

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 12,5 mg tabletki
Ontozry 25 mg tabletki powlekane
Ontozry 50 mg tabletki powlekane
Ontozry 100 mg tabletki powlekane
Ontozry 150 mg tabletki powlekane
Ontozry 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ontozry 12,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 12,5 mg cenobamatu.

Ontozry 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg cenobamatu.

Ontozry 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg cenobamatu.

Ontozry 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg cenobamatu.

Ontozry 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg cenobamatu.

Ontozry 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg cenobamatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka 12,5 mg zawiera 39,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 25 mg zawiera 79,3 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 50 mg zawiera 158,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 100 mg zawiera 108,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 150 mg zawiera 163 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana 200 mg zawiera 217,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ontozry 12,5 mg tabletki

Tabletka

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana

Ontozry 12,5 mg tabletki

Niepowlekana okrągła biała lub biaława tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „12” po drugiej stronie.

Ontozry 25 mg tabletki powlekane

Powlekana okrągła brązowa tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „25” po drugiej stronie.

Ontozry 50 mg tabletki powlekane

Powlekana okrągła żółta tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „50” po drugiej stronie.

Ontozry 100 mg tabletki powlekane

Powlekana okrągła brązowa tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „100” po drugiej stronie.

Ontozry 150 mg tabletki powlekane

Powlekana okrągła jasnopomarańczowa tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „150” po drugiej stronie.

Ontozry 200 mg tabletki powlekane

Powlekana owalna jasnopomarańczowa tabletka z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „200” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ontozry jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych ulegających albo nieulegających wtórnemu uogólnieniu u pacjentów dorosłych z padaczką, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w przeszłości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa cenobamatu wynosi 12,5 mg na dobę, zwiększana stopniowo do zalecanej dawki docelowej wynoszącej 200 mg na dobę. Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 400 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

W tabeli 1 przedstawiono zalecany schemat dostosowywania dawki, którego nie należy przyspieszać ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u osób dorosłych z napadami ogniskowymi w przebiegu padaczki

Faza leczenia	Dawka (na dobę, doustnie)	Czas trwania
Rozpoczęcie leczenia	12,5 mg	Tygodnie 1. oraz 2.
	25 mg	Tygodnie 3. oraz 4.
Dostosowywanie dawki	50 mg	Tygodnie 5. i 6.
	100 mg	Tygodnie 7. i 8.
	150 mg	Tygodnie 9. i 10.
Dawka docelowa	200 mg	Tygodnie 11. i 12. oraz kolejne
Optymalizacja dawki	Niektórzy pacjenci, którzy nie osiągną optymalnej kontroli napadów, mogą odnosić korzyści ze stosowania dawek powyżej 200 mg (zwiększanych o 50 mg/dobę co dwa tygodnie), wynoszących maksymalnie 400 mg na dobę.	

Pominięcie dawek

W razie pominięcia przez pacjenta jednej dawki zaleca się jak najszybsze przyjęcie pojedynczej dawki, chyba że do ustalonego czasu przyjęcia kolejnej dawki zostało mniej niż 12 godzin.

Przerwanie leczenia

Zaleca się stopniowe przerywanie leczenia, w celu zminimalizowania możliwości nawrotu napadów (tj. przez co najmniej dwa tygodnie), chyba że ze względów bezpieczeństwa wymagane jest nagłe odstawienie produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem cenobamatu nie wzięła udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby można było ustalić, czy odpowiadają oni na leczenie inaczej niż młodsi pacjenci. Istnieją doniesienia, że u osób w podeszłym wieku przyjmujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze częściej występują działania niepożądane, takie jak zmęczenie, zaburzenia chodu, upadki, ataksja, zaburzenia równowagi, nieukładowe zawroty głowy i senność. Co do zasady, należy zachować ostrożność przy doborze dawki dla pacjentów w podeszłym wieku, zwykle zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania, ze względu na większą częstość występowania u nich upośledzenia czynności wątroby albo nerek oraz chorób współistniejących, jak również możliwe interakcje u pacjentów przyjmujących wiele leków (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania cenobamatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny od 30 do <90 ml/min) albo o nasileniu ciężkim (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy zachować ostrożność i można rozważyć zmniejszenie dawki docelowej. Maksymalna zalecana dawka w przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 300 mg/dobę. Nie należy stosować cenobamatu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializom.

Zaburzenia czynności wątroby

Stwierdzono zwiększenie ekspozycji na cenobamat u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawki początkowej, może być jednak konieczne rozważenie zmniejszenia dawek docelowych o maksymalnie 50%. Maksymalna zalecana dawka dla pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 200 mg/dobę. Nie należy stosować cenobamatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ontozry u dzieci w wieku od 0 miesięcy do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Cenobamat należy co do zasady przyjmować raz na dobę o dowolnej porze w postaci jednej dawki doustnej. Najlepiej przy tym przyjmować go o tej samej porze każdego dnia. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połknąć, popijając szklanką wody. Tabletek nie da się precyzyjnie podzielić, ponieważ nie mają linii podziału i nie można zagwarantować dokładności dawki.

Tabletkę można przyjmować w całości lub rozkruszyć. Rozkruszoną tabletkę można mieszać z wodą i podawać doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (patrz punkt 6.6).

Podawanie rozkruszonych tabletek przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG)

Rozkruszoną tabletkę Ontozry można mieszać z wodą i podawać również przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) w następujący sposób:

1. Rozkruszyć odpowiednią liczbę tabletek zgodnie z przepisaną dawką.
2. W odpowiednim pojemniku wymieszać rozkruszone tabletki z 25 ml wody.
3. Wstrząsnąć, aby utworzyć zawiesinę.
4. Wstrzyknąć zawiesinę za pomocą strzykawki do zgłębnika NG, upewniając się, że w pojemniku nie pozostały żadne drobiny.
5. Ponownie napełnić strzykawkę z końcówką do cewnika 10 ml wody, delikatnie zamieszać i podać.
6. Wizualnie potwierdzić, że w strzykawce nie pozostały żadne drobiny. Jeśli drobiny pozostaną, powtórz krok 5.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rodzinny zespół krótkiego QT (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi, włącznie z cenobamatem, zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Nieznacznie zwiększone ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych wykazano również w metaanalizie randomizowanych badań dotyczących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Mechanizm odpowiedzialny za to ryzyko jest nieznany. Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentom (oraz opiekunom pacjentów) należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów myśli albo zachowań samobójczych zwrócili się po pomoc lekarską.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

W związku ze stosowaniem cenobamatu w przypadku rozpoczęcia jego stosowania od wyższych dawek i szybkiego dostosowywania dawki (dostosowywanie co tydzień albo częściej) zgłaszano występowanie osutki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), która może zagrażać życiu, a nawet prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Gdy w ramach badania oceniającego bezpieczeństwo prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 1340 pacjentów z padaczką rozpoczęto stosowanie cenobamatu od dawki 12,5 mg/dobę i dostosowywano dawkę co dwa tygodnie, nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu DRESS.

