj s farmakokinetičnimi podatki iz študije 1. faze niso pokazali dodatnih varnostnih tveganj pri starejših preskušancih, starih ≥ 65 let ob vključitvi v študijo. Dodatna starostna podskupina preskušancev, ki so bili v času sodelovanja v študiji stari ≥ 65 let, je pri teh 87 preskušancih v primerjavi z 51 preskušanci, ki so bili ob vključitvi v študijo stari ≥ 65 let (glejte poglavje 4.2), pokazala podobne rezultate glede neželenih učinkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakuje se, da so simptomi prevelikega odmerjanja skladni z znanimi neželenimi učinki zdravila Ontozry in vključujejo somnolenco, utrujenost in omotico. Proti učinkom cenobamata ni na voljo specifičnega antidota. Indicirana je splošna podpora oskrba bolnika, vključno z opazovanjem življenjskih znakov in kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX25.

Mehanizem delovanja

Cenobamat je majhna molekula z dvojnimi mehanizmom delovanja. Je pozitiven alosterični modulator podtipov ionskega kanalčka γ -aminomaslene kisline ($GABA_A$), ki se ne veže na mesto vezave benzodiazepina. Pokazalo se je tudi, da cenobamat zmanjšuje pojav ponavljajočih se nevronskega sproženja, tako da spodbuja inaktivacijo natrijevih kanalčkov in z zaviranjem stalne komponente natrijevega toka. Natančen mehanizem delovanja, s katerim cenobamat terapevtsko učinkuje pri bolnikih z žariščnimi napadi, ni znan.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V s placebom nadzorovani študiji QT pri zdravih prostovoljcih so pri cenobamatu opazili odmerka odvisno skrajšanje intervala QTcF. Povprečje $\Delta\Delta QTcF$ je $-10,8$ [IZ: $-13,4$; $-8,2$] ms za 200 mg enkrat na dan in $-18,4$ [IZ: $-21,5$; $-15,2$] ms za 500 mg enkrat na dan (1,25-kratnik največjega priporočenega odmerka). Skrajšanja intervala QTc pod 340 ms niso opazili (glejte poglavje 4.4).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost cenobamata kot dodatnega zdravljenja pri žariščnih napadih so proučevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri odraslih bolnikih z epilepsijo z žariščnimi napadi, ki niso bili ustrezno nadzorovani kljub preteklemu zdravljenju z antiepileptiki. Bolniki so sočasno prejeli eno do tri antiepileptična zdravila, ki so ostala stabilna v času dvojno slepega zdravljenja v študiji. Razpon dnevnega odmerka cenobamata je bil od 100 do 400 mg/dan.

Študija je imela 8-tedensko prospektivno izhodiščno obdobje, v katerem so morali bolniki imeti vsaj 3 ali 4 parcialne napade na 28 dni in biti brez obdobja brez epileptičnih napadov, ki bi trajalo dlje kot 3 do 4 tedne, ki mu je sledilo 18-tedensko obdobje zdravljenja, vključno z 12 tedni s stalnim odmerkom. Najpogosteje uporabljena antiepileptična zdravila v času vključitve v študijo so bila levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin in lakozamid. Vsi preskušanci, vključeni v študijo, so imeli še naprej napade, kljub temu, da se jih je večina v preteklosti zdravila z 2 ali več antiepileptiki. V času vključitve v študijo je več kot 80 % bolnikov uporabljalo dva ali več sočasnih antiepileptikov. Izidi učinkovitosti so povzeti v preglednici 3.

V študiji so primerjali odmerke cenobamata 100 mg/dan, 200 mg/dan oz. 400 mg/dan s placebom, kot dodatek standardni oskrbi. Preskušanci so nadaljevali stabilno zdravljenje z enim do tremi osnovnimi antiepileptiki. Bolniki so začeli jemati dnevni odmerek 50 mg, ki so ga nato vsak teden povečevali za 50 mg/dan, dokler niso dosegli odmerka 200 mg/dan, nato pa so ga pri randomiziranih preskušancih vsak teden povečevali za 100 mg/dan do odmerka 400 mg/dan.

