

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ontozry 12,5 mg tabletter
Ontozry 25 mg filmovertukne tabletter
Ontozry 50 mg filmovertukne tabletter
Ontozry 100 mg filmovertukne tabletter
Ontozry 150 mg filmovertukne tabletter
Ontozry 200 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ontozry 12,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 12,5 mg cenobamat.

Ontozry 25 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukne tablet indeholder 25 mg cenobamat.

Ontozry 50 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukne tablet indeholder 50 mg cenobamat.

Ontozry 100 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukne tablet indeholder 100 mg cenobamat.

Ontozry 150 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukne tablet indeholder 150 mg cenobamat.

Ontozry 200 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukne tablet indeholder 200 mg cenobamat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 12,5 mg tablet indeholder 39,7 mg laktosemonohydrat.
Hver 25 mg filmovertukne tablet indeholder 79,3 mg laktosemonohydrat.
Hver 50 mg filmovertukne tablet indeholder 158,7 mg laktosemonohydrat.
Hver 100 mg filmovertukne tablet indeholder 108,7 mg laktosemonohydrat.
Hver 150 mg filmovertukne tablet indeholder 163 mg laktosemonohydrat.
Hver 200 mg filmovertukne tablet indeholder 217,4 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Ontozry 12,5 mg tablet

Tablet

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket tablet

Ontozry 12,5 mg tablet

Ikke-overtrukket rund hvid til råhvid tablet med AV på den ene side og '12' på den anden side

Ontozry 25 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket rund brun tablet med AV på den ene side og '25' på den anden side

Ontozry 50 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket rund gul tablet med AV på den ene side og '50' på den anden side

Ontozry 100 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket rund brun tablet med AV på den ene side og '100' på den anden side

Ontozry 150 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket lyseorange rund tablet med AV på den ene side og '150' på den anden side'

Ontozry 200 mg filmovertrukket tablet

Filmovertrukket oval lyseorange tablet med AV på den ene side og '200' på den anden side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ontozry er indiceret til supplerende behandling af fokale krampeanfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne patienter med epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret på trods af tidligere behandling med mindst 2 antiepileptiske lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede startdosis af cenobamat er 12,5 mg pr. dag, titreret gradvist til den anbefalede måldosis på 200 mg pr. dag. Baseret på klinisk respons kan dosis øges til maksimalt 400 mg pr. dag. Den anbefalede titreringsplan er angivet i tabel 1, som ikke må overskrides på grund af potentielle, alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Tabel 1: Anbefalet dosis til voksne med fokale anfald ved epilepsi

Behandlingsfase	Dosis (pr. dag, oral)	Varighed
Behandlingsstart	12,5 mg	Uge 1 og 2
	25 mg	Uge 3 og 4
Titring	50 mg	Uge 5 og 6

	100 mg	Uge 7 og 8
	150 mg	Uge 9 og 10
Måldosis	200 mg	Uge 11 og 12 og fremefter
Dosisoptimering	Nogle patienter, som ikke opnår optimal anfaldskontrol, kan have gavn af doser over 200 mg (med forøgelse på 50 mg/dag hver anden uge) op til maks. 400 mg dagligt.	

Glemte doser

Hvis en patient glemmer en dosis, anbefales det, at patienten tager en enkelt dosis, så snart patienten husker det, medmindre der er mindre end 12 timer til patientens næste, regelmæssigt planlagte dosis.

Seponering

Det anbefales, at seponering foretages gradvist for at minimere potentielle såkaldte rebound-anfald (dvs. over mindst 2 uger), medmindre sikkerhedsproblemerne kræver brat seponering.

Ældre patienter (65 år og derover)

Kliniske forsøg med cenobamat medtog ikke et tilstrækkeligt antal forsøgspersoner i alderen 65 år og derover til at kunne fastslå, om de responderede anderledes end yngre patienter. Det er blevet rapporteret, at ældre forsøgspersoner, der får antiepileptiske lægemidler, har en højere incidens af bivirkninger som f.eks. træthed, gangforstyrrelser, fald, ataksi, balanceforstyrrelser, svimmelhed og somnolens. Generelt bør dosisvalg for ældre patienter være forsigtigt, normalt begyndende i den lave ende af doseringsområdet, hvilket afspejler den større hyppighed af nedsat lever- eller nyrefunktion og af samtidig sygdom samt de potentielle interaktioner hos polymedicinerede patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Cenobamat bør anvendes med forsigtighed, og reduktion af måldosis kan overvejes hos patienter med mild til moderat (kreatininclearance 30 til < 90 ml/min.) eller svært (kreatininclearance < 30 ml/min.) nedsat nyrefunktion. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med mild, moderat eller svært nedsat nyrefunktion er 300 mg/dag. Cenobamat bør ikke anvendes til patienter med nyresygdom i slutstadiet eller patienter, der får hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Eksposering for cenobamat var forøget hos patienter med kronisk leversygdom. En ændring i startdosis er ikke nødvendig, men det kan være nødvendigt at overveje en reduktion i måldoser på op til 50 %. Den maksimale anbefalede dosis til patienter med mild, moderat nedsat leverfunktion er 200 mg/dag. Cenobamat bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Ontozrys sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Cenobamat skal typisk tages én gang dagligt som en enkelt oral dosis når som helst. Det skal dog helst tages på samme tidspunkt hver dag. Det kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Tabletten skal sluges hel med et glas vand. Tabletterne kan ikke deles nøjagtigt, da der ikke er nogen brudlinje, og dosisnøjagtigheden kan ikke sikres.

Tabletten kan tages hel, eller den kan knuses. Den knuste tablet kan blandes med vand og indtages oralt eller indgives via nasogastrisk sonde (se også pkt. 6.6).

Administration af knuste tabletter via nasogastrisk sonde (NG-sonde)

Ontozry knust tablet kan blandes med vand og også administreres gennem en nasogastrisk ernæringssonde (NG-sonde) som følger:

1. Knus det rette antal tabletter til den ordinerede dosis.
2. Bland den/de knuste tabletter med 25 ml vand i en passende beholder.
3. Ryst for at opslæmme den/de knuste tabletter.
4. Sørg for, at der ikke er partikler tilbage i beholderen, og overfør suspensionen med en sprøjte til NG-sonden.
5. Fyld kateterspids-sprøjten igen med 10 ml vand, hvirvl forsigtigt rundt og administrer.
6. Bekræft visuelt, at der ikke er nogen partikler tilbage i sprøjten. Gentag trin 5, hvis der er partikler tilbage.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker

Selvmodstanker og -adfærd er blevet rapporteret hos patienter, som blev behandlet med antiepileptiske lægemidler, herunder cenobamat. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede forsøg med antiepileptiske lægemidler har også vist en lille øget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke. Derfor bør patienter overvåges for tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og patienters omsorgspersoner) skal rådes til at søge lægehjælp, hvis der skulle opstå tegn på selvmodstanker eller -adfærd.

Lægemeddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der er rapporteret om lægemeddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med cenobamat, når det startes ved højere doser og titreres hurtigt (ugentligt eller hurtigere titrering) (se pkt. 4.8). Da cenobamat blev påbegyndt ved 12,5 mg/dag og titreret hver anden uge, blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af DRESS i et ikke-blindet sikkerhedsforsøg med 1.340 epilepsipatienter.

Patienter skal ved receptudstedelse informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåges nøje for hudreaktioner. Symptomer på DRESS omfatter typisk, omend ikke udelukkende, feber, udslæt forbundet med involvering af andre organer, lymfeadenopati, unormale leverfunktionsprøver og eosinofili. Det er vigtigt at bemærke, at tidlige manifestationer af overfølsomhed, såsom feber eller lymfeadenopati, kan være til stede, også hvis der ikke er tydeligt udslæt. Hvis der forekommer tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal cenobamat straks afbrydes og en alternativ behandling overvejes (som det er hensigtsmæssigt).

Leverskade

Der er rapporteret om øgede leverenzymniveauer og sjældne tilfælde af leverskade med leversvigt hos patienter i behandling med cenobamat. Mange tilfælde forekom i forbindelse med polyterapi med andre antikonvulsiva (se pkt. 4.8).

Serumtransaminaser (ALAT og ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkalisk fosfatase og total bilirubin skal evalueres inden påbegyndelse af cenobamat og monitoreres under behandlingen. Ved mistanke om eller påvisning af leverskade skal det overvejes at dosisreducere eller seponere cenobamat.

QT-forkortelse

Der er observeret en dosisafhængig forkortelse af QTcF-intervallet med cenobamat. Der blev ikke observeret reduktioner i QTcF-intervallet under 340 msek. (se pkt. 5.1). I kliniske forsøg var der ingen evidens for, at kombinationen af cenobamat med andre antiepileptiske lægemidler medførte yderligere QT-forkortelse. Klinikere bør være forsigtige ved ordination af cenobamat i kombination med andre lægemidler, der vides at forkorte QT.

Familiært kort QT-syndrom er et sjældent genetisk syndrom, som er forbundet med en øget risiko for pludselig død og ventrikulære arytmier, især ventrikelflimren. Cenobamat må ikke gives til patienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.3).

Indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cenobamat metaboliseres i udstrakt grad, primært ved glucuronidering, med oxidering, der bidrager til en mindre grad.

Cenobamat kan reducere eksponeringer for produkter, der primært metaboliseres af CYP3A4 og 2B6. Cenobamat kan øge eksponeringen for produkter, der primært metaboliseres af CYP2C19. Ved påbegyndelse eller seponering af behandling med cenobamat eller ændring af dosen kan det tage 2 uger at nå det nye enzymaktivitetsniveau.

Farmakodynamiske interaktioner

CNS-depressiva:

Samtidig brug af cenobamat og andre CNS-depressiva, herunder alkohol, barbiturater og benzodiazepiner, kan øge risikoen for neurologiske bivirkninger. Derfor kan det baseret på individuel respons være nødvendigt at reducere doser af barbiturater og benzodiazepiner, hvis det er klinisk hensigtsmæssigt, når de anvendes samtidig med cenobamat.

Interaktioner med andre antiepileptika

Lægemiddeltype eller substrat	Klinisk anbefaling	Indvirkning på farmakokinetiske parametre
Antiepileptikum phenytoin	Dosisjustering af cenobamat er ikke nødvendig. Phenytoinkoncentrationen bør overvåges under titrering af cenobamat, og baseret på individuel respons kan det være nødvendigt at reducere dosen af phenytoin.	↑ phenytoin plasmakoncentration I et studie med raske forsøgsparticipanter medførte administration af cenobamat 200 mg/dag og phenytoin 300 mg/dag en let reduktion i eksponeringen for cenobamat ($C_{\max}$ med -27 %, AUC med -28 %) og øgede eksponeringen for phenytoin ($C_{\max}$ med 67 %, AUC med 84 %).
phenobarbital	Dosisjustering af cenobamat er ikke nødvendig.	↑ phenobarbital plasmakoncentration

	Koncentrationen af phenobarbital bør overvåges under titrering af cenobamat, og baseret på individuel respons kan det være nødvendigt at reducere dosen af phenobarbital.	I et studie med raske forsøgspartagere medførte administration af cenobamat 200 mg/dag og phenobarbital 90 mg/dag ingen klinisk betydningsfulde ændringer i eksponeringen for cenobamat, men medførte øget eksponering for phenobarbital ($C_{\max}$ med 34 % og AUC med 37 %).
clobazam	Dosisjustering af cenobamat er ikke nødvendig. På grund af en mulig stigning i eksponeringen for clobazams aktive metabolit (N-desmethyloclobazam), relateret til induktion af CYP3A4 (dannelse) og hæmning af CYP2C19 (elimination), skal dosen af clobazam muligvis reduceres.	↑ clobazam aktive metabolit plasmakonzentration Farmakometriske analyser af data fra raske forsøgspartagere og patienter forudsiger, at clobazam øger eksponeringen for cenobamat en smule (med 24 %).
lamotrigin	Afhængigt af individuelt respons kan det være nødvendigt at øge dosis af cenobamat. Baseret på subpopulationsanalyser af patienter, der samtidig tog lamotrigin, kan det i enkelte tilfælde være nødvendigt med højere doser (200-400 mg/dag) af cenobamat for at opnå virkning.	↓ lamotrigin plasmakonzentration Farmakometriske analyser af data fra raske forsøgspartagere og patienter viste, at samtidig administration af cenobamat og lamotrigin ikke havde nogen indvirkning på eksponeringen for cenobamat, men resulterede i dosisafhængige reduktioner i lamotriginkonzentrationen (med -21 %, -35 % og -52 % for cenobamat 100, 200 og 400 mg/dag).
carbamazepin	Der blev ikke set nogen klinisk betydningsfuld nedsættelse af virkningen hos patienter, der samtidig tog carbamazepin. Dosisjusteringer er derfor ikke nødvendige for hverken carbamazepin eller cenobamat.	↓ carbamazepin plasmakonzentration I et studie med raske forsøgspartagere med samtidig administration af cenobamat 200 mg én gang dagligt og carbamazepin 200 mg to gange dagligt blev der ikke set nogen signifikant ændring i eksponeringen for cenobamat, men eksponeringen for carbamazepin var en smule reduceret ($C_{\max}$ reduceret med 23 %, AUC reduceret med 24 %).

valproinsyre	Ingen dosisjusteringer er påkrævet for cenobamat eller valproinsyre.	Ingen klinisk relevant indvirkning af valproinsyre. I et studie med raske forsøgsparticipanter blev der ikke set nogen signifikante ændringer i eksponeringen for nogen af lægemidlerne ved samtidig administration af cenobamat 150 mg én gang dagligt og valproinsyre 1.000 mg én gang dagligt. Farmakometriske analyser af data fra raske forsøgsparticipanter og patienter viste, at samtidig administration af cenobamat og valproinsyre ikke påvirkede eksponeringen for cenobamat og ikke medførte nogen klinisk relevant reduktion i koncentrationen af valproinsyre.
lacosamid, levetiracetam og oxcarbazepin	Dosisjusteringer er ikke nødvendige for cenobamat, lacosamid, levetiracetam eller oxcarbazepin.	Ingen klinisk relevant indvirkning af lacosamid, levetiracetam og oxcarbazepin. Farmakometriske analyser af data fra raske forsøgsparticipanter og patienter viste, at samtidig administration af lacosamid, levetiracetam eller oxcarbazepin ikke påvirkede eksponeringen for cenobamat, og at cenobamat ikke havde nogen klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for lacosamid, levetiracetam eller oxcarbazepin.