W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu DRESS oraz uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Do objawów zespołu DRESS należą zwykle, choć nie wyłącznie: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że nawet przy braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie cenobamatu i rozważyć inną metodę leczenia (stosownie do okoliczności).

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych cenobamatem zgłaszano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych i rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby z niewydolnością wątroby. W wielu przypadkach występowało to w kontekście terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia cenobamatem oraz w trakcie leczenia należy oznaczać aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT), gamma-glutamylotransferazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej i bilirubiny całkowitej. W razie podejrzenia lub wykrycia uszkodzenia wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia cenobamatem.

Skrócenie odstępu QT

Po zastosowaniu cenobamatu obserwowano zależne od dawki skrócenie skorygowanego odstępu QT wg metody Fridericia (QTcF). Nie stwierdzono przypadków skrócenia odstępu QTcF poniżej 340 ms (patrz punkt 5.1). Badania kliniczne nie dostarczyły dowodów, że połączenie cenobamatu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi powoduje dodatkowe skrócenie odstępu QT. Przepisując cenobamat jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują skrócenie odstępu QT, lekarze powinni wykazać ostrożność.

Rodzinny zespół krótkiego QT to rzadki zespół warunkowany genetycznie, związany ze zwiększonym ryzykiem nagłego zgonu i występowania zaburzeń rytmu komorowego, w szczególności migotania komór. Cenobamatu nie wolno przepisywać pacjentom z rodzinnym zespołem krótkiego QT (patrz punkt 4.3).

Zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cenobamat jest w znacznym stopniu metabolizowany, głównie na drodze glukuronidacji, a w mniejszym stopniu także utleniania.

Cenobamat może powodować obniżenie ekspozycji na produkty metabolizowane głównie przez cytochromy CYP3A4 i 2B6. Cenobamat może powodować zwiększenie ekspozycji na produkty metabolizowane głównie przez cytochrom CYP2C19. Po rozpoczęciu albo zakończeniu leczenia

cenobamatem bądź po zmianie jego dawki osiągnięcie nowego poziomu aktywności enzymów może trwać dwa tygodnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Środki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy

Jednoczesne stosowanie cenobamatu z innymi środkami o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak alkohol, barbiturany i benzodiazepiny, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o charakterze neurologicznym. W związku z tym w przypadku jednoczesnego stosowania cenobamatu może być konieczne zmniejszenie dawek barbituranów i benzodiazepin w zależności od indywidualnej odpowiedzi, jeśli jest to stosowne z klinicznego punktu widzenia.

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Rodzaj leku lub substancja czynna	Rekomendacje kliniczne	Wpływ na parametry PK
Lek przeciwpadaczkowy		
<i>Fenytoina</i>	Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu Podczas dostosowywania dawki cenobamatu należy monitorować stężenia fenytoiny i w zależności od indywidualnej reakcji może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki fenytoiny	↑ stężenia fenitoiny w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę i fenytoiny w dawce 300 mg/dobę powodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji na cenobamat ($C_{\max}$ o -27%, AUC o -28%) i zwiększenie ekspozycji na fenytoinę ($C_{\max}$ o 67%, AUC o 84%).
<i>Fenobarbital</i>	Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu. Podczas dostosowywania dawki cenobamatu należy monitorować stężenia fenobarbitalu i w zależności od indywidualnej reakcji może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki fenobarbitalu.	↑ stężenia fenobarbitalu w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę i fenobarbitalu w dawce 90 mg/dobę nie powodowało klinicznie znaczących zmian ekspozycji na cenobamat, ale powodowało zwiększenie ekspozycji na fenobarbital ($C_{\max}$ o 34%, AUC o 37%).

<i>Klobazam</i>	Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu. Ze względu na możliwe zwiększenie ekspozycji na aktywny metabolit klobazamu (N-demetyloklobazam) związane z indukcją cytochromu CYP3A4 (wytwarzanie) i inhibicją cytochromu CYP2C19 (eliminacja) może być konieczne zmniejszenie dawki klobazamu.	↑ stężenia aktywnego metabolitu klobazamu w osoczu Na podstawie analiz farmakometrycznych danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych przewiduje się, że klobazam nieznacznie zwiększa ekspozycję na cenobamat (o 24%).
<i>Lamotrygina</i>	W zależności od indywidualnej odpowiedzi może być konieczne zwiększenie dawki cenobamatu. Z analiz w subpopulacjach pacjentów przyjmujących jednocześnie lamotryginę wynika, że w pojedynczych przypadkach dla osiągnięcia skuteczności może być wymagane zastosowanie większych dawek cenobamatu (200–400 mg/dobę).	↓ stężenia lamotryginy w osoczu Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wykazały, że jednoczesne podawanie cenobamatu z lamotryginą nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat, ale powodowało zależne od dawki zmniejszenie stężeń lamotryginy (o -21%, -35% i -52% w przypadku dawek cenobamatu wynoszących, odpowiednio, 100, 200 i 400 mg/dobę)
<i>Karbamazepina</i>	Nie zaobserwowano klinicznie istotnych spadków skuteczności u pacjentów przyjmujących jednocześnie karbamazepinę. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki karbamazepiny ani cenobamatu.	↓ stężenia karbamazepiny w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę i karbamazepiny w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie powodowało istotnej zmiany ekspozycji na cenobamat, ale ekspozycja na karbamazepinę ulegała nieznacznemu zmniejszeniu (zmniejszenie C_{max} o 23%, zmniejszenie AUC o 24%).
<i>Kwas walproinowy</i>	Nie jest wymagana korekta dawki kwasu walproinowego ani cenobamatu.	Brak klinicznie istotnego wpływu kwasu walproinowego W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 150 mg raz na dobę i kwasu walproinowego w dawce 1000 mg raz na dobę nie powodowało istotnych zmian ekspozycji na którykolwiek z tych produktów leczniczych.

		Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wskazywały, że jednocześnie podawanie cenobamatu z kwasem walproinowym nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat ani nie powodowało klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego.
<i>Lakozamid, lewetyracetam i okskarbazepina</i>	Nie jest wymagana korekta dawki cenobamatu, lakozamidu, lewetyracetamu ani okskarbazepiny.	Brak klinicznie istotnego wpływu lakozamidu, lewetyracetamu i okskarbazepiny. Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wskazywały, że jednocześnie podawanie z lakozamidem, lewetyracetamem albo okskarbazepiną nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat, a cenobamat nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lakozamid, lewetyracetam ani okskarbazepinę.

