

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ontozry 12,5 mg tabletten  
Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten  
Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten  
Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten  
Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten  
Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Ontozry 12,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 12,5 mg cenobamaat.

### Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg cenobamaat.

### Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg cenobamaat.

### Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg cenobamaat.

### Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg cenobamaat.

### Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg cenobamaat.

### Hulpstof met bekend effect

Elke 12,5 mg tablet bevat 39,7 mg lactosemonohydraat.  
Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 79,3 mg lactosemonohydraat.  
Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 158,7 mg lactosemonohydraat.  
Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 108,7 mg lactosemonohydraat.  
Elke 150 mg filmomhulde tablet bevat 163 mg lactosemonohydraat.  
Elke 200 mg filmomhulde tablet bevat 217,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Ontozry 12,5 mg tablet

Tablet

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde tablet

Ontozry 12,5 mg tablet

Niet-omhulde, ronde, witte tot gebroken witte tablet met AV op één kant en '12' op de andere kant

Ontozry 25 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde, ronde, bruine tablet met AV op één kant en '25' op de andere kant

Ontozry 50 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde, ronde, gele tablet met AV op één kant en '50' op de andere kant

Ontozry 100 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde, ronde, bruine tablet met AV op één kant en '100' op de andere kant

Ontozry 150 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde, lichtoranje, ronde tablet met AV op één kant en '150' op de andere kant

Ontozry 200 mg filmomhulde tablet

Filmomhulde, ovale, lichtoranje tablet met AV op één kant en '200' op de andere kant

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ontozry is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van aanvallen met focaal begin met of zonder secundaire generalisatie bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

De aanbevolen startdosis van cenobamaat is 12,5 mg per dag, geleidelijk aan getitreerd tot de aanbevolen streefdosis van 200 mg per dag. Op basis van de klinische respons kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 400 mg per dag.

Het aanbevolen titratieschema wordt vermeld in tabel 1. Dit mag niet worden overschreden vanwege de kans op ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

**Tabel 1: De aanbevolen dosis bij volwassenen met aanvallen met focaal begin bij epilepsie**

Behandelingsfase	Dosis (per dag, oraal)	Duur
Start van de behandeling	12,5 mg	Week 1 en 2
	25 mg	Week 3 en 4
Titratie	50 mg	Week 5 en 6

	100 mg	Week 7 en 8
	150 mg	Week 9 en 10
Streefdosis	200 mg	Week 11 en 12 en verder
Dosisoptimalisatie	Sommige patiënten die geen optimale controle van de aanvallen bereiken, kunnen baat hebben bij doses hoger dan 200 mg (verhoogd in stappen van 50 mg/dag elke twee weken) tot een maximum van 400 mg per dag.	

#### *Gemiste doses*

Als patiënten een dosis overslaan, wordt aanbevolen dat ze een enkele dosis nemen zodra ze het zich herinneren, tenzij er minder dan 12 uur is tot hun volgende geplande dosis.

#### *Stopzetting*

Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel geleidelijk aan stop te zetten om de kans op rebound-aanvallen te minimaliseren (d.w.z. over een periode van ten minste 2 weken), tenzij veiligheidsproblemen een plotse stopzetting vereisen.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Er nam een te klein aantal proefpersonen van 65 jaar en ouder deel aan klinische onderzoeken van cenobamaat om te bepalen of deze anders reageerden dan jongere patiënten. Bij oudere proefpersonen die anti-epileptische geneesmiddelen nemen, is een hogere incidentie van bijwerkingen gemeld, zoals vermoeidheid, loopstoornissen, vallen, ataxie, evenwichtsstoornissen, duizeligheid en slaperigheid. In het algemeen moet dosisselectie voor een oudere patiënt voorzichtig gebeuren. Doorgaans wordt gestart bij de ondergrens van het doseerbereik, wat het vaker voorkomen van een verminderde lever- of nierfunctie en gelijktijdige ziekte, alsook de mogelijke interacties bij patiënten met polyfarmacie reflecteert (zie rubriek 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Cenobamaat moet met voorzichtigheid worden gebruikt en vermindering van de streefdosis kan worden overwogen bij patiënten met een lichte tot matige (creatinineklaring 30 tot < 90 ml/min) of ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierfunctiestoornis. De maximaal aanbevolen dosis voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis is 300 mg/dag. Cenobamaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met terminaal nierfalen of bij patiënten die hemodialyse ondergaan.