Andre lægemidler

<u>Lægemiddel eller substrattype</u>	<u>Klinisk anbefaling</u>	<u>Indvirkning på farmakokinetiske parametre</u>
<u>Orale kontraktiva (CYP3A4).</u>	Kvinder i den fertile alder, som samtidig bruger orale kontraktiva, bør anvende yderligere eller alternative ikke-hormonelle præventionsmetoder (se pkt. 4.6).	<u>↓ Orale kontraktiva plasmakoncentration</u> Cenobamat udviste en dosisafhængig induktion af CYP3A4, hvilket reducerede eksponeringen (AUC) for CYP3A4-substratet midazolam 2 mg med 72 % ved cenobamat 200 mg/dag hos raske forsøgsparticipanter. Da hormonelle kontraktiva også kan metaboliseres af CYP3A4, kan

		deres virkning blive reduceret ved samtidig brug af cenobamat.
<i>CYP3A4-substrater</i>	Det kan være nødvendigt at øge dosen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, når de anvendes samtidig med cenobamat.	<u>↓ CYP3A4-substrater plasmakonzentration</u> I et studie med raske forsøgspartagere reducerede samtidig administration af cenobamat 100 og 200 mg én gang dagligt eksponeringen (AUC) for CYP3A4-substratet midazolam 2 mg med henholdsvis 27 % og 72 %.
<u>CYP2B6-substrater</u>	Det kan være nødvendigt at øge dosen af lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, når de anvendes samtidig med cenobamat.	<u>↓ CYP2B6-substrater plasmakonzentration</u> I et studie med raske forsøgspartagere reducerede samtidig administration af cenobamat 200 mg én gang dagligt eksponeringen for CYP2B6-substratet bupropion 150 mg ($C_{\max}$ reduceret med 23 %, AUC reduceret med 39 %).
<u>CYP2C19-substrater</u>	Det kan være nødvendigt at reducere dosen af lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19, når de anvendes samtidig med cenobamat.	<u>↑ CYP2C19-substrater plasmakonzentration</u> I et studie med raske forsøgspartagere øgede samtidig administration af cenobamat 200 mg én gang dagligt eksponeringen for CYP2C19-substratet omeprazol 20 mg ($C_{\max}$ steg med 83 %, AUC steg med 107 %).
<u>OAT3-substrater</u>	Samtidig administration af cenobamat og lægemidler, der transporteres af OAT3, kan resultere i højere eksponering for disse lægemidler.	<u>↑ OAT3-substrater plasmakonzentration</u> <i>In vitro</i>-studier har vist, at cenobamat hæmmer OAT3, en transportør, der primært er involveret i eliminationen af visse lægemidler (f.eks. baricitinib, cefaclor, empagliflozin, penicillin G, ritobegron og sitagliptin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder og kontraception hos mænd og kvinder

Cenobamat bør ikke anbefales til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontrakception. Kvinder i den fertile alder, som samtidig bruger orale kontraceptionsmidler, skal anvende yderligere eller alternative ikke-hormonelle præventionsmetoder, mens de er i behandling med cenobamat, og indtil 4 uger efter behandlingsophør (se pkt. 4.5).

Graviditet

Generel risiko relateret til epilepsi og antiepileptiske lægemidler

Det er påvist, at hos afkommet af behandlede kvinder med epilepsi er forekomsten af misdannelser to til tre gange større end forekomsten hos cirka 3 % i den almene population. I den behandlede population er der blevet bemærket en stigning i misdannelser med polyterapi, men i hvilket omfang behandlingen og/eller den underliggende tilstand er ansvarlig, er ikke blevet belyst. Seponering af antiepileptiske behandlinger kan resultere i forværring af sygdommen, som kan være skadelig for moderen og fosteret.

Risiko relateret til cenobamat

Der foreligger utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af Ontozry hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist, at cenobamat krydser placenta hos rotter. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved eksponeringsniveauer, der ligger under den kliniske eksponering (se pkt. 5.3). Ontozry bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med cenobamat. Kvinder i den fertile alder skal bruge effektiv kontraception under behandlingen med cenobamat og indtil 4 uger efter behandlingsophør (se pkt. 4.5).

Amning

Det er ukendt, om cenobamat eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Forsøg med rotter har vist udskillelse af cenobamat i modermælken (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Som en sikkerhedsforanstaltning bør amning seponeres ved behandling med Ontozry.

Fertilitet

Virkningerne af cenobamat på menneskers fertilitet kendes ikke. Dyreforsøg er utilstrækkelige på grund af eksponering under det kliniske niveau (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ontozry påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Cenobamat kan forårsage somnolens, svimmelhed, træthed, nedsat syn og andre CNS-relaterede symptomer, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter frarådes at føre køretøj, betjene komplekse maskiner eller udføre andre potentielt farlige aktiviteter, før man ved, om cenobamat påvirker patienters evne til at udføre disse gerninger (se pkt. 4.5).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var somnolens, svimmelhed, træthed og hovedpine.

Forekomsten af seponering på grund af bivirkninger i kliniske forsøg var 5 %, 6 % og 19 % for patienter, som blev randomiseret til at få cenobamat, ved doser på henholdsvis 100 mg/dag, 200 mg/dag

og 400 mg/dag, sammenlignet med 3 % hos patienter, som blev randomiseret til at få placebo. Dosen på 400 mg var forbundet med flere bivirkninger, især når det blev taget samtidig med clobazam.