Inne produkty lecznicze

Rodzaj leku lub substancja czynna	Rekomendacje kliniczne	Wpływ na parametry PK
<i>Doustne środki antykoncepcyjne (CYP3A4)</i>	Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne powinny stosować dodatkowe albo inne, niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).	↓ stężenia doustnych środków antykoncepcyjnych w osoczu Cenobamat wykazywał zależną od dawki indukcję CYP3A4. Podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę zdrowym uczestnikom powodowało obniżenie o 72% ekspozycji (AUC) na midazolam – substrat CYP3A4, podawany w dawce 2 mg. Ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą również być metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, w przypadku jednoczesnego stosowania z cenobamatem ich skuteczność może być zmniejszona
<i>Substraty CYP3A4</i>	W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4 jednocześnie z cenobamatem może być	↓ stężenia substratów CYP3A4 w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników

	konieczne zwiększenie dawek tych leków	jednoczesne podawanie cenobamatu w dawkach 100 mg i 200 mg raz na dobę powodowało obniżenie ekspozycji (AUC) na substrat CYP3A4 – midazolam, podawany w dawce 2 mg, odpowiednio o 27% i 72%.
Substraty CYP2B6	W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP2B6 jednocześnie z cenobamatem może być konieczne zwiększenie dawek tych leków.	↓ stężenia substratów CYP2B6 w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę powodowało obniżenie ekspozycji na substrat CYP2B6 bupropion, podawany w dawce 150 mg (zmniejszenie C_{max} o 23%, zmniejszenie AUC o 39%).
Substraty CYP2C19	W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP2C19 jednocześnie z cenobamatem może być konieczne zmniejszenie dawek tych leków.	↑ stężenia substratów CYP2C19 w osoczu W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na substrat CYP2C19 omeprazol podawany w dawce 20 mg (zwiększenie C_{max} o 83%, zwiększenie AUC o 107%).
Substraty OAT3	Jednoczesne podawanie cenobamatu i produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 może powodować wyższą ekspozycję na te produkty lecznicze.	↑ stężenia substratów OAT3 w osoczu W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że cenobamat hamuje działanie transportera OAT3, biorącego udział głównie w eliminacji określonych leków (np. baricytynybu, cefakloru, empagliflozyny, penicyliny G, ritobegronu i sitagliptyny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety

Cenobamat nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. W trakcie leczenia cenobamatem oraz do 4 tygodni po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne powinny stosować dodatkowe albo inne niehormonalne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i ogólnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Wykazano, że u potomstwa kobiet z padaczką poddawanych leczeniu częstość występowania wad rozwojowych jest dwu- do trzykrotnie większa niż częstość ich występowania w populacji ogólnej, która wynosi około 3%. W populacji poddawanej leczeniu stwierdzono zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych w przypadku leczenia skojarzonego, nie określono jednak, w jakim zakresie jest za to odpowiedzialne leczenie albo choroba podstawowa. Przerwanie przyjmowania leków przeciwpadaczkowych może spowodować zaostrzenie choroby, co bywa szkodliwe dla matki i płodu.

Ryzyko związane z cenobamatem

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ontozry u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że u szczurów cenobamat przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję w stężeniach niższych niż ekspozycja w warunkach klinicznych (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Ontozry nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania cenobamatu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 4 tygodni po okresie leczenia (patrz punkt 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cenobamat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

W badaniach na szczurach wykazano, że cenobamat przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Ontozry należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wpływ cenobamatu na płodność u ludzi jest nieznany. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające ze względu na ekspozycję poniżej dawek klinicznych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ontozry wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Cenobamat może powodować senność, nieukładowe zawroty głowy, zmęczenie, zaburzenia widzenia i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów, nie obsługiwali złożonych maszyn ani nie podejmowali żadnych innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, dopóki nie będzie wiadomo, czy cenobamat ma wpływ na ich zdolność wykonywania tych zadań (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były senność, nieukładowe zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy.

Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów zrandomizowanych do grup otrzymujących cenobamat w dawkach 100 mg/dobę, 200 mg/dobę i 400 mg/dobę wynosiły, odpowiednio, 5%, 6% i 19% w porównaniu z 3% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Dawka 400 mg

była w większym stopniu związana z działaniami niepożądanymi, szczególnie w przypadku jednoczesnego przyjmowania z klobazamem.

Działaniami niepożądanymi najczęściej prowadzącymi do przerwania leczenia były, w kolejności malejącej częstości: ataksja (1,6% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), nieukładowe zawroty głowy (1,6% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), senność (1,4% w porównaniu z 0,5% w grupie otrzymującej placebo), oczopląs (0,7% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo), układowe zawroty głowy (0,7% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo) i podwójne widzenie (0,5% w porównaniu z 0% w grupie otrzymującej placebo). Te działania niepożądane są zależne od dawki i należy ściśle przestrzegać schematu dostosowywania dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz [rzadko] ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość*
Zaburzenia psychiczne	Często	Stan splątania, drażliwość
	Niezbyt często	Myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność*, zaburzenia koordynacji i chodu*, ból głowy
	Często	Dyzartria, oczopląs, afazja, zaburzenia pamięci
Zaburzenia oka	Często	Podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka*
	Rzadko	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Uszkodzenie wątroby
	Często	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych*

*Terminy zgrupowane: **Senność**: senność, zmęczenie, uspokojenie polekowe i nadmierna senność; **zaburzenia koordynacji i chodu**: nieukładowe zawroty głowy, układowe zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ataksja, zaburzenia chodu i nieprawidłowa koordynacja; **nadwrażliwość**: nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek, obrzęk powiek; **wysypka**: wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka odropodobna, wysypka plamista, swędząca wysypka; **podwyższona aktywność enzymów wątrobowych**: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności transaminaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

W badaniach, w których stosowano wysokie dawki początkowe (50 mg albo 100 mg raz na dobę) i dostosowywano dawkę co tydzień albo częściej, zgłoszono trzy przypadki zespołu DRESS w okresie dwóch do czterech tygodni od rozpoczęcia stosowania cenobamatu. Gdy w ramach badania

oceniającego bezpieczeństwo prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 1340 pacjentów z padaczką rozpoczynano stosowanie cenobamatu od dawki 12,5 mg/dobę i dostosowywano dawkę co dwa tygodnie, nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu DRESS.