Preglednica 3 prikazuje delež bolnikov, pri katerih se je pojavilo 50-odstotno ali večje zmanjšanje pogostnosti napadov glede na izhodišče.

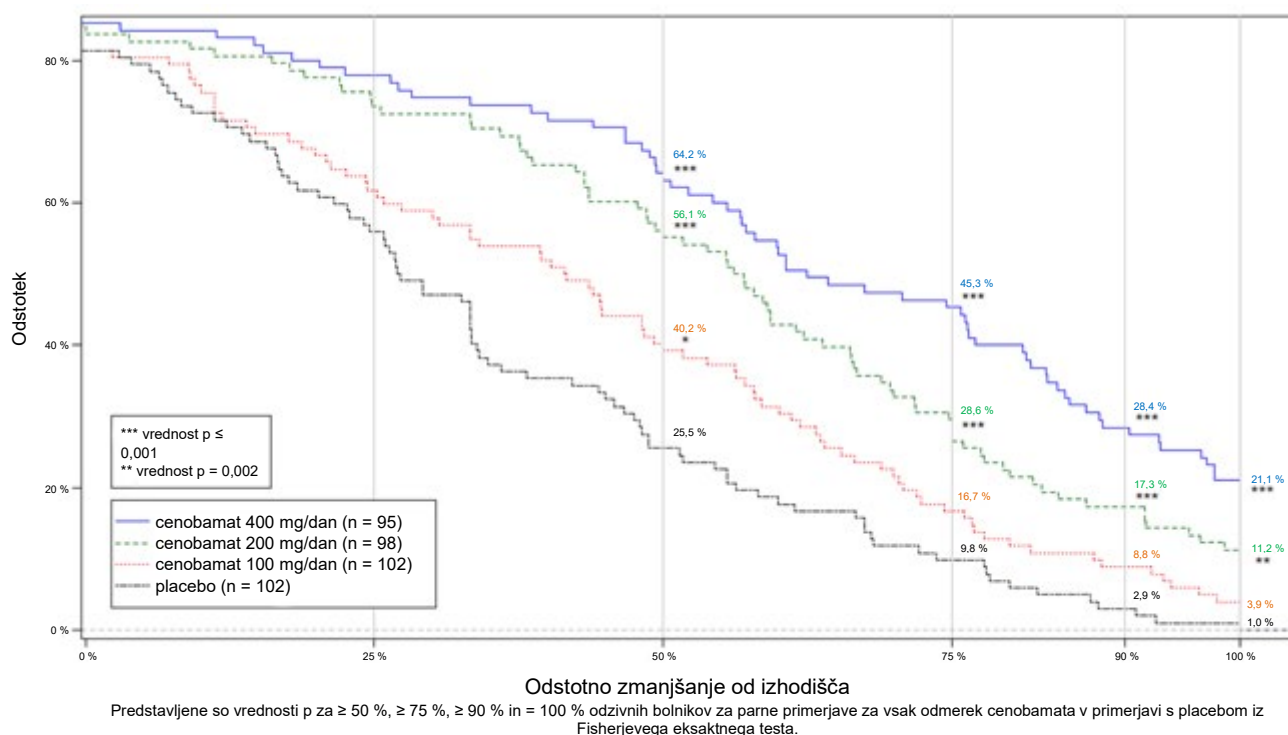
Preglednica 3: Delež bolnikov z odzivom 50 % ali več v študiji C017

Študija	Standardna oskrba in placebo	Standardna oskrba in cenobamat		
		100 mg/dan	200 mg/dan	400 mg/dan
Študija C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
Stopnja odzivnih bolnikov z odzivom 50 % ¹	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Razlika med cenobamatom in placebom		14,7 % (p = 0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

¹V 12 tednih dvojno slepega zdravljenja s stalnim odmerkom.

Slika 1 prikazuje odstotek bolnikov po kategoriji odziva na napade med vzdrževalno fazo z vse strožjimi merili za odziv.