#### *Leverfunctiestoornis*

Blootstelling aan cenobamaat was verhoogd bij patiënten met chronische leverziekte. Een verandering in de startdosis is niet vereist; echter, een verlaging van de streefdoses van maximaal 50% moet mogelijk worden overwogen. De maximaal aanbevolen dosis voor patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis is 200 mg/dag. Cenobamaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ontozry bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Cenobamaat moet gewoonlijk eenmaal per dag worden ingenomen als een enkele orale dosis op om het even welk moment. Het moet echter bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet moet met een glas water worden doorgeslikt. De tabletten kunnen niet nauwkeurig worden gebroken aangezien er geen breuklijn is en de nauwkeurigheid van de dosis niet gegarandeerd kan worden.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Familiaal korte QT-syndroom (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Zelfmoordgedachten

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptische geneesmiddelen bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken met anti-epileptische geneesmiddelen heeft ook een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid op een verhoogd risico voor cenobamaat niet uit. Daarom moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en moet er een gepaste behandeling worden overwogen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten worden aangeraden om medisch advies in te winnen als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag zouden optreden.

#### Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*)

Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kan zijn, is gemeld in verband met cenobamaat indien gestart wordt bij hogere doses en snel getitreerd wordt (wekelijkse dosistitratie of sneller) (zie rubriek 4.8). Wanneer cenobamaat werd gestart bij 12,5 mg/dag en om de twee weken werd getitreerd, werden in een open-label veiligheidsonderzoek bij 1.340 epilepsiepatiënten geen gevallen van DRESS gemeld. Op het moment van het voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van DRESS en nauwgezet gecontroleerd te worden op huidreacties. Symptomen van DRESS zijn meestal, maar niet uitsluitend, koorts, huiduitslag geassocieerd met betrokkenheid van andere orgaansystemen, lymfadenopathie, afwijkingen bij leverfunctietests en eosinofilie. Het is belangrijk op te merken dat er vroege manifestaties van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn, ook al is huiduitslag niet duidelijk. Als er klachten en symptomen verschijnen die wijzen op deze reacties, moet cenobamaat onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

#### QT-verkorting

Een dosisafhankelijke verkorting van het QTcF-interval werd waargenomen met cenobamaat. Verkorting van het QTcF-interval onder 340 msec werd niet waargenomen (zie rubriek 5.1). Klinische onderzoeken leverden geen bewijs dat de combinatie van cenobamaat en andere anti-epileptische geneesmiddelen tot een verdere QT-verkorting heeft geleid. Artsen moeten voorzichtig zijn bij het voorschrijven van cenobamaat in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze tot QT-verkorting leiden.

Familiaal korte QT-syndroom is een zeldzaam genetisch syndroom dat in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op plotselinge dood en ventriculaire aritmieën, met name ventriculaire fibrillatie. Cenobamaat moet niet worden gebruikt bij patiënten met familiaal korte-QT syndroom (zie rubriek 4.3).

#### Bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cenobamaat wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door glucuronidering, met een kleinere bijdrage van oxidatie.

Cenobamaat kan de blootstelling verminderen van producten die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en -2B6. Cenobamaat kan de blootstelling verhogen van producten die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C19. Bij het starten of stopzetten van de behandeling met cenobamaat of bij dosiswijzigingen kan het 2 weken duren om het nieuwe niveau van enzymactiviteit te bereiken.

### Farmacodynamische interacties

#### *CZS-depressiva*

Gelijktijdig gebruik van cenobamaat met andere CZS-depressiva, zoals alcohol, barbituraten en benzodiazepinen, kan het risico op neurologische bijwerkingen verhogen. Daarom kan het zijn dat de doses van barbituraten en benzodiazepinen, op basis van de individuele respons, moeten worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik met cenobamaat, indien klinisch nodig.