W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu DRESS oraz należy uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Do objawów zespołu DRESS należą zwykle, choć nie jedynie: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że nawet mimo braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie cenobamatu i rozważyć inną metodę leczenia (stosownie do okoliczności). Stosowanie produktu leczniczego Ontozry należy zawsze rozpoczynać od dawki 12,5 mg raz na dobę i dostosowywać dawkę nie częściej niż raz na dwa tygodnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów leczonych cenobamatem zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny, a także przypadki niewydolności wątroby. W wielu przypadkach występowało to w kontekście terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. W większości przypadków zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia cenobamatem skutkowało szybkim powrotem aktywności aminotransferaz do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

U czterech (0,9%) pacjentów leczonych cenobamatem i u jednego (0,5%) pacjenta przyjmującego placebo wystąpiła nadwrażliwość. U dwóch pacjentów w grupie przyjmującej cenobamat wystąpiła nadwrażliwość na lek. U jednego pacjenta leczonego cenobamatem wystąpiła nadwrażliwość, a u jednego pacjenta leczonego cenobamatem wystąpił obrzęk powiek. U pacjenta przyjmującego placebo wystąpiła nadwrażliwość. Wszystkie działania sklasyfikowano jako łagodne albo umiarkowane.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze zbioru połączonych danych z badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i zbioru danych ze wszystkich badań fazy II/III oraz dane dotyczące farmakokinetyki pochodzące z badania fazy I nie wykazały żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa u uczestników w podeszłym wieku, którzy mieli ≥ 65 lat w momencie włączenia do badania. Po wyodrębnieniu w oparciu o wiek dodatkowej podgrupy uczestników, którzy osiągnęli wiek ≥ 65 lat w trakcie udziału w badaniu, wyniki dotyczące działań niepożądanych w tej grupie 87 uczestników były podobne do wyników w grupie 51 uczestników, którzy mieli ≥ 65 lat w momencie włączenia do badania (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przewiduje się, że objawy przedawkowania będą zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Ontozry i będą obejmować senność, zmęczenie, nieukładowe zawroty głowy. Nie jest dostępne żadne swoiste antidotum na działanie cenobamatu. Wskazane jest objęcie pacjenta

ogólnym leczeniem wspomagającym, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwacja stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX25.

Mechanizm działania

Cenobamat jest związkiem drobnocząsteczkowym o podwójnym mechanizmie działania. Cenobamat jest pozytywnym modulatorem allosterycznym podtypów receptora jonotropowego kwasu γ -aminomasłowego (GABA_A), który nie wiąże się do miejsca wiązania benzodiazepin. Wykazano również, że cenobamat powoduje zahamowanie powtarzalnych wyładowań neuronów poprzez nasilenie inaktywacji kanałów sodowych i hamowanie składowej stałej prądu kationów sodowych. Dokładny mechanizm działania, dzięki któremu cenobamat wywiera efekt terapeutyczny u pacjentów z napadami ogniskowymi, jest nieznan.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W badaniu QT z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem zdrowych ochotników obserwowano zależne od dawki skrócenie odstępu QTcF po zastosowaniu cenobamatu. Średnia wartość $\Delta\Delta\text{QTcF}$ dla dawki 200 mg raz na dobę wynosi -10,8 ms [przedział ufności: -13,4; -8,2], a dla dawki 500 mg raz na dobę (1,25-krotnie wyższej niż maksymalna zalecana dawka) -18,4 ms [przedział ufności: -21,5; -15,2]. Nie stwierdzono przypadków skrócenia odstępu QTc poniżej 340 ms (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność cenobamatu w leczeniu wspomagającym napadów ogniskowych badano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów dorosłych z padaczką ogniskową, u których nie osiągnięto dostatecznej kontroli mimo leczenia produktami przeciwpadaczkowymi w przeszłości. Pacjentów leczono z zastosowaniem od jednego do trzech towarzyszących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, których dawki pozostawały stałe przez cały okres badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Dawka dobową cenobamatu wynosiła od 100 do 400 mg/dobę.

Badanie obejmowało ośmiotygodniowy prospektywny okres początkowy, w trakcie którego u pacjentów musiały wystąpić co najmniej trzy albo cztery napady częściowe na 28 dni, a okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 3–4 tygodnie, po którym następował 18-tygodniowy okres leczenia, w tym 12-tygodniowy okres stosowania stałej dawki. Najczęściej przyjmowanymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w momencie włączenia do badania były: lewetyracetam, lamotrygina, karbamazepina i lakoamid. U wszystkich uczestników włączonych do badania w dalszym ciągu występowały napady, mimo że większość z nich leczono w przeszłości dwoma albo więcej przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. Ponad 80% pacjentów przyjmowało w momencie włączenia do badania jednocześnie dwa albo większą liczbę przeciwpadaczkowych produktów leczniczych. Wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w tabeli 3.

W badaniu porównywano dawki cenobamatu wynoszące 100 mg/dobę, 200 mg/dobę i 400 mg/dobę z placebo w skojarzeniu ze standardowym leczeniem. Uczestnicy kontynuowali leczenie z zastosowaniem od jednego do trzech podstawowych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych w stałych dawkach. Pacjenci rozpoczynali leczenie od dawki dobowej wynoszącej 50 mg, którą następnie zwiększano co tydzień o 50 mg/dobę aż do osiągnięcia dawki 200 mg/dobę, po czym

zwiększano ją co tydzień o 100 mg/dobę w przypadku uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej dawkę 400 mg/dobę.

W tabeli 3 przedstawiono odsetki pacjentów, którzy wykazywali zmniejszenie częstości występowania napadów o 50% albo więcej względem wartości początkowej.

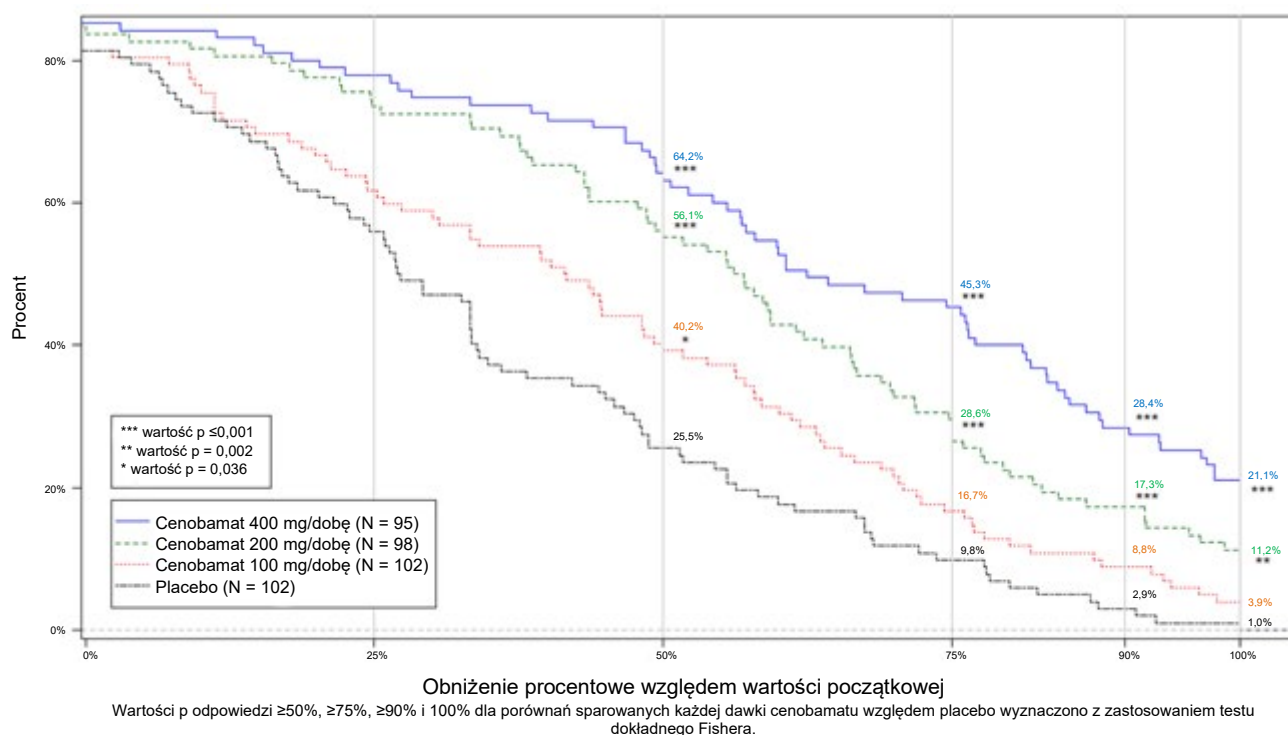
Tabela 3: Odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie wynoszącą 50% albo więcej w Badaniu C017