Slika 1: Kumulativna porazdelitev odstotnega zmanjšanja napadov glede na izhodišče po skupini zdravljenja v 12-tedenskem obdobju s stalnim odmerkom v študiji



V študiji so bili v 12-tedenski fazi s stalnim odmerkom brez napadov (100-% zmanjšanje napadov) 4 od 102 (3,9 %) bolnikov v skupini s cenobamatom 100 mg/dan, 11 od 98 (11,2 %) bolnikov v skupini s cenobamatom 200 mg/dan, 20 od 95 (21,1 %) bolnikov v skupini s cenobamatom 400 mg/dan in 1 od 102 (1 %) bolnikov v skupini s placebom. Podobne odzive so opazili pri vseh podskupinah, ki so bile večje ali manjše od mediane pogostnosti napadov in večje ali manjše od medianega trajanja bolezn.

Dolgotrajna odprta študija

Večina preskušancev se je odločila za sodelovanje v odprtem podaljšanju študije 1 (98,9 %). Skupno 80 % preskušancev je ostalo vključenih v študiji vsaj 12 mesecev, 58 % pa vsaj 60 mesecev. Zbrani so bili dodatni podatki o pogostnosti napadov, ki so bili skladni z rezultati dvojno slepega dela študije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ontozry za eno ali več podskupin pediatrične populacije z epilepsijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cenobamat se po peroralnem dajanju dobro absorbira (vsaj 88 % na podlagi rekuperacije iz urina), pri čemer je razpon medianega T_{max} od 1 do 4 ur po enkratnem ali večkratnem odmerjanju na tešče v razponu od 10 do 400 mg.

Sočasno jemanje skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob (800–1000 kcal s 50 % maščobe) ni bistveno vplivalo na hitrost in obseg absorpcije cenobamata.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) cenobamata po peroralnem dajanju je približno 40–50 l. Vezava cenobamata na beljakovine v plazmi je 60 % in ni odvisna od koncentracije *in vitro*. Cenobamat se primarno veže s človeškimi albuminskimi beljakovinami.

Biotransformacija

Cenobamat se obsežno presnavlja. Primarna presnovna pot je glukuronidacija preko UGT2B7 in v manjši meri preko UGT2B4. Manjše presnovne poti cenobamata vključujejo oksidacijo preko CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 in v manjši meri preko CYP2C19 in CYP3A4/5.

Izločanje

Cenobamat in njegovi presnovki se izločajo predvsem z urinom. Izločanje z blatom predstavlja samo 5,2 % odmerka. Več kot 50 % odmerka se je izločilo v 72 urah. Navidezni končni razpolovni čas cenobamata v plazmi je bil od 50 do 60 ur v terapevtskem razponu od 100 mg/dan do 400 mg/dan. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 14 dneh.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} cenobamata se je povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerkov po enkratnih peroralnih odmerkih od 5 do 750 mg in več peroralnih odmerkih od 50 do 500 mg/dan. Izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti C_{max} in AUC) so se povečevale sorazmerno s povečevanjem odmerkov v terapevtskem razponu (100 do 400 mg), vendar je lahko očistek za odmerke, manjše od 100 mg/dan, hitrejši.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri osebah z blago (CL_{cr} od 60 do < 90 ml/min) in zmerno okvaro ledvic (CL_{cr} od 30 do < 60 ml/min) je bila po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg cenobamata AUC cenobamata v plazmi 1,4-krat do 1,5-krat večja kot pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s hudo okvaro ledvic (CL_{cr} < 30 ml/min) se AUC cenobamata po enkratnem peroralnem odmerku cenobamata 100 mg ni pomembno razlikovala v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami (glejte poglavje 4.2). Učinka hemodialize na farmakokinetiko cenobamata niso proučevali.

Okvara jeter

Vrednost AUC cenobamata v plazmi je bila pri osebah z blago oz. zmerno okvaro jeter po enkratnem peroralnem odmerku 200 mg cenobamata v primerjavi s kontrolno skupino zdravih oseb 1,9-krat oz. 2,3-krat večja (glejte poglavje 4.2). Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko cenobamata niso proučevali.