### Interacties met andere anti-epileptica

#### *Fenytoïne*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen verminderde gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg/dag en fenytoïne 300 mg/dag de blootstelling aan cenobamaat in lichte mate ( $C_{\max}$  met -27%, AUC met -28%) en verhoogde het de blootstelling aan fenytoïne ( $C_{\max}$  met 67%, AUC met 84%). Er is geen dosisaanpassing van cenobamaat vereist. Fenytoïneconcentraties moeten worden gecontroleerd tijdens de titratie van cenobamaat en op basis van de individuele respons kan het nodig zijn de dosis fenytoïne te verlagen.

#### *Fenobarbital*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg/dag en fenobarbital 90 mg/dag niet tot klinisch belangrijke veranderingen in blootstelling aan cenobamaat, maar leidde het tot verhoogde blootstelling aan fenobarbital ( $C_{\max}$  met 34% en AUC met 37%). Er is geen dosisaanpassing van cenobamaat vereist. Fenobarbitalconcentraties moeten worden gecontroleerd tijdens de titratie van cenobamaat en op basis van de individuele respons kan het nodig zijn de dosis fenobarbital te verlagen.

#### *Clobazam*

Farmacometrische analyses van gegevens van gezonde proefpersonen en patiënten voorspellen dat clobazam de blootstelling aan cenobamaat iets verhoogt (met 24%). Er is geen dosisaanpassing van cenobamaat vereist.

Vanwege een mogelijke toename in blootstelling aan de actieve metabooliet van clobazam (N-desmethylclobazam), in verband met de inductie van CYP3A4 (vorming) en de remming van CYP2C19 (eliminatie), moet de dosis clobazam misschien worden verlaagd.

#### *Lamotrigine*

Farmacometrische analyses van gegevens van gezonde proefpersonen en patiënten toonden aan dat gelijktijdige toediening van cenobamaat met lamotrigine geen effect had op de blootstelling aan cenobamaat, maar leidde tot een dosisafhankelijke verlaging van lamotrigineconcentraties (met -21%, -35% en -52% voor cenobamaat 100, 200 en 400 mg/dag). Op basis van subpopulatie-analyses van patiënten die gelijktijdig lamotrigine namen, kunnen bij gelijktijdige toediening van lamotrigine hogere doses (200-400 mg/dag) cenobamaat nodig zijn voor de werkzaamheid. Afhankelijk van de individuele respons moet de dosis cenobamaat mogelijk worden verhoogd.

#### *Carbamazepine*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen werd bij gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg eenmaal daags en carbamazepine 200 mg tweemaal daags geen significante verandering in blootstelling aan cenobamaat aangetoond, maar de blootstellingen aan carbamazepine waren licht verminderd ( $C_{\max}$  verminderd met 23%, AUC met 24%). Er werd geen klinisch betekenisvolle

verlaging van de werkzaamheid waargenomen bij de subpopulatie-analyses van patiënten die gelijktijdig carbamazepine namen. Daarom is er geen aanpassing van de dosis vereist.

#### *Valproïnezuur*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen werden bij gelijktijdige toediening van cenobamaat 150 mg eenmaal daags en valproïnezuur 1.000 mg eenmaal daags geen significante veranderingen aangetoond in blootstelling aan een van beide geneesmiddelen. Farmacometrische analyses van gegevens van gezonde proefpersonen en patiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening van cenobamaat met valproïnezuur geen invloed had op cenobamaatblootstellingen en geen klinisch relevante vermindering van de valproïnezuurconcentratie gaf. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist.

#### *Lacosamide, levetiracetam en oxcarbazepine*

Farmacometrische analyses van gegevens van gezonde proefpersonen en patiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening met lacosamide, levetiracetam of oxcarbazepine geen invloed had op de blootstelling aan cenobamaat, en cenobamaat had geen klinisch relevant effect op blootstellingen aan lacosamide, levetiracetam of oxcarbazepine. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor cenobamaat, lacosamide, levetiracetam of oxcarbazepine.

#### Andere geneesmiddelen

##### *Orale anticonceptiemiddelen*

Cenobamaat toonde een dosisafhankelijke inductie van CYP3A4 die de blootstelling (AUC) aan het CYP3A4-substraat, midazolam 2 mg, met 72% verminderde met cenobamaat 200 mg/dag bij gezonde proefpersonen. Aangezien hormonale anticonceptiemiddelen ook door CYP3A4 kunnen worden gemetaboliseerd, kan hun werkzaamheid verminderd zijn door gelijktijdig gebruik met cenobamaat. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en gelijktijdig orale anticonceptie gebruiken, aanvullende of alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden gebruiken (zie rubriek 4.6).