Badanie	Standardowe leczenie i placebo	Standardowe leczenie i cenobamat		
		100 mg/dobę	200 mg/dobę	400 mg/dobę
Badanie C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
Odsetek odpowiedzi wynoszących 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Różnica pomiędzy cenobamatem a placebo		14,7% (p=0,036)	30,6% (p <0,001)	38,7% (p <0,001)

¹W czasie 12 tygodni leczenia z zastosowaniem stałej dawki prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

Na rycinie 1 przedstawiono odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach odpowiedzi na leczenie podczas fazy leczenia podtrzymującego według coraz bardziej rygorystycznych kryteriów odpowiedzi.

Rycina 1: Dystrybucja skumulowana procentowego zmniejszenia częstości występowania napadów względem wartości początkowej w poszczególnych grupach leczenia w trakcie 12-tygodniowego okresu stosowania stałej dawki w Badaniu



W badaniu u czterech ze 102 (3,9%) pacjentów w grupie otrzymującej cenobamat w dawce 100 mg/dobę, 11 z 98 (11,2%) pacjentów w grupie otrzymującej cenobamat w dawce 200 mg/dobę, 20 z 95 (21,1%) pacjentów w grupie otrzymującej cenobamat w dawce 400 mg/dobę i u jednego ze 102 (1%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo uzyskano całkowite ustąpienie napadów (obniżenia częstości występowania napadów o 100%) w trakcie 12-tygodniowej fazy stosowania stałej dawki. W subpopulacjach o większej albo mniejszej od mediany częstości występowania napadów oraz o większym albo mniejszym od mediany czasie trwania choroby obserwowano podobne odpowiedzi na leczenie.

Badanie długoterminowe prowadzone metodą otwartej próby

Większość uczestników Badania 1 (98,9%) zdecydowała się przejść do długoterminowego badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby; 80% z nich uczestniczyło w nim przez co najmniej 12 miesięcy, a 58% przez co najmniej 60 miesięcy. Zgromadzono dodatkowe dane dotyczące częstości występowania napadów, które były zgodne z wynikami części badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ontozry w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w padaczce (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym cenobamat jest wchłaniany w wysokim stopniu (co najmniej 88% w oparciu o odzysk z moczu), a mediana T_{max} po podaniu na czczo pojedynczej dawki albo dawek wielokrotnych w zakresie 10–400 mg wynosi od jednej do czterech godzin. Jednoczesne podanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu (800–1000 kcal o zawartości 50% tłuszczu) nie wykazywało istotnego wpływu na szybkość i stopień wchłaniania cenobamatu.

Ekspozycja osocza na cenobamat w postaci pokruszonych tabletek zmieszanych z wodą, podawanych doustnie lub przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, była porównywalna z ekspozycją po podaniu całych tabletek (przedziały ufności dla AUC i C_{max} w granicach 80-125%). Mediana T_{max} dla pokruszonych tabletek wynosi 0,5 godziny

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) cenobamatu po podaniu doustnym wynosi około 40–50 l. *In vitro* cenobamat wiąże się z białkami osocza w 60% niezależnie od stężenia. Cenobamat wiąże się głównie z albuminami ludzkimi.

Metabolizm

Cenobamat jest w znacznym stopniu metabolizowany. Główny szlak metaboliczny stanowi glukuronidacja przy udziale UGT2B7 i, w mniejszym stopniu, UGT2B4. Do mniej istotnych szlaków metabolizmu cenobamatu należą utlenianie przy udziale CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 oraz, w mniejszym stopniu, CYP2C19 i CYP3A4/5.

Eliminacja

Cenobamat i jego metabolity są usuwane głównie z moczem. Jedynie 5,2% dawki było wydalone z kałem. Ponad 50% dawki było wydalone w ciągu 72 godzin. Pozorny okres półtrwania cenobamatu w osoczu w końcowej fazie eliminacji w zakresie leczniczym wynoszącym od 100 mg/dobę do 400 mg/dobę wynosił 50–60 godzin. Stan stacjonarny jest osiąganym w ciągu 14 dni.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu pojedynczych dawek doustnych wynoszących 5–750 mg i wielokrotnych dawek doustnych wynoszących 50–500 mg/dobę stężenie maksymalne (C_{max}) cenobamatu zwiększało się proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawki. Wartości ekspozycji w stanie stacjonarnym (C_{max} i AUC) zwiększały się proporcjonalnie ze wzrostem dawki w zakresie terapeutycznym (100–400 mg), ale dawki niższe niż 100 mg/dobę mogą być usuwane szybciej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U uczestników z łagodnymi (CL_{cr} od 60 do <90 ml/min) i umiarkowanymi (CL_{cr} od 30 do <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wartość AUC stężenia cenobamatu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg była 1,4–1,5-krotnie wyższa niż u zdrowych uczestników w grupie kontrolnej. U uczestników z ciężkimi (CL_{cr} <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wartość AUC stężenia cenobamatu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg nie ulegała istotnej zmianie w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.2). Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę cenobamatu.

Zaburzenia czynności wątroby

U uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartość AUC stężenia cenobamatu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg była, odpowiednio, 1,9-krotnie i 2,3-krotnie wyższa w porównaniu z AUC dopasowanych zdrowych uczestników w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.2). Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę cenobamatu.

Płeć

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce cenobamatu pomiędzy mężczyznami a kobietami.