Spol

Farmakokinetika cenobamata se med bolniki in bolnicami ne razlikuje.

Etnična pripadnost

Klinično pomembnega učinka etnične pripadnosti na farmakokinetiko cenobamata v populacijski FK analizi združenih podatkov iz kliničnih študij preskušancev, kategoriziranih kot azijski, črnci, belci, latinoameričani ali drugi niso opazili.

Telesna masa

V razponu telesne mase od 54 kg do 112 kg je ocenjeno zmanjšanje izpostavljenosti za 45 %. Ta variabilnost ni klinično pomembna za določanje odmerka cenobamata. Pri bolnikih, pri katerih se je telesna masa spremenila za ≥ 30 % ali več od začetne, bo morda treba razmisliti o prilagoditvi odmerka cenobamata.

Starejši (65 let in več)

Na podlagi podatkov preskušancev, starih med 18 in 77 let, niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki cenobamata zaradi starosti.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ontozry pri bolnikih, mlajših od 18 let, niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar pa je bila dosežena največja sistemska izpostavljenost v študiji kancerogenosti na podganah manjša od tiste pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD - Maximum Recommended Human Dose), ki znaša 400 mg/dan.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Največji odmerki v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so bili omejeni zaradi čezmernih učinkov na osrednji živčni sistem, ki jih povzročata cenobamat (vključno s hipoaktivnostjo, nekoordinirano hojo, hipotermijo in tremorjem). Sistemske izpostavljenosti pri ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Levels) so bile podobne ali manjše od izpostavljenosti, dosežene pri ljudeh pri MRHD.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri peroralnem dajanju enkrat na dan so pokazale neželene učinke na razvoj zarodka/plodu in razvoj po rojstvu. V namenski študiji na podganah neželeni učinki na plodnost niso bili opaženi. Vendar pa so bile sistemske izpostavljenosti pri ustreznih NOAEL v študijah plodnosti, razvoja zarodka/plodu in razvoja pred in po rojstvu pod ravnjo izpostavljenosti pri človeku pri MRHD.

Dajanje cenobamata ni imelo nikakršnih teratogenih učinkov pri peroralnem dajanju dvakrat dnevno samicam podgan in enkrat dnevno samicam kuncev v obdobju organogeneze. Vendar pa je dajanje cenobamata brejim samicam kuncev povzročilo večjo umrljivost zarodkov in plodov pri odmerkih, toksičnih za samico kunca. Sistemske izpostavljenosti pri ravni brez opaženih učinkov (NOEL - No Observed Effect Levels) so bile manjše od izpostavljenosti, dosežene pri ljudeh pri MRHD.

Dajanje cenobamata podganjim samicam med brejostjo in laktacijo je pri vseh odmerkih povzročilo neuro-vedenjski vpliv pri potomcih (povečan odziv na slušni dražljaj) in zmanjšanje pridobivanja telesne mase pred odvajanjem ter neželene učinke na sposobnost razmnoževanja samic (zmanjšanje števila rumenih telesc, implantacij in živih plodov) pri potomcih.

Prehajanje cenobamata v placento in mleko je bilo potrjeno s prisotnostjo cenobamata v amniotski tekočini in krvi plodu brejih podgan in v mleku doječih podgan.

Ocena tveganja za okolje je pokazala, da je cenobamat zelo obstojen v vodnih sistemih (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete in filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
natrijev karboksimetilškrob

Filmska obloga

25 mg in 100 mg filmsko obložene tablete

barvilo indigo karmin (E132)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol
delno hidroliziran poli(vinil alkohol) (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

50 mg filmsko obložene tablete

rumeni železov oksid (E172)
makrogol
delno hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

150 mg in 200 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol
delno hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijevi pretisni omoti

Pakiranje za uvedbo zdravljenja z zdravilom Ontozry 12,5 mg tablete in 25 mg filmsko obložene tablete

pakiranje s 14 tabletami po 12,5 mg in 14 filmsko obloženimi tabletami po 25 mg

Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete

50 mg – pakiranja po 14, 28 ali 84

Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete

100 mg – pakiranja po 14, 28 ali 84

Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete

150 mg – pakiranja po 14, 28 ali 84

Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete
200 mg – pakiranja po 14, 28 ali 84