##### *CYP3A4-substraten*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen verminderde gelijktijdige toediening van cenobamaat 100 en 200 mg eenmaal daags de blootstellingen (AUC) aan het CYP3A4-substraat, midazolam 2 mg, met respectievelijk 27% en 72%. Een verhoging van de dosis geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, kan vereist zijn bij gelijktijdig gebruik met cenobamaat.

##### *CYP2B6-substraten*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen verminderde gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg eenmaal daags de blootstellingen aan het CYP2B6-substraat, bupropion 150 mg ( $C_{max}$  verminderde met 23%, AUC verminderde met 39%). Een verhoging van de dosis geneesmiddelen die door CYP2B6 gemetaboliseerd worden, kan vereist zijn bij gelijktijdig gebruik met cenobamaat.

##### *CYP2C19-substraten*

In een onderzoek bij gezonde proefpersonen verhoogde gelijktijdige toediening van cenobamaat 200 mg eenmaal daags de blootstellingen aan het CYP2C19-substraat, omeprazol 20 mg ( $C_{max}$  stijging met 83%, AUC stijging met 107%). Een verlaging van de dosis geneesmiddelen die door CYP2C19 gemetaboliseerd worden, kan vereist zijn bij gelijktijdig gebruik met cenobamaat.

##### *OAT3-substraten*

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat cenobamaat OAT3 remt, een transporter die voornamelijk betrokken is bij de eliminatie van bepaalde geneesmiddelen (bijv. baricitinib, cefaclor, empagliflozine, penicilline G, ritobegron en sitagliptine). Daarom kan gelijktijdige toediening van cenobamaat en geneesmiddelen die door OAT3 getransporteerd worden, resulteren in hogere blootstelling aan deze geneesmiddelen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

## Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie bij mannen en vrouwen

Cenobamaat wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen die zwanger kunnen worden en gelijktijdig orale anticonceptie gebruiken, moeten aanvullende of alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met cenobamaat en tot vier weken nadat de behandeling is stopgezet (zie rubriek 4.5).

## Zwangerschap

### *Risico in verband met epilepsie en anti-epileptica in het algemeen*

Het is aangetoond dat bij de nakomelingen van behandelde vrouwen met epilepsie de prevalentie van misvormingen twee tot drie keer groter is dan het percentage van ongeveer 3% bij de algemene bevolking. In de behandelde populatie werd een toename van misvormingen waargenomen met polytherapie; de mate waarin de behandeling en/of de onderliggende aandoening verantwoordelijk is, werd echter niet opgehelderd. Stopzetting van anti-epileptische behandelingen kan leiden tot verergering van de ziekte, wat schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus.

### *Risico in verband met cenobamaat*

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Ontozry bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat cenobamaat de placenta van ratten passeert. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij niveaus die lager zijn dan de klinische blootstelling (zie rubriek 5.3). Ontozry mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met cenobamaat noodzakelijk maakt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens het gebruik van cenobamaat en tot vier weken nadat de behandeling is stopgezet (zie rubriek 4.5).

## Borstvoeding

Het is niet bekend of cenobamaat of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Onderzoeken bij ratten toonden uitscheiding van cenobamaat in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Ontozry.

## Vruchtbaarheid

De effecten van cenobamaat op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet bekend. De resultaten van dieronderzoek zijn onvoldoende vanwege blootstelling onder de klinische niveaus (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ontozry heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Cenobamaat kan leiden tot slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid, verminderd gezichtsvermogen en andere CZS-gerelateerde symptomen die het vermogen om te rijden of machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Patiënten wordt aangeraden geen voertuig te besturen, geen complexe machines te bedienen of andere potentieel gevaarlijke activiteiten uit te voeren tot bekend is of cenobamaat hun vermogen beïnvloedt om deze taken uit te voeren (zie rubriek 4.5).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid en hoofdpijn.