Pochodzenie etniczne

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej połączonych danych z badań klinicznych z udziałem uczestników sklasyfikowanych według rasy: azjatyckiej, czarnej, kaukaskiej, latynoskiej albo innej nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę cenobamatu.

Masa ciała

Oszacowano, że w zakresie masy ciała od 54 kg do 112 kg ekspozycja ulega obniżeniu o 45%. Zmienności tej nie uważa się za klinicznie istotną przy określaniu dawki cenobamatu. Jednak w przypadku pacjentów, u których nastąpi zmiana masy ciała o $\geq 30\%$ albo więcej w stosunku do wyjściowej masy ciała, może być konieczne rozważenie korekty dawki cenobamatu.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Na podstawie danych pochodzących od uczestników w wieku od 18 lat do 77 lat nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce cenobamatu w zależności od wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ontozry u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak w badaniu rakotwórczości u szczurów maksymalna ekspozycja ogólnoustrojowa była mniejsza niż występująca po maksymalnej zalecanej dawce do stosowania u ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD) równej 400 mg/dobę.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych dawki maksymalne ograniczone były przez nasilone działania cenobamatu na ośrodkowy układ nerwowy (w tym osłabienie aktywności, nieskoordynowany chód, hipotermia i drżenie). Uzyskane wartości ekspozycji ogólnoustrojowej, dla której nie obserwuje się szkodliwego działania (ang. no observed adverse effect level, NOAEL), były podobne lub mniejsze od wartości osiąganych u ludzi po podaniu MRHD.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję po doustnym podawaniu raz na dobę wykazały niepożądany wpływ na rozwój zarodkowy, płodowy i pourodzeniowy. Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na płodność w dedykowanym badaniu oceniającym wpływ na płodność u szczurów. Jednak dawki ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie NOAEL w badaniach płodności, rozwoju zarodkowego, płodowego oraz przed- i pourodzeniowego, znajdowały się poniżej wartości ekspozycji osiąganych u ludzi po podaniu MRHD.

Cenobamat nie wykazywał działania teratogennego po doustnym podawaniu dwa razy na dobę samicom szczurów ani raz na dobę samicom królików, w okresie organogenezy. Jednak podawanie cenobamatu ciężarnym samicom królików w dawce toksycznej dla matki skutkowało zwiększoną śmiertelnością zarodków i płodów. Ekspozycja ogólnoustrojowa przy odpowiednich NOEL (ang. no observed effect level) była niższa niż narażenie u ludzi po podaniu MRHD.

Gdy cenobamat podawano samicom szczurów przez cały okres ciąży i laktacji, przy wszystkich dawkach obserwowano u potomstwa zaburzenia nerwowo-behawioralne (wzmoczona reakcja zaskoczenia na dźwięk), a także stwierdzano zmniejszony przyrost masy ciała przed zaprzestaniem karmienia mlekiem matki oraz działania niepożądane dotyczące czynności rozrodczych u samic (obniżona liczba ciałek żółtych, implantacji i żywych płodów).

W oparciu o obecność cenobamatu zarówno w płynie owodniowym, jak i krwi płodowej u ciężarnych samic szczurów oraz w mleku karmiących samic szczurów potwierdzono przenikanie cenobamatu przez łożysko i do mleka.

Ocena ryzyka dla środowiska wykazała, że cenobamat jest bardzo trwały (vP) w środowisku wodnym (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki i tabletki powlekanej

laktoza jednowodna
magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna bezwodna
karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka

Tabletki powlekane 25 mg i 100 mg
indygokarmin, lak (E132)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

Tabletki powlekane 50 mg
żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

Tabletki powlekane 150 mg i 200 mg
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminium w tekturowym pudełku

Zestaw do rozpoczynania leczenia Ontozry 12,5 mg tabletki i 25 mg tabletki powlekane
14 tabletek 12,5 mg i 14 tabletek powlekanych 25 mg

Ontozry 50 mg tabletki powlekane
50 mg: 14, 28 lub 84 tabletki powlekane

Ontozry 100 mg tabletki powlekane
100 mg: 14, 28 lub 84 tabletki powlekane

Ontozry 150 mg tabletki powlekane
150 mg: 14, 28 lub 84 tabletki powlekane

Ontozry 200 mg tabletki powlekane
200 mg: 14, 28 lub 84 tabletki powlekane

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Cenobamat jest bardzo trwały (vP) w środowisku wodnym. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Rozdrobnioną tabletkę można również podawać przez sondę nosowo-żołądkową (NG), w takim przypadku tabletkę można rozkruszyć na proszek i wymieszać z wodą (25 ml).

Szczegółowe informacje na temat podawania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy znajdują się w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/001
EU/1/21/1530/002
EU/1/21/1530/003
EU/1/21/1530/004
EU/1/21/1530/005
EU/1/21/1530/006
EU/1/21/1530/007
EU/1/21/1530/008
EU/1/21/1530/009
EU/1/21/1530/010
EU/1/21/1530/011
EU/1/21/1530/012
EU/1/21/1530/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/03/2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17/11/2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Expore,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA
Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131
Ankona (AN), Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ZESTAW DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ontozry 12,5 mg tabletki
Ontozry 25 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka 12,5 mg zawiera 12,5 mg cenobamatu.
Każda tabletka powlekana 25 mg zawiera 25 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zestaw do rozpoczynania leczenia
Każde opakowanie 28 tabletek przeznaczone na czterotygodniowy schemat leczenia zawiera:
14 tabletek 12,5 mg
14 tabletek powlekanych 25 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/001 14 tabletek 12,5 mg oraz 14 tabletek powlekanych 25 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO WCHODZĄCE W SKŁAD ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ontozry 12,5 mg tabletki
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 12,5 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tygodnie 1. oraz 2.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ontozry 12,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – ZESTAW DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 12,5 mg tabletki
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**TEKTUROWE PUDEŁKO WCHODZĄCE W SKŁAD ZESTAWU DO ROZPOCZYNANIA
LECZENIA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 25 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne
Tygodnie 3. oraz 4.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/001 14 tabletek powlekanych 25 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ontozry 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 25 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 50 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/002	14 tabletek powlekanych 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 tabletek powlekanych 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 tabletki powlekane 50 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ontozry 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 50 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 100 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/005	14 tabletek powlekanych 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 tabletek powlekanych 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 tabletki powlekane 100 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ontozry 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 100 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 150 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/008	14 tabletek powlekanych 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 tabletek powlekanych 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 tabletki powlekane 150 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ontozry 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 150 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 200 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg cenobamatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rzym - Włochy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1530/011	14 tabletek powlekanych 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 tabletek powlekanych 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 tabletki powlekane 200 mg

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ontozry 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ontozry 200 mg tabletki powlekane
cenobamat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ontozry 12,5 mg tabletki
Ontozry 25 mg tabletki powlekane
Ontozry 50 mg tabletki powlekane
Ontozry 100 mg tabletki powlekane
Ontozry 150 mg tabletki powlekane
Ontozry 200 mg tabletki powlekane
cenobamat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ontozry i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ontozry
3. Jak przyjmować lek Ontozry
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ontozry
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ontozry i w jakim celu się go stosuje

Lek Ontozry zawiera substancję czynną cenobamat. Należy ona do grupy leków zwanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te stosuje się w leczeniu padaczki – choroby, w której występują napady drgawek na skutek nieprawidłowej pracy mózgu.