De bivirkninger, der hyppigst førte til seponering var, i faldende rækkefølge: ataksi (1,6 % vs. 0,5 % placebo), svimmelhed (1,6 % vs. 0,5 % placebo), somnolens (1,4 % vs. 0,5 % placebo), nystagmus (0,7 % vs. 0 % placebo), vertigo (0,7 % vs. 0 % placebo) og diplopi (0,5 % vs. 0 % placebo). Disse bivirkninger er dosisafhængige, og titreringsskemaet skal følges nøje).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der er rapporteret i kliniske forsøg, er angivet i tabel 2 efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet i faldende rækkefølge efter, hvor alvorlige de er: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Tabel 2: Tabel over bivirkninger

System-organklasse	Hyppighed	Bivirkninger fra kliniske forsøg
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed*
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Forvirret tilstand, irritabilitet
	Ikke almindelig	Selv mordstanker
Nervesystemet	Meget almindelig	Somnolens*, unormal koordination og gang*, hovedpine
	Almindelig	Dysartri, nystagmus, afasi, hukommelsessvækkelse
Øjne	Almindelig	Diplopi, sløret syn
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning, mundtørhed
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*
	Sjælden	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Lever og galdeveje	Sjælden	Lever-skade
	Almindelig	Forhøjet leverenzym*

*Grupperede termer: **Somnolens:** Somnolens, træthed, bedøvelse og hypersomni; **unormal koordination og gang:** Svimmelhed, vertigo, balanceforstyrrelse, ataksi, gangforstyrrelse og unormal koordination; **overfølsomhed:** Overfølsomhed, lægemiddeloverfølsomhed, ødem i øjenlåg; **udslæt:** Udslæt, erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, makulært udslæt, makulo-papuløst udslæt, morbilliformt udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt; **forhøjet leverenzym:** Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet leverenzym, unormal leverfunktion, forhøjede transaminaser, forhøjet gamma-glutamyltransferase.

Beskrivelse af andre udvalgte bivirkninger

Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der blev rapporteret tre tilfælde af DRESS inden for 2 til 4 uger efter start af cenobamat i forsøg med høje startdoser (50 mg eller 100 mg én gang dagligt) og ugentlig eller hurtigere titrering. Da cenobamat blev påbegyndt ved 12,5 mg/dag og titreret hver anden uge, blev der ikke rapporteret nogen tilfælde af DRESS i et ikke-blindet sikkerhedsforsøg med 1.340 epilepsipatienter.

Patienter skal ved receptudstedelse informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåges nøje for hudreaktioner. Symptomer på DRESS omfatter typisk, omend ikke udelukkende, feber, udslæt forbundet med involvering af andre organer, lymfeadenopati, unormale leverfunksionsprøver og eosinofili. Det er vigtigt at bemærke, at tidlige manifestationer af overfølsomhed, såsom feber eller lymfeadenopati, kan være til stede, også hvis der ikke er tydeligt udslæt. Hvis der forekommer tegn og symptomer, der tyder på disse reaktioner, skal cenobamat straks afbrydes og en alternativ behandling overvejes (som det er hensigtsmæssigt). Ontozry skal altid påbegyndes ved 12,5 mg én gang dagligt og ikke titreres hurtigere end én gang hver anden uge (se pkt. 4.2 og 4.4).

Lever og galdeveje

Der er rapporteret om leverskade, herunder markante stigninger i levertransaminaser og bilirubin samt leversvigt, under behandling med cenobamat. Mange tilfælde forekom i forbindelse med polyterapi med andre antikonvulsiva. I de fleste tilfælde medførte dosisreduktion eller seponering af cenobamat hurtigt normalisering af serumtransaminaser (se pkt. 4.4).

Overfølsomhed

Fire (0,9 %) patienter, som blev behandlet med cenobamat, og én (0,5 %) placebopatient oplevede en hændelse med overfølsomhed. To patienter i gruppen med cenobamatdosis oplevede hændelser med lægemiddeloverfølsomhed. Én patient, som blev behandlet med cenobamat, oplevede en hændelse med overfølsomhed, og 1 patient, som blev behandlet med cenobamat, oplevede en hændelse med øjenlågsødem. Placebopatienten oplevede en hændelse med overfølsomhed. Alle hændelser blev klassificeret som milde eller moderate.

Ældre

Sikkerhedsdata fra de sammenlagte dobbeltblindede og alle fase 2-/3-datasæt sammen med FK-data fra et fase 1-forsøg viste ingen yderligere sikkerhedsrisici hos ældre forsøgspersoner ≥ 65 år ved forsøgstillægning. Yderligere undergruppering efter alder for forsøgspersoner, som var ≥ 65 år under forsøgsdeltagelse, viste lignende resultater for bivirkninger hos disse 87 forsøgspersoner sammenlignet med de 51 forsøgspersoner, som var ≥ 65 år ved forsøgstillægning (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosis forventes at være i overensstemmelse med de kendte bivirkninger ved Ontozry og omfatte somnolens, træthed og svimmelhed. Der findes ingen tilgængelig, specifik modgift mod effekten af cenobamat. Generel støttebehandling af patienten er indiceret, herunder overvågning af vitalparametre og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: N03AX25.

Virkningsmekanisme

Cenobamat er et lille molekyle med dobbelt virkningsmekanisme. Det er en positiv allosterisk modulator af subtyper af γ -aminosmørsyre (GABA_A)-ionkanalen, som ikke binder sig til benzodiazepinbindingsstedet. Det er også påvist, at cenobamat reducerer gentagen neuronal affyring

ved at forstærke inaktivering af natriumkanaler og ved at hæmme den vedvarende komponent af natriumstrømmen. Den præcise virkningsmekanisme, hvorved cenobamat udøver sine terapeutiske virkninger hos patienter med fokale anfald, kendes ikke.

Farmakodynamisk virkning

Kardiologisk elektrofysiologi

I et placebokontrolleret QT-forsøg med raske frivillige er der observeret dosisafhængig forkortelse af QTcF-intervallet med cenobamat. Den gennemsnitlige $\Delta\Delta\text{QTcF}$ er -10,8 [CI: -13,4; -8,2] msek. ved 200 mg én gang dagligt og -18,4 [CI: -21,5; -15,2] msek. ved 500 mg én gang dagligt (1,25 gange den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret reduktioner i QTc-intervallet under 340 msek (se pkt. 4.4).

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af cenobamat som supplerende behandling ved fokale anfald blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterforsøg hos voksne patienter med fokal epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret på trods af tidligere behandling med antiepileptiske lægemidler. Patienterne blev behandlet med ét til tre samtidige antiepileptiske lægemidler, som forblev stabile i løbet af den dobbeltblindede forsøgsbehandling. Den daglige dosis cenobamat lå på mellem 100 og 400 mg/dag.

Forsøget havde en 8-ugers prospektiv baselineperiode, hvorunder patienterne skulle have mindst 3 eller 4 partielle anfald pr. 28 dage uden en anfaldsfri periode på over 3 til 4 uger, efterfulgt af en 18-ugers behandlingsperiode, herunder 12 uger på en fast dosis. De mest almindelige antiepileptiske lægemidler på tidspunktet for forsøgstillmelding var levetiracetam, lamotrigin, carbamazepin og lacosamid. Alle forsøgspersoner, som blev tilmeldt forsøget, havde fortsatte krampeanfald på trods af, at størstedelen havde haft en anamnese med behandling med 2 eller flere antiepileptiske lægemidler. Over 80 % af patienterne tog to eller flere, samtidige antiepileptiske lægemidler på tidspunktet for forsøgstillmelding. Effektrésultatene er sammenfattet i tabel 3.