In klinische onderzoeken was het percentage stopzetting vanwege bijwerkingen 5%, 6% en 19% voor patiënten die gerandomiseerd werden naar cenobamaat in doses van respectievelijk 100 mg/dag, 200 mg/dag en 400 mg/dag, vergeleken met 3% bij patiënten die gerandomiseerd werden naar



placebo. De dosis van 400 mg was meer geassocieerd met bijwerkingen, vooral als deze samen met clobazam werd ingenomen.

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren, in aflopende volgorde van frequentie: ataxie (1,6% vs. 0,5% placebo), duizeligheid (1,6% vs. 0,5% placebo), slaperigheid (1,4% vs. 0,5% placebo), nystagmus (0,7% vs. 0% placebo), vertigo (0,7% vs. 0% placebo) en diplopie (0,5% vs. 0% placebo). Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk en het titratieschema moet strikt worden gevolgd.

#### Overzichtstabel van bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken, worden vermeld in tabel 2 per systeem/orgaanklasse (SOC) en per frequentie. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Overzichtstabel van bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen uit klinische onderzoeken
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid*
Psychische stoornissen	Vaak	Verwarde toestand, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Somnolentie*, coördinatie- en loopstoornissen*, hoofdpijn
	Vaak	Dysartrie, nystagmus, afasie, geheugenvermindering
Oogaandoeningen	Vaak	Diplopie, gezichtsvermogen wazig
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Constipatie, diarree, misselijkheid, braken, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag*
	Zelden	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Onderzoeken	Vaak	Leverenzym verhoogd*

\*Samengevoegde termen: **Somnolentie:** somnolentie, vermoeidheid, sedatie en hypersomnie; **Coördinatie- en loopstoornissen:** duizeligheid, vertigo, evenwichtsstoornis, ataxie, loopstoornis en coördinatie afwijkend; **Overgevoeligheid:** overgevoeligheid, geneesmiddelenovergevoeligheid, ooglidooedeem; **Huiduitslag:** huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, gegeneraliseerde huiduitslag, maculaire huiduitslagvlekkerige rash, maculopapulaire uitslag, morbilliforme huiduitslag, papulaire huiduitslag, jeukende huiduitslag; **Leverenzym verhoogd:** alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, leverenzym verhoogd, leverfunctie afwijkend, transaminasen verhoogd.

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

##### *Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*

Drie gevallen van DRESS werden gemeld binnen 2 tot 4 weken na de start met cenobamaat in onderzoeken met hoge startdoses (50 mg of 100 mg eenmaal daags) en wekelijkse dosistitratie of sneller. Wanneer cenobamaat werd gestart met 12,5 mg/dag en om de twee weken werd getitreerd, werden in een open-label veiligheidsonderzoek bij 1.340 epilepsiepatiënten geen gevallen van DRESS gemeld.

Op het moment van het voorschrijven dienen patiënten te worden geadviseerd over de klachten en symptomen van DRESS en nauwgezet gecontroleerd te worden op huidreacties. Symptomen van

DRESS zijn meestal, maar niet uitsluitend, koorts, huiduitslag waarbij andere orgaansystemen betrokken zijn, lymfadenopathie, abnormale leverfunctietests en eosinofilie. Het is belangrijk op te merken dat de vroege symptomen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn, ook al is huiduitslag niet duidelijk. Als er klachten en symptomen verschijnen die wijzen op deze reacties, moet cenobamaat onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing). Ontozry moet altijd worden gestart met 12,5 mg eenmaal daags en mag niet sneller getitreerd worden dan eens in de twee weken (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *Overgevoeligheid*

Vier (0,9%) patiënten die met cenobamaat werden behandeld en één (0,5%) patiënt met placebo kregen last van overgevoeligheid. Twee patiënten in de cenobamaat-dosisgroep kregen last van overgevoeligheid voor het geneesmiddel. Eén patiënt die met cenobamaat werd behandeld, kreeg last van overgevoeligheid en 1 patiënt die met cenobamaat werd behandeld, kreeg ooglidooedeem. De placebopatiënt kreeg last van overgevoeligheid. Alle voorvallen werden geclassificeerd als licht of matig.