Lek Ontozry jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi u osób dorosłych z padaczką, u których mimo wcześniejszego leczenia co najmniej dwoma lekami przeciwpadaczkowymi nie osiągnięto dostatecznej kontroli choroby. Lek jest stosowany do leczenia rodzaju padaczki, w którym występują napady ogniskowe ulegające albo nieulegające wtórnemu uogólnieniu. Napady ogniskowe wywołane są nieprawidłową aktywnością mózgu pojawiającą się po jednej stronie mózgu, a wtórne uogólnienie oznacza rozprzestrzenienie się nieprawidłowej aktywności na obie półkule mózgu. Lek można stosować wyłącznie u osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ontozry

Kiedy nie przyjmować leku Ontozry

- jeśli pacjent ma uczulenie na cenobamat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- jeśli u pacjenta występują wrodzone problemy z sercem, którym towarzyszą zmiany w elektrycznej aktywności serca związane z rzadkim zaburzeniem zwanym rodzinnym zespołem krótkiego QT.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ontozry albo w trakcie leczenia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występują myśli o zrobieniu sobie krzywdy albo myśli samobójcze. U niewielkiej liczby osób leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak lek Ontozry, występowały myśli o zrobieniu sobie krzywdy albo myśli samobójcze. Jeśli kiedykolwiek wystąpią jakiegokolwiek myśli tego rodzaju, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem;
- u pacjenta występuje poważna reakcja skórna, która może obejmować wysoką temperaturę i inne objawy grypopodobne, wysypkę na twarzy, wysypkę rozprzestrzeniającą się na inne części ciała, obrzęk gruczołów (powiększenie węzłów chłonnych), a wyniki badań krwi wykazują zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną liczbę określonego rodzaju krwinek białych (eozynofilię).

Zaburzenia czynności wątroby

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem Ontozry, a także w trakcie jego stosowania, lekarz powinien przeprowadzić badania krwi w celu oceny czynności wątroby. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w razie nagłego pogorszenia stanu zdrowia, szczególnie jeśli towarzyszy mu jeden lub więcej objawów opisanych w punkcie 4 – Zaburzenia czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Ontozry u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano go z udziałem tej grupy.

Lek Ontozry a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przyjmowanie leku Ontozry z określonymi innymi lekami może wpływać na działanie innych leków albo na działanie leku Ontozry. Nie należy rozpoczynać ani przerywać przyjmowania innych leków bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki:

- leki stosowane w celu ułatwienia zasypiania, takie jak barbiturany i benzodiazepiny;
- inne leki stosowane w leczeniu padaczki, takie jak klobazam, fenytoina i fenobarbital, lamotrygina;
- leki służące kontroli urodzeń (doustne środki antykoncepcyjne), ponieważ mogą być mniej skuteczne w przypadku równoczesnego przyjmowania leku Ontozry. Lekarz może zalecić pacjentce alternatywne metody zapobiegania ciąży w czasie przyjmowania tego leku i do 4 tygodni po zakończeniu leczenia;
- leki, o których wiadomo, że są metabolizowane w organizmie przez określone grupy enzymów, takie jak midazolam (lek stosowany w celu przerywania przedłużonych, ostrych (nagłych) napadów drgawkowych, w celach uspokajających oraz w problemach ze snem), bupropion (lek stosowany w celu ułatwienia rzucenia palenia), omeprazol (lek stosowany w leczeniu zgagi lub wrzodów żołądka), baricytynib (lek stosowany w leczeniu bolesnego zapalenia stawów lub atopowego zapalenia skóry), cefaklor (antybiotyk), empagliflozyna (lek stosowany w leczeniu wysokiego stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą), penicylina G (antybiotyk), ritobegron (lek stosowany w leczeniu pęcherza nadreaktywnego), sitagliptyna (lek stosowany w celu kontroli wysokiego stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą).

Stosowanie leku Ontozry z alkoholem

Nie należy przyjmować tego leku z alkoholem. Lek Ontozry może nasilać działanie alkoholu, takie jak uczucie zmęczenia albo senność, i nie powinno się pić alkoholu podczas przyjmowania tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Ontozry można przyjmować w okresie ciąży wyłącznie jeżeli pacjentka i lekarz uzna, że jest to absolutnie konieczne. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 4 tygodni po okresie leczenia cenobamatem. Należy omówić z lekarzem najbardziej skuteczne metody antykoncepcji.

Podczas leczenia produktem Ontozry należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

- Podczas przyjmowania leku Ontozry może wystąpić senność, uczucie niestabilności albo zmęczenia oraz może pogorszyć się widzenie.
- Wystąpienie tych działań jest bardziej prawdopodobne w momencie rozpoczęcia leczenia albo po zwiększeniu dawki.
- W razie spowolnienia reakcji i dopóki pacjent nie wie, jak wpływa na niego lek, nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani używać żadnych narzędzi albo maszyn.

Lek Ontozry zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Ontozry

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Ontozry przyjmuje się razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu padaczki.

Zalecana dawka

Stosowanie leku Ontozry należy rozpocząć od dawki dobowej równej jednej tabletki 12,5 mg przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie należy przyjmować jedną tabletkę 25 mg raz na dobę przez kolejne 2 tygodnie. Następnie dawka będzie stopniowo dostosowywana co 2 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki, która pozwoli uzyskać najlepszy efekt terapeutyczny. Lekarz określi odpowiednią dawkę dobową dla pacjenta i może być konieczne dostosowywanie jej również później w trakcie kuracji.

Zalecana dawka dobową to od 200 mg do 400 mg raz na dobę.

Sposób użycia

Należy przyjmować zalecaną dawkę raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze. Lek Ontozry można przyjmować o dowolnej porze dnia albo wieczorem, z pokarmem lub pomiędzy posiłkami.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie należy dzielić, ponieważ nie są przeznaczone do podziału na dwie równe dawki.