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Cenobamat je zelo obstojen v vodnih sistemih. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26/03/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – PAKIRANJE ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA****1. IME ZDRAVILA**

Ontozry 12,5 mg tablete
Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 12,5-miligramska tableta vsebuje 12,5 mg cenobamata.
Ena 25-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje za uvedbo zdravljenja
Eno pakiranje z 28 tabletami za 4-tedenski režim zdravljenja vsebuje:
14 tablet z 12,5 mg
14 filmsko obloženih tablet s 25 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/001 14 tablet po 12,5 mg in 14 filmsko obloženih tablet po 25 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ontozry 12,5 mg; Ontozry 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, VKLJUČENA V PAKIRANJE ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 12,5 mg tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 12,5 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
1. in 2. teden

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/001 14 tablet po 12,5 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ontozry 12,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – PAKIRANJE ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 12,5 mg tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, VKLJUČENA V PAKIRANJE ZA UVEDBO ZDRAVLJENJA

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
3. in 4. teden

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/001 14 filmsko obloženih tablet po 25 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ontozry 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/002	14 filmsko obloženih tablet po 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 filmsko obloženih tablet po 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 filmsko obloženih tablet po 50 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ontozry 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/005	14 filmsko obloženih tablet po 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 filmsko obloženih tablet po 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 filmsko obloženih tablet po 100 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ontozry 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/008	14 filmsko obloženih tablet po 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 filmsko obloženih tablet po 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 filmsko obloženih tablet po 150 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ontozry 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg cenobamata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1530/011	14 filmsko obloženih tablet po 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 filmsko obloženih tablet po 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 filmsko obloženih tablet po 200 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ontozry 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ontozry 12,5 mg tablete
Ontozry 25 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 50 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 100 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 150 mg filmsko obložene tablete
Ontozry 200 mg filmsko obložene tablete
cenobamat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ontozry in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ontozry
3. Kako jemati zdravilo Ontozry
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ontozry
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ontozry in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ontozry vsebuje učinkovino cenobamat. Sodi v skupino zdravil, imenovanih antiepileptiki. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, stanja, v katerem ima oseba epileptične napade ali krče zaradi nenormalne dejavnosti v možganih.

Zdravilo Ontozry se uporablja v kombinaciji z drugimi antiepileptiki pri odraslih bolnikih z epilepsijo, ki kljub anamnezi zdravljenja z najmanj 2 antiepileptiki ni bila zadostno nadzorovana, za zdravljenje epilepsije z žariščnimi napadi s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Žariščni napadi so tisti, ki jih povzroča nenormalna dejavnost možganov, ki se prične v delu možganov na eni strani, sekundarna generalizacija pa pomeni, da se nenormalna dejavnost širi na obe strani možganov. Zdravilo se lahko uporablja samo pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ontozry

Ne jemljite zdravila Ontozry

- če ste **alergični** na cenobamat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- imate prirojeno težavo s srcem s spremembami v električni dejavnosti srca, ki je povezana z redkim stanjem, imenovanim družinski sindrom skrajšanega intervala QT.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ontozry ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru. Nekaj ljudem, ki so se zdravili z antiepileptiki, kot je zdravilo Ontozry, so se pojavile misli o samopoškodovanju ali samomoru. Če kadar koli razmišljate na tak način, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- imate hudo kožno reakcijo, ki lahko vključuje povišano telesno temperaturo in druge gripi podobne simptome, izpuščaj na obrazu, izpuščaj, ki se širi na druge dele telesa, otekle bezgavke (povečane limfne žleze); in krvne preiskave, ki kažejo na povečane ravni jetrnih encimov in povečanje ravni vrste belih krvničk (eozinofilijo).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Ontozry pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, saj ga v tej skupini niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Ontozry

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila Ontozry skupaj z nekaterimi drugimi zdravili lahko vpliva na delovanje drugih zdravil ali na delovanje zdravila Ontozry. Ne začnite in nehajte jemati drugih zdravil, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo morda treba odmerek prilagoditi:

- zdravila, ki se uporabljajo za pomoč pri spanju, kot so barbiturati in benzodiazepini.
- druga zdravila za zdravljenje epilepsije, kot so klobazam, fenitoin in fenobarbital, lamotrigin.
- zdravila za preprečevanje nosečnosti (peroralni kontraceptivi), saj so lahko ta v kombinaciji z zdravilom Ontozry manj učinkovita. Zdravnik vam bo v času jemanja tega zdravila in za do 4 tedne po prenehanju jemanja tega zdravila morda predpisal druga sredstva za preprečevanje nosečnosti.
- zdravila, za katera je znano, da se v telesu pretvarjajo s specifičnimi skupinami encimov, kot so midazolam (zdravilo, ki se uporablja za zaustavitev dolgotrajnih, akutnih (nenadnih) konvulzivnih napadov, za sedacijo in težave s spanjem), bupropion (zdravilo, ki se uporablja kot pomoč pri prenehanju kajenja), omeprazol (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje zgage ali želodčnih razjed), baricitinib (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolečega vnetja sklepov ali kožnega ekcema), cefaklor (antibiotik), empagliflozin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visoke ravni glukoze v krvi pri sladkorni bolezni), penicilin G (antibiotik), ritobegron (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja), sitagliptin (zdravilo, ki se uporablja za nadzorovanje visoke ravni glukoze v krvi pri sladkorni bolezni).

Zdravilo Ontozry skupaj z alkoholom

Zdravila ne jemljite skupaj z alkoholom. Zdravilo Ontozry lahko okrepi učinke alkohola, kot sta občutek utrujenosti in zaspanost, zato med uporabo tega zdravila ne smete uživati alkohola.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Ontozry jemljite med nosečnostjo samo, če se vi in vaš zdravnik odločite, da je to nujno potrebno. Med uporabo cenobamata in še 4 tedne po prenehanju jemanja tega zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Posvetujte se z zdravnikom glede učinkovitih kontracepcijskih ukrepov.

Med jemanjem zdravila Ontozry morate prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

- Med jemanjem zdravila Ontozry ste lahko zaspani, omotični ali utrujeni, poslabša se lahko tudi vaš vid.
- Ti učinki so bolj verjetni na začetku zdravljenja ali po povečanju vašega odmerka.
- Če je vaše odzivanje upočasnjeno in dokler ne veste, kako zdravilo vpliva na vas, ne vozite, ne kolesarite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Ontozry vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Ontozry

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Ontozry boste jemali skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije.

Priporočeni odmerki

Prva 2 tedna boste jemali zdravilo Ontozry v dnevni odmerku, in sicer eno 12,5-miligramsko tableto, nato pa naslednja 2 tedna po eno 25-miligramsko tableto enkrat na dan. Odmerek se bo postopoma prilagajal vsaka 2 tedna, dokler ne dosežete odmerka, ki najbolje deluje. Vaš zdravnik bo določil pravilen dnevni odmerek, ki ga bo morda moral sčasoma prilagoditi.

Priporočeni dnevni odmerek je med 200 mg in 400 mg na dan.

Način uporabe

Priporočeni odmerek vzemite enkrat na dan ob približno istem času. Zdravilo Ontozry lahko jemljete ob kateri koli uri dneva ali zvečer, s hrano ali med obroki.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode. Tablet ne delite na pol, saj niso primerne za deljenje na dve enaki polovici.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ontozry, kot bi smeli

Obvestite zdravnika. Morda boste omotični, utrujeni in zaspani.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ontozry

Pozabljeni odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, če je od trenutka, ko bi ga morali vzeti, minilo manj kot 12 ur. Če je minilo več kot 12 ur, preskočite odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ontozry

Ne zmanjšajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila Ontozry, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Zdravnik vam bo pojasnil, kako prenehati jemati zdravilo Ontozry tako, da postopoma zmanjšujete odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- huda kožna reakcija, ki lahko vključuje povišano telesno temperaturo in druge gripi podobne simptome, izpuščaj na obrazu, izpuščaj, ki se širi na druge dele telesa, in otekle bezgavke (povečane limfne žleze); Krvne preiskave lahko pokažejo povečane vrednosti jetrnih encimov in povečanje ravni vrste belih krvničk (eozinofilija).