#### Ouderen

De veiligheidsgegevens van de samengevoegde dubbelblinde en alle fase 2/3-gegevenssets samen met FK-gegevens uit een fase 1-onderzoek toonden geen bijkomende veiligheidsrisico's bij oudere proefpersonen die  $\geq 65$  jaar oud waren bij toetreding tot het onderzoek. Aanvullende subgroepering per leeftijd voor proefpersonen die  $\geq 65$  jaar oud waren tijdens deelname aan het onderzoek toonde vergelijkbare resultaten voor de bijwerkingen bij deze 87 patiënten vergeleken met de 51 proefpersonen van  $\geq 65$  jaar oud bij toetreding tot het onderzoek (zie rubriek 4.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering zijn naar verwachting consistent met de bekende bijwerkingen van Ontozry en omvatten slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor de effecten van cenobamaat. Algemene ondersteunende zorg van de patiënt is geïndiceerd, inclusief bewaking van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX25.

#### Werkingsmechanisme

Cenobamaat is een kleine molecuul met een dubbel werkingsmechanisme. Het is een positieve allosterische modulator van subtypes van het  $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA<sub>A</sub>)-ionkanaal dat niet bindt aan de bindingsplaats van benzodiazepine. Er is ook aangetoond dat cenobamaat herhaalde neuronale afvuring vermindert door het verbeteren van de inactivering van natriumkanalen en door het remmen van de persistente component van de natriumstroom. Het precieze werkingsmechanisme waarop cenobamaat zijn therapeutische effecten uitoefent bij patiënten met aanvallen met focaal begin, is niet bekend.

## Farmacodynamische effecten

### *Cardiale elektrofysiologie*

In een placebogecontroleerd QT-onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd dosisafhankelijk verkorting van het QTcF-interval waargenomen bij cenobamaat. De gemiddelde  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  is -10,8 [BI: -13,4, -8,2] msec voor 200 mg eenmaal daags en -18,4 [BI: -21,5, -15,2] msec voor 500 mg eenmaal daags (1,25 maal de maximale aanbevolen dosering). Verkorting van het QTc-interval onder 340 msec werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van cenobamaat als adjuvante therapie bij aanvallen met focaal begin werd onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten met epilepsie met focaal begin die niet voldoende onder controle is ondanks een voorgeschiedenis van behandeling met anti-epileptische geneesmiddelen. Patiënten werden behandeld met één tot drie gelijktijdige anti-epileptica die stabiel bleven in de loop van de dubbelblinde onderzoeksbehandeling. De dagelijkse dosis van cenobamaat varieerde van 100 tot 400 mg/dag. Het onderzoek had een prospectieve 8 weken durende baselineperiode, tijdens welke de patiënten ten minste 3 of 4 partiële aanvallen per 28 dagen moesten hebben zonder aanvallen-vrije periode van meer dan 3 tot 4 weken, gevolgd door een 18 weken durende behandelingsperiode met inbegrip van 12 weken met een vaste dosis. De meest algemeen gebruikte anti-epileptische geneesmiddelen op het moment van opname in het onderzoek waren levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine en lacosamide. Alle proefpersonen die aan het onderzoek deelnamen, bleven aanvallen hebben, ondanks een meerderheid met een voorgeschiedenis van behandeling met 2 of meer anti-epileptica. Meer dan 80% van de patiënten nam twee of meer gelijktijdige anti-epileptica op het ogenblik van opname in het onderzoek. De resultaten van de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 3.

Het onderzoek vergeleek doses cenobamaat van 100 mg/dag, 200 mg/dag en 400 mg/dag met placebo, boven op de zorgstandaard. De proefpersonen zetten stabiele behandeling voort op één tot drie anti-epileptica als achtergrondbehandeling. De patiënten begonnen met een dagelijkse dosis van 50 mg die vervolgens elke week werd verhoogd met 50 mg/dag tot 200 mg/dag werd bereikt. Vervolgens werd deze elke week verhoogd met 100 mg/dag bij proefpersonen die werden gerandomiseerd naar 400 mg/dag.

Tabel 3 toont het aandeel patiënten dat een afname van 50% of meer in aanvallenfrequentie had ten opzichte van de baseline.