Forsøget sammenlignede cenobamatdoser på 100 mg/dag, 200 mg/dag og 400 mg/dag med placebo ud over standardbehandling. Forsøgspersonerne fortsatte stabil behandling med ét til tre antiepileptiske lægemidler. Patienterne blev startet på en daglig dosis på 50 mg og derefter øget med 50 mg/dag hver uge, indtil der blev opnået 200 mg/dag, og derpå øget med 100 mg/dag hver uge hos forsøgspersoner, som blev randomiseret til 400 mg/dag.

Tabel 3 viser andelen af patienter, som udviste en 50 % eller større reduktion i anfaldshyppighed i forhold til baseline.

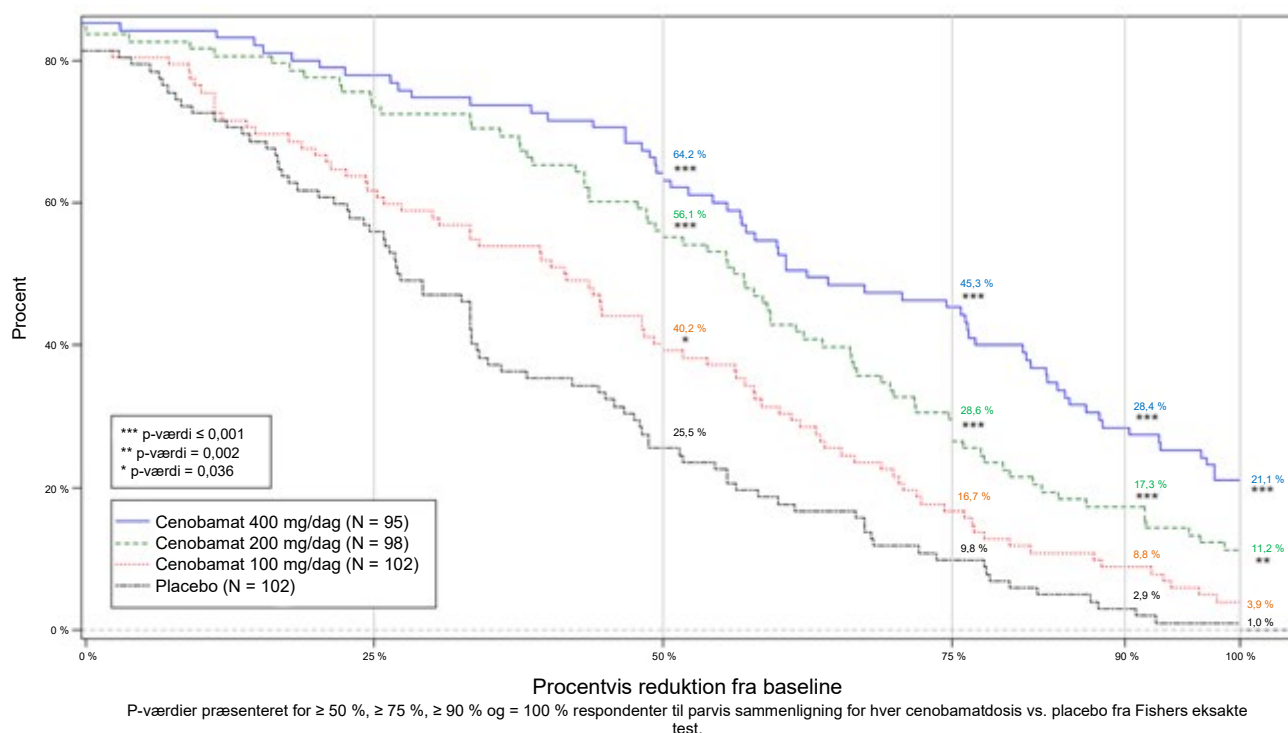
Tabel 3. Andel af patienter, der udviste 50 % eller større respons i forsøg C017

Forsøg	Behandlingsstandard og placebo	Behandlingsstandard og cenobamat		
		100 mg/dag	200 mg/dag	400 mg/dag
Forsøg C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
50 % respondentfrekvens ¹	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Forskel mellem cenobamat og placebo		14,7 % (p=0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

¹Over 12 uger med dobbeltblindet behandling med fast dosis

Figur 1 viser procentdelen af patienter efter kategori af anfaldsrespons under vedligeholdelsesfasen med stadigt strengere responskriterier.

Figur 1: Kumulativ fordeling af procentvis reduktion i anfald i forhold til baseline efter behandlingsgruppe i 12-ugers perioden med fast dosis i forsøget



I forsøget fik 4 ud af 102 (3,9 %) patienter i gruppen, som fik cenobamat 100 mg/dag, 11 ud af 98 (11,2 %) patienter i gruppen, som fik cenobamat 200 mg/dag, 20 ud af 95 (21,1 %) patienter i gruppen, som fik cenobamat 400 mg/dag, og 1 ud af 102 (1 %) patienter i placebogruppen opnåede anfaldsfrihed (100 % reduktion i anfald) i løbet af den 12-ugers periode med fast dosis. Tilsvarende reaktioner blev set på tværs af subpopulationer, der var større end eller mindre end den mediane anfaldshyppighed og større end eller mindre end den gennemsnitlige sygdomsvarighed.

Langsigtet ikke-blindet forsøg

Størstedelen af forsøgspersonerne valgte at blive tilmeldt den ikke-blindede forlængelse fra forsøg 1 (98,9 %). 80 % af forsøgspersonerne forblev i forsøget i mindst 12 måneder og 58 % i mindst 60 måneder. Der blev indsamlet yderligere data om anfaldshyppighed, som var i overensstemmelse med resultaterne fra den dobbeltblindede del af forsøget.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ontozry i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med epilepsi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cenobamat absorberes godt (mindst 88 % baseret på urinopsamling) efter oral administration, med en median på T_{max} på mellem 1 og 4 timer efter administration af enkelt- eller flerdosis i fastende tilstand i området fra 10 til 400 mg.

Administration sammen med et fedtrigt måltid (800-1 000 kcal med 50 % fedt) viste ingen signifikant effekt på hastigheden og omfanget af absorption af cenobamat.

Plasmaeksposeringen for cenobamat i form af knuste tabletter, der blev blandet med vand og administreret oralt eller via nasogastrisk sonde, var sammenlignelig med plasmaeksposeringen for

cenobamat i form af hele tabletter (konfidensinterval for AUC og C_{max} inden for 80-125 %). Median T_{max} for knuste tabletter er 0,5 time.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen (V_d/F) af cenobamat efter oral administration er ca. 40-50 l. Plasmaproteinbinding af cenobamat er 60 % og uafhængig af koncentration *in vitro*. Cenobamat binder sig primært til humant albuminprotein.

Biotransformation

Cenobamat metaboliseres i udstrakt grad. Den primære metaboliske bane er glucuronidering via UGT2B7 og i mindre grad af UGT2B4. Mindre baner for cenobamats metabolisme inkluderer oxidation via CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 og i mindre grad af CYP2C19 og CYP3A4/5.