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo tudi naslednji neželeni učinki. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi kar koli od naslednjega:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek zaspanosti (somnia), sedacije ali izčrpanosti (utrujenost);
- občutek omotice;
- vrtoglavica (vertigo);
- težave s koordinacijo gibov, težave s hojo ali ohranjanjem ravnotežja (ataksija, motnje hoje in nenormalna koordinacija);
- glavobol.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- slabše pomnjenje, zmedenost;
- razdražljivost;
- težave pri izgovorjavi ali govorjenju;
- hitri in nenadzorovani premiki oči (nistagmus), zamegljen vid, dvojni vid;
- slabost (občutek siljenja na bruhanje), bruhanje, zaprtje ali driska;
- suha usta;
- izpuščaj, srbenje;
- otekle veke, otekle okončine;
- krvne preiskave, ki kažejo na povišane vrednosti določenih jetrnih encimov.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije;
- misli o samopoškodovanju ali samomoru.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ontozry

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ontozry

- Učinkovina je cenobamat.
Ena 12,5-miligramska tableta zdravila Ontozry vsebuje 12,5 mg cenobamata.
Ena 25-miligramska filmsko obložena tableta zdravila Ontozry vsebuje 25 mg cenobamata.
Ena 50-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg cenobamata.
Ena 100-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg cenobamata.
Ena 150-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg cenobamata.
Ena 200-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg cenobamata.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza (E460), laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)

25 mg in 100 mg filmsko obložene tablete: barvilo indigo karmin (E132), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), makrogol, delno hidroliziran poli(vinil alkohol) (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171)

50 mg filmsko obložene tablete: rumeni železov oksid (E172), makrogol, delno hidroliziran poli(vinil alkohol) (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171)

150 mg in 200 mg filmsko obložene tablete: rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), makrogol, delno hidroliziran poli(vinil alkohol) (E1203), smukec (E553b), titanov dioksid (E171)

Izgled zdravila Ontozry in vsebina pakiranja

Zdravilo Ontozry 12,5 mg so neobložene okrogle bele do belkaste tablete z napisom AV na eni strani in „12“ na drugi strani.

Zdravilo Ontozry 25 mg so okrogle rjave filmsko obložene tablete z napisom AV na eni strani in „25“ na drugi strani.

Zdravilo Ontozry 50 mg so okrogle rumene filmsko obložene tablete z napisom AV na eni strani in „50“ na drugi strani.

Zdravilo Ontozry 100 mg so okrogle rjave filmsko obložene tablete z napisom AV na eni strani in „100“ na drugi strani.

Zdravilo Ontozry 150 mg so okrogle svetlooranžne filmsko obložene tablete z napisom AV na eni strani in „150“ na drugi strani.

Zdravilo Ontozry 200 mg so ovalne svetlooranžne filmsko obložene tablete z napisom AV na eni strani in „200“ na drugi strani.

Pakiranje za uvedbo zdravljenja z zdravilom Ontozry vsebuje 14 tablet po 12,5 mg in 14 filmsko obloženih tablet po 25 mg.

Zdravilo Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pakiranjih po 14, 28 ali 84.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rim – Italija

Proizvajalec

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Nemčija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV**Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo pogojev dovoljenj (a) za promet**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za cenobamat so znanstveni zaključki PRAC naslednji:

Glede na razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj in spontanih poročil, vključno z 11 varnostnimi poročili posameznih primerov s tesno časovno povezavo in izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju dajanja zdravila, PRAC meni, da je vzročna povezava med cenobamatom in »samomorilnimi mislimi« vsaj razumna možnost. PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo cenobamat, ustrezno posodobiti.

Po pregledu priporočila PRAC, se Odbor CHMP strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC in razlogi za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj(a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za cenobamat odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebujejo cenobamat, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu. Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.