Tabletkę można przyjmować w całości lub rozkruszyć. Rozkruszoną tabletkę można mieszać z wodą i podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

Podawanie rozkruszonych tabletek przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG)

Rozkruszoną tabletkę Ontozry można mieszać z wodą i podawać również przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG) w następujący sposób:

1. Rozkruszyć odpowiednią liczbę tabletek zgodnie z przepisaną dawką.

2. W odpowiednim pojemniku wymieszać rozkruszone tabletki z 25 ml wody.
3. Wstrząsnąć, aby utworzyć zawiesinę.
4. Wstrzyknąć zawiesinę za pomocą strzykawki do zgłębnika NG, upewniając się, że w pojemniku nie pozostały żadne drobiny.
5. Ponownie napełnić strzykawkę z końcówką do cewnika 10 ml wody, delikatnie zamieszać i podać.
6. Wizualnie potwierdzić, że w strzykawce nie pozostały żadne drobiny. Jeśli drobiny pozostaną, powtórzyć krok 5.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ontozry

Należy omówić to z lekarzem. Może wystąpić uczucie niestabilności, zmęczenie i senność.

Pominięcie przyjęcia leku Ontozry

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, jeśli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta, upłynęło mniej niż 12 godzin. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, należy pominąć tę dawkę i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Ontozry

Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku Ontozry bez uzgodnienia z lekarzem. Lekarz wyjaśni, w jaki sposób należy przerwać stosowanie leku Ontozry przez stopniowe zmniejszanie dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych poważnych działań niepożądanych, **należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi:**

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000):

- ciężka reakcja skórna, która może obejmować gorączkę i inne objawy grypopodobne, wysypkę na twarzy, wysypkę rozprzestrzeniającą się na inne części ciała oraz obrzęk gruczołów (powiększenie węzłów chłonnych). Wyniki badań krwi mogą wykazać zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną liczbę określonego rodzaju krwinek białych (eozynofilię).

Zaburzenia czynności wątroby

- Jeśli nastąpi nagłe pogorszenie stanu zdrowia, zwłaszcza objawiające się nudnościami, nawracającymi wymiotami, skrajnym zmęczeniem, bólem brzucha, sennością, osłabieniem, utratą apetytu, bólem w górnej części jamy brzusznej, żółtaczką (zażółcenie skóry lub białek oczu), nietypowo ciemnym zabarwieniem moczu, białymi lub gliniastymi stolcami, albo łatwiejszym niż zwykle powstawaniem siniaków. Mogą to być objawy poważnych zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 2).

Po zastosowaniu tego leku mogą wystąpić inne działania niepożądane wymienione poniżej. Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- senność, uspokojenie albo uczucie dużego zmęczenia;
- uczucie niestabilności (nieukładowe zawroty głowy);
- uczucie wirowania (układowe zawroty głowy);

- problemy z koordynacją ruchową, problemy z chodzeniem albo utrzymaniem równowagi (ataksja, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi);
- ból głowy.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- osłabienie pamięci, splątanie;
- pobudliwość;
- trudności z wymawianiem słów lub trudności z mówieniem;
- szybkie i niekontrolowane ruchy gałek ocznych (oczoopląs), niewyraźne widzenie, podwójne widzenie;
- nudności, wymioty, zaparcie albo biegunka;
- suchość w jamie ustnej;
- wysypka, swędzenie;
- obrzęk powiek, obrzęk kończyn;
- wyniki badań krwi wykazujące zwiększenie aktywności określonych enzymów wątrobowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- reakcje alergiczne
- myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ontozry

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ontozry

- Substancją czynną leku jest cenobamat.
Jedna tabletki 12,5 mg leku Ontozry zawiera 12,5 mg cenobamatu.
Jedna tabletki powlekana 25 mg leku Ontozry zawiera 25 mg cenobamatu.
Jedna tabletki powlekana 50 mg zawiera 50 mg cenobamatu.
Jedna tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg cenobamatu.
Jedna tabletki powlekana 150 mg zawiera 150 mg cenobamatu.
Jedna tabletki powlekana 200 mg zawiera 200 mg cenobamatu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian

Tabletki powlekane 25 mg i 100 mg: indygokarmin lak (E132), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, talk, tytanu dwutlenek (E171)

Tabletki powlekane 50 mg: żelaza tlenek żółty (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203), talk, tytanu dwutlenek (E171)

Tabletki powlekane 150 mg i 200 mg: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), makrogol, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, talk, tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Ontozry i co zawiera opakowanie

Lek Ontozry 12,5 mg ma postać niepowlekanych okrągłych białych lub białawych tabletek z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „12” po drugiej stronie.

Lek Ontozry 25 mg ma postać okrągłych brązowych tabletek powlekanych z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „25” po drugiej stronie.

Lek Ontozry 50 mg ma postać okrągłych żółtych tabletek powlekanych z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „50” po drugiej stronie.

Lek Ontozry 100 mg ma postać okrągłych brązowych tabletek powlekanych z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „100” po drugiej stronie.

Lek Ontozry 150 mg ma postać okrągłych jasnopomarańczowych tabletek powlekanych z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „150” po drugiej stronie.

Lek Ontozry 200 mg ma postać jasnopomarańczowych tabletek powlekanych z literami „AV” po jednej stronie i liczbą „200” po drugiej stronie.

Zestaw do rozpoczęcia leczenia: 14 tabletek po 12,5 mg i 14 tabletek powlekanych po 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 14, 28 lub 84 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Angelini Pharma S.p.A

Viale Amelia 70, 00181

Rzym - Włochy

Wytwórca:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SPA

Via Vecchia del Pinocchio, 22 60131

Ankona (AN), Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: + 32 (0) 80 08 93 39	Lietuva Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
България Анджелини Фарма България ЕООД Тел.: +359 2 975 13 95 office@angelini.bg	Luxembourg/Luxemburg Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: 80085530 lux.intake@angelinipharma.com
Česká republika Angelini Pharma Česká republika s.r.o. info@angelini.cz	Magyarország Angelini Pharma Magyarország Kft. office@angelini.hu
Danmark Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com	Malta Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
Deutschland Angelini Pharma Deutschland GmbH Tel: 00800 42762727	Nederland Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 31 (0) 80 00 20 10 77
Eesti Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	Norge Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Ελλάδα Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	Österreich Angelini Pharma Österreich GmbH office@angelini.at
España ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: +34 932534505	Polska Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. angelini@angelini.pl
France Angelini Pharma France Tél: +33 (0) 1 88 24 70 98 intake.frbene@angelinipharma.com	Portugal Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda farmacovigilancia@angelini.pt
Hrvatska Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland Angelini Pharma UK & Ireland Tel: +353 (0) 1584 4671	Slovenija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
Ísland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com	Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italia Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 071 809 809	Suomi/Finland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	Sverige Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Latvija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji cenobamat, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych z badań klinicznych, literatury i raportów spontanicznych, dotyczących uszkodzeń wątroby związanych ze stosowaniem cenobamatu, w tym przypadków z bliskim związkiem czasowym i pozytywnym wynikiem odstawienia leku, oraz biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, PRAC uważa, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo występowania związku przyczynowego między cenobamatem a uszkodzeniem wątroby. W związku z tym komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających cenobamat.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących cenobamatu komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną cenobamat pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.