Elimination

Cenobamat og dets metabolitter elimineres primært via urin. Udskillelse via afføring udgjorde kun 5,2 % af dosen. Mere end 50 % af dosen blev udskilt inden for 72 timer. Den tilsyneladende terminale halveringstid af cenobamat i plasma var 50-60 timer inden for det terapeutiske område på 100 mg/dag til 400 mg/dag. Steady-state opnåedes inden 14 dage.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} af cenobamat steg proportionalt med stigende doser efter enkelte orale doser fra 5 til 750 mg og flere orale doser fra 50 til 500 mg/dag. Steady-state-eksponeringer (C_{max} og AUC) steg proportionalt med stigende doser i det terapeutiske område (100 til 400 mg), men doser under 100 mg/dag kan udskilles hurtigere.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Cenobamat plasma AUC var 1,4 gange til 1,5 gange højere hos forsøgspersoner med mild (CL_{cr} 60 til < 90 ml/min.) og moderat (CL_{cr} 30 til < 60 ml/min.) nedsat nyrefunktion efter en enkelt oral dosis på 200 mg cenobamat sammenlignet med raske kontrolpersoner. Hos forsøgspersoner med alvorlig (CL_{cr} < 30 ml/min.) nedsat nyrefunktion, ændrede cenobamat plasma AUC sig ikke signifikant sammenlignet med raske kontroller efter en enkelt oral dosis på 100 mg cenobamat (se pkt. 4.2). Virkningen af hæmodialyse på cenobamats farmakokinetik er ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Cenobamat plasma AUC var 1,9 gange og 2,3 gange højere hos forsøgspersoner med henholdsvis mild og moderat nedsat leverfunktion efter en enkelt oral dosis på 200 mg cenobamat sammenlignet med tilsvarende raske kontroller (se pkt. 4.2). Effekten af svært nedsat leverfunktion på cenobamats farmakokinetik er ikke undersøgt.

Køn

Der blev ikke observeret nogen forskel i cenobamats farmakokinetik mellem mandlige og kvindelige patienter.

Etnisk oprindelse

Der blev ikke noteret nogen klinisk signifikant effekt af etnicitet på cenobamats farmakokinetik i en populations-FK-analyse af samlede data fra kliniske forsøg fra forsøgspersoner, der var kategoriseret som asiatisk, sort, kaukasisk, latinamerikansk eller andet.

Kropsvægt

En 45 % reduktion i eksponering er estimeret over et kropsvægtområde på 54 kg til 112 kg. Denne variabilitet anses ikke for at være klinisk relevant ved etablering af en cenobamatdosis. Det kan dog

være nødvendigt at overveje justering af cenobamatdosen hos patienter, som oplever vægtændringer på $\geq 30\%$ af deres oprindelige kropsvægt eller mere.

Ældre patienter (65 år og derover)

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i cenobamats farmakokinetik baseret på alder på baggrund data fra forsøgspersoner i alderen 18 år til 77 år.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Ontozry hos patienter under 18 år er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Den maksimale systemiske eksponering, der blev opnået i karcinogenicitetsundersøgelsen af rotter, var imidlertid mindre end hos mennesker ved den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) på 400 mg dagligt.

Toksicitet ved gentagne doser

Maksimale doser i toksicitetsforsøg med gentagne doser var begrænset af cenobamats overdrevne CNS-virkninger (herunder hypoaktivitet, ukoordineret gang, hypotermi og rysten). Systemisk eksponering ved NOAEL (niveau uden observeret negativ effekt) var lig med eller under eksponeringer opnået hos mennesker ved MRHD.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Undersøgelser vedrørende reproduktiv toksicitet med en daglig peroral administration har vist bivirkninger på den embryo-føtal og postnatal udvikling. Der er ikke observeret bivirkninger i forbindelse med fertilitet ved en målrettet undersøgelse med rotter. Men systemiske eksponeringer var ved de respektive NOAEL'er i undersøgelser for fertilitet, embryo-føtal udvikling samt præ- og postnatal udvikling under human eksponering ved MRHD.

Cenobamat udviste ikke nogen teratogene virkninger, når det administreres peroralt to gange dagligt til hunrotter og en gang dagligt til hunkaniner i løbet af organogeneseperioden. Men administration af cenobamat til drægtige kaniner resulterede i øget embryo-føtal mortalitet på et dosisniveau, der var forbundet med maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved de respektive NOEL'er (niveau uden observeret effekt) var under human eksponering ved MRHD (maximum recommended human dose).

Når cenobamat blev administreret til hunrotter under graviditeten og amning, blev der observeret neuroadfærdsforringelse (øget respons på auditiv forskrækkelsesrespons) hos afkom ved alle doser og nedsat vægtøgning før fravænning og bivirkninger på hunrottens forplantningsfunktion (nedsat antal corpora lutea, implantationer og levende fostre) hos afkommet.

Overførsel af cenobamat fra placenta og modermælken blev bekræftet ved tilstedeværelse af cenobamat i både fostervand og fosterblod fra drægtige rotter og i mælken hos lakterende rotter.

Miljøriskovurderingen viste, at cenobamat er meget persistent (vP) i vandmiljøer (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Indhold af tablet og filmovertrukket tablet

lactosemonohydrat
magnesiumstearat (E470b)
mikrokrystallinsk cellulose (E460)
kolloid vandfri silika (E551)
natriumstivelsesglycolat

Filmovertræk

25 mg og 100 mg filmovertrukne tabletter
indigo karmin aluminium lak (E132)
rød jernoxid (E172)
gul jernoxid (E172)
macrogol
delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203)
talkum (E553b)
titandioxid (E171)

50 mg filmovertrukne tabletter
gul jernoxid (E172)
macrogol
delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203)
talkum (E553b)
titandioxid (E171)

150 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter
rød jernoxid (E172)
gul jernoxid (E172)
macrogol
delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203)
talkum (E553b)
titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/aluminium blisterkort

Ontozry startpakke til behandling tabletter a 12,5 mg og filmovertrukne tabletter a 25 mg
Pakke med 14 tabletter a 12,5 mg og 14 filmovertrukne tabletter a 25 mg

Ontozry 50 mg filmovertrukne tabletter
50 mg-pakker med 14, 28 eller 84

Ontozry 100 mg filmovertrukne tabletter
100 mg-pakker med 14, 28 eller 84

Ontozry 150 mg filmovertrukne tabletter
150 mg-pakker med 14, 28 eller 84

Ontozry 200 mg filmovertrukne tabletter
200 mg-pakker med 14, 28 eller 84

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Cenobamat er meget persistent (vP) i vandmiljøer. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

En knust tablet kan også administreres gennem en nasogastrisk ernæringssonde (NG-sonde). I så fald knuses tabletten til pulver og blandes med vand (25 ml).
Se pkt. 4.2 for detaljeret information om indgivelse gennem en nasogastrisk sonde.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26/03/2021
Dato for seneste fornyelse: 17/11/2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Expodo,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
Sydkorea

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE – STARTPAKKE TIL BEHANDLING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 12,5 mg tabletter
Ontozry 25 mg filmovertukne tabletter

cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 12,5 mg tablet indeholder 12,5 mg cenobamat.
Hver 25 mg filmovertukne tablet indeholder 25 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Startpakke til behandling
Hver pakke med 28 tabletter til en 4-ugers behandlingsplan indeholder:
14 tabletter a 12,5 mg
14 filmovertukne tabletter a 25 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/530/001 14 tabletter a 12,5 mg og 14 filmovertrukne tabletter a 25 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON INKLUDERET I STARTPAKKE TIL BEHANDLING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 12,5 mg tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 12,5 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Uge 1 og 2

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/001 14 tabletter a 12,5 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 12,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – STARTPAKKE TIL BEHANDLING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ontozry 12,5 mg tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON INKLUDERET I STARTPAKKE TIL BEHANDLING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 25 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 25 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Uge 3 og 4

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/001 14 filmovertrukne tabletter a 25 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ontozry 25 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 50 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 50 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/002	14 filmovertukne tabletter a 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 filmovertukne tabletter a 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 filmovertukne tabletter a 50 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 50 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 100 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 100 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/005	14 filmovertrukne tabletter a 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 filmovertrukne tabletter a 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 filmovertrukne tabletter a 100 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 100 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 150 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukne tablet indeholder 150 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/008	14 filmovertrukne tabletter a 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 filmovertrukne tabletter a 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 filmovertrukne tabletter a 150 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 150 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 200 mg filmovertukne tabletter
cenobamat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukne tablet indeholder 200 mg cenobamat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1530/011	14 filmovertrukne tabletter a 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 filmovertrukne tabletter a 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 filmovertrukne tabletter a 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ontozry 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ontozry 200 mg filmovertrukne tabletter
cenobamat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ontozry 12,5 mg tabletter
Ontozry 25 mg filmoovertrukne tabletter
Ontozry 50 mg filmoovertrukne tabletter
Ontozry 100 mg filmoovertrukne tabletter
Ontozry 150 mg filmoovertrukne tabletter
Ontozry 200 mg filmoovertrukne tabletter
cenobamat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ontozry
3. Sådan skal du tage Ontozry
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ontozry indeholder det aktive stof cenobamat. Det tilhører en gruppe lægemidler som kaldes "antiepileptika". Disse lægemidler bruges til at behandle epilepsi, en tilstand med krampeanfald eller andre anfald på grund af unormal aktivitet i hjernen.

Ontozry anvendes i kombination med andre antiepileptiske lægemidler til voksne patienter med epilepsi, som ikke er blevet tilstrækkeligt kontrolleret, på trods af at de er blevet behandlet med mindst 2 antiepileptiske produkter, til behandling af en type epilepsi, der har fokale anfald med eller uden sekundær generalisering. Fokale anfald er anfald, der er forårsaget af unormal hjerneaktivitet, der starter i en del af hjernens ene side, og sekundær generalisering betyder, at den unormale aktivitet spredt sig til begge sider af hjernen. Lægemidlet kan kun bruges til voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ontozry

Tag ikke Ontozry

- hvis du er allergisk over for cenobamat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er født med hjerteproblemer med ændringer i den elektriske aktivitet i hjertet i forbindelse med en sjælden lidelse, der kaldes familiært kort QT-syndrom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Ontozry eller under behandlingen:

- Hvis du tidligere har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på dig selv. Nogle få mennesker, som behandles med antiepileptiske lægemidler, såsom Ontozry, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis du på noget tidspunkt har nogen af disse tanker, skal du straks kontakte lægen.
- Hvis du har en alvorlig hudreaktion, som kan omfatte høje temperaturer og andre influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet, udslæt, der breder sig til andre dele af kroppen, hævede kirtler (forstørrede lymfeknuder) og blodprøver, der viser forhøjede koncentrationer af leverenzymmer og af en type hvide blodlegemer (eosinofili).

Lever sygdomme

- Lægen skal tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, før du påbegynder behandling med Ontozry, og under behandlingen med Ontozry. Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du udvikler en pludselig sygdom, og især hvis den er forbundet med et eller flere af de tegn og symptomer, der er beskrevet i punkt 4 – *Lever sygdomme*.

Børn og unge

Ontozry anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med Ontozry

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du tager Ontozry sammen med visse andre lægemidler, kan det påvirke, hvordan de andre lægemidler virker, eller hvordan Ontozry virker. Du må ikke starte eller stoppe med at bruge anden medicin uden at tale med lægen eller apotekspersonalet.

Fortæl lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler, da din dosis muligvis skal justeres:

- lægemidler, der hjælper dig med at falde i søvn, såsom barbiturater og benzodiazepiner.
- andre lægemidler til behandling af epilepsi, såsom clobazam, phenytoin og phenobarbital, lamotrigin.
- svangerskabsforebyggende lægemidler (orale kontraceptionsmidler), da disse kan være mindre effektive, når de kombineres med Ontozry. Lægen kan ordinere alternative metoder til forebyggelse af graviditet, mens du tager denne medicin og op til 4 uger efter, at du er stoppet med at tage denne medicin.
- lægemidler, som man ved bliver omdannet i kroppen af specifikke grupper af enzymer såsom midazolam (et lægemiddel, der bruges til at standse langvarige, akutte (pludselige) krampeanfald, til beroligelse og søvnproblemer), bupropion (et lægemiddel, der bruges ved rygestop), omeprazol (et lægemiddel, der bruges til at behandle halsbrand eller mavesår), baricitinib (et lægemiddel, der bruges til at behandle smertefulde betændelsestilstande i leddene eller hudeksem), cefaclor (et antibiotikum), empagliflozin (et lægemiddel, der bruges til at behandle et højt blodsukker ved diabetes), penicillin G (et antibiotikum), ritobegron (et lægemiddel, der bruges til at behandle en overaktiv blære), sitagliptin (et lægemiddel, der bruges til at kontrollere et højt blodsukker ved diabetes).

Brug af Ontozry sammen med alkohol

Du må ikke tage dette lægemiddel sammen med alkohol. Ontozry kan øge alkohols virkninger, såsom fornemmelsen af at være træt eller søvngig, og du bør ikke drikke alkohol sammen med dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag kun Ontozry under graviditet, hvis du og din læge beslutter, at det er absolut nødvendigt. Du skal bruge effektiv prævention, mens du bruger cenobamat, og indtil 4 uger efter at du er holdt op med at tage dette lægemiddel. Spørg din læge om rådgivning vedrørende effektive præventionsmetoder. Du bør stoppe med at amme, mens du tager Ontozry.

Trafik- og arbejdssikkerhed

- Du kan føle dig søvnig, svimmel eller træt og dit syn kan være nedsat, mens du tager Ontozry.
- Disse virkninger er mere sandsynlige i starten af behandlingen eller efter din dosis er blevet øget.
- Du må ikke køre bil, cykle eller bruge værktøj eller maskiner, hvis dine reaktioner er langsommere, og før du ved, hvordan lægemidlet påvirker dig.

Ontozry indeholder laktose

Tal med lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Ontozry

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage Ontozry sammen med anden medicin til behandling af epilepsi.

Den anbefalede dosis er

Du vil starte Ontozry med en daglig dosis på én 12,5 mg tablet i de første 2 uger, efterfulgt af én 25 mg tablet én gang om dagen i de næste 2 uger. Derefter justeres din dosis gradvist hver 2. uge, indtil du når den dosis, der virker bedst. Din læge vil finde den rigtige daglige dosis til dig og kan være nødt til at justere den med tiden.

Den anbefalede daglige dosis er mellem 200 mg og 400 mg én gang dagligt.

Anvendelse

Tag den anbefalede dosis én gang om dagen på omtrent samme tidspunkt. Du kan tage Ontozry når som helst enten om dagen eller om aftenen, med mad eller mellem måltiderne.

Slug tabletterne hele med et glas vand. Du må ikke dele tabletterne i halve, da de ikke egner sig til at blive delt i to lige store halvdele.

Tabletten kan tages hel, eller den kan knuses. Den knuste tablet kan blandes med vand og indtages gennem munden eller indgives via en sonde gennem næsen til mavesækken (nasogastrisk sonde).

Indgivelse af knuste tabletter via nasogastrisk sonde (NG-sonde)

Ontozry knust tablet kan blandes med vand og også indgives gennem en nasogastrisk ernæringssonde (NG-sonde) som følger:

1. Knus det rette antal tabletter til den ordinerede dosis.
2. Bland den/de knuste tabletter med 25 ml vand i en passende beholder.
3. Ryst for at opslæmme den/de knuste tabletter.
4. Sørg for, at der ikke er partikler tilbage i beholderen, og overfør suspensionen med en sprøjte til NG-sonden.
5. Fyld kateterspids-sprøjten igen med 10 ml vand, hvirvl forsigtigt rundt og indgiv.
6. Bekræft visuelt, at der ikke er nogen partikler tilbage i sprøjten. Gentag trin 5, hvis der er partikler tilbage.

Kontakt lægen, hvis du har yderligere spørgsmål.

Hvis du har taget for meget Ontozry

Kontakt lægen. Du kan føle dig svimmel, træt og søvnig.

Hvis du har glemt at tage Ontozry

Tag den glemte dosis, så snart du husker det, hvis der er gået mindre end 12 timer efter, at du skulle have taget den. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Ontozry

Du må ikke reducere dosen eller holde op med at tage Ontozry uden at rådføre dig med lægen. Lægen vil forklare, hvordan du stopper med at tage Ontozry ved gradvist at nedsætte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du har nogen af følgende alvorlige bivirkninger:

Sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1 000 personer):

- en alvorlig hudreaktion, som kan omfatte feber og andre influenzalignende symptomer, udslæt i ansigtet, udslæt, der breder sig til andre dele af kroppen, og hævede kirtler (forstørrede lymfeknuder). Blodprøver kan vise forhøjede koncentrationer af leverenzzymer og af en type hvide blodlegemer (eosinofili).

Lever sygdomme

- hvis du udvikler en pludselig sygdom, især hvis den er forbundet med kvalme, gentagen opkastning, ekstrem træthed, mavesmerter, døsighed, svaghed, manglende appetit, smerter i den øvre del af maven, gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene), usædvanligt mørk urin, bleg eller lerfarvet afføring eller øget tendens til blå mærker. Disse symptomer kan være tegn på en alvorlig leversygdomme (se punkt 2).

Du kan få følgende andre bivirkninger af denne medicin. Fortæl lægen, hvis du har nogen af følgende:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer):

- fornemmelse af at være søvnig (somnolens), bedøvet eller meget træt (udmattethed)
- fornemmelse af svimmelhed
- fornemmelse af at dreje rundt (vertigo)
- problemer med koordination af bevægelser eller med at holde balancen (ataksi, gangforstyrrelser, unormal koordination)
- hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- nedsat hukommelse, forvirring
- nervøsitet
- svært ved at sige ord eller at tale
- hurtige og ukontrollerbare øjenbevægelser (nystagmus), sløret syn, dobbeltsyn
- kvalme (føle sig utilpas), opkastning, forstoppelse eller diarré
- mundtørhed
- udslæt, kløe
- hævede øjenlåg, hævede lemmer
- blodprøver, der viser stigninger i koncentrationer af visse leverenzzymer

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- allergiske reaktioner
- tanker om selvskade eller selvmord

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ontozry indeholder:

- Aktivt stof: cenobamat.
Hver Ontozry 12,5 mg tablet indeholder 12,5 mg cenobamat.
Hver Ontozry 25 mg filmovertrukne tablet indeholder 25 mg cenobamat.
Hver 50 mg filmovertrukne tablet indeholder 50 mg cenobamat.
Hver 100 mg filmovertrukne tablet indeholder 100 mg cenobamat.
Hver 150 mg filmovertrukne tablet indeholder 150 mg cenobamat.
Hver 200 mg filmovertrukne tablet indeholder 200 mg cenobamat.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), laktosemonohydrat, natriumstivelsesglycolat, kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat (E470b)

25 mg og 100 mg filmovertrukne tabletter: indigo karmin aluminium lak (E132), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), polyethylenglycol 3350, delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203), talkum, titandioxid (E171)

50 mg filmovertrukne tabletter: gul jernoxid (E172), polyethylenglycol 3350, delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203), talkum, titandioxid (E171)

150 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter: rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), polyethylenglycol 3350, delvist hydrolyseret poly(vinylalkohol) (E1203), talkum (E553b), titandioxid (E171)

Udseende og pakningsstørrelser

Ontozry 12,5 mg er ubelagte, runde hvide til rødhvide tabletter med AV på den ene side og '12' på den anden side.

Ontozry 25 mg er runde brune filmovertrukne tabletter med AV på den ene side og '25' på den anden side.

Ontozry 50 mg er runde gule filmovertrukne tabletter med AV på den ene side og '50' på den anden side.

Ontozry 100 mg er runde brune filmovertrukne tabletter med AV på den ene side og '100' på den anden side.

Ontozry 150 mg er runde lyseorange filmovertrukne tabletter med AV på den ene side og '150' på den anden side.

Ontozry 200 mg er ovale lyseorange filmovertrukne tabletter med AV på den ene side og '200' på den anden side.

Ontozry startpakke til behandling indeholder 14 tabletter a 12,5 mg og 14 filmovertrukne tabletter a 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter fås i pakker med 14, 28 eller 84.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom - Italien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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	

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF
BETINGELSERNE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for cenobamat er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de tilgængelige data om cenobamat-associeret leverskade fra klinisk(e) forsøg, litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og et positivt de-challenge, samt under hensyntagen til en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC-rapportøren, at der i mindste er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem cenobamat og leverskade. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende cenobamat bør ændres i overensstemmelse hermed. CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for cenobamat er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende cenobamat forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.