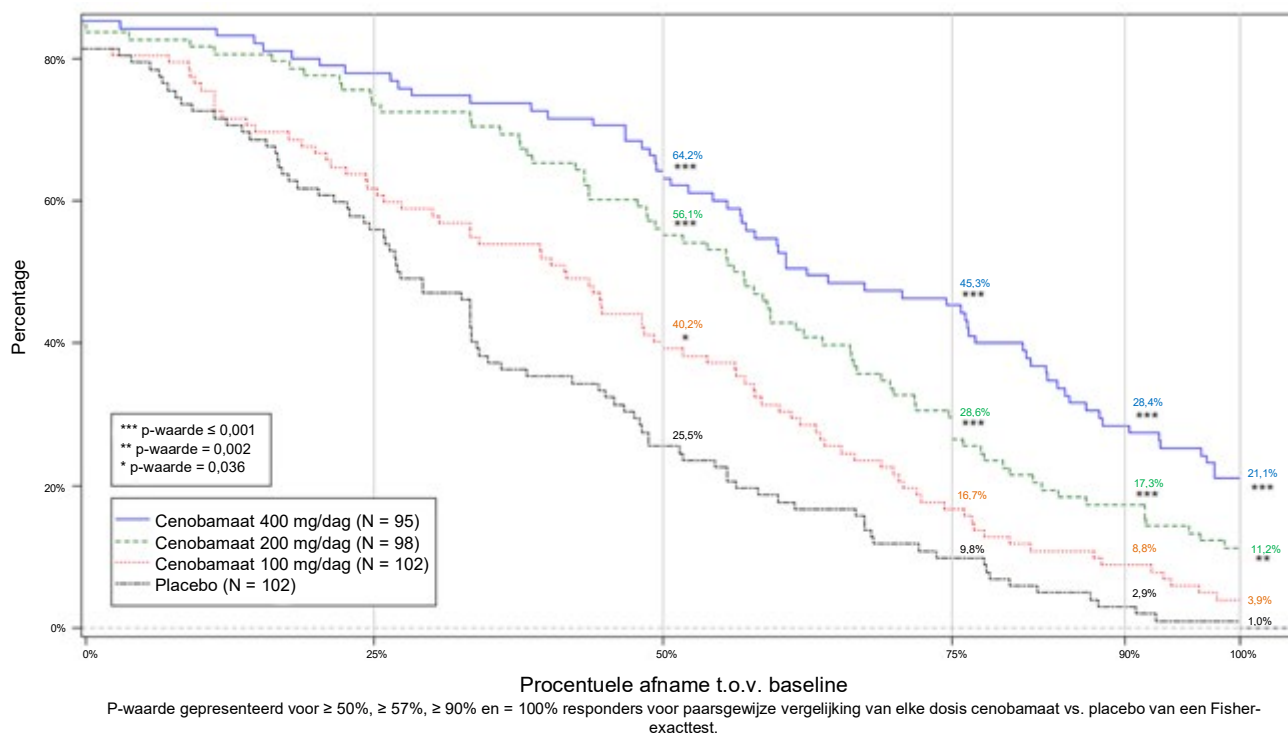
**Tabel 3: Aandeel patiënten met 50% of grotere respons in onderzoek C017**

Onderzoek	Zorgstandaard en placebo	Zorgstandaard en cenobamaat		
		100 mg/dag	200 mg/dag	400 mg/dag
Onderzoek C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
50% responderpercentage <sup>1</sup>	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Vershil cenobamaat placebo		14,7% (p=0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

<sup>1</sup>Meer dan 12 weken vaste dosis van de dubbelblinde behandeling

Afbeelding 1 toont het percentage patiënten per categorie van aanvallenrespons tijdens de onderhoudsfase met steeds strengere criteria voor respons.

**Afbeelding 1: Cumulatieve verdeling van procentuele afname van aanvallen ten opzichte van de baseline per behandelgroep in de periode van 12 weken met vaste dosis in het onderzoek**



In het onderzoek werden 4 van 102 (3,9%) patiënten in de cenobamaatgroep van 100 mg/dag, 11 van 98 (11,2%) patiënten in de cenobamaatgroep van 200 mg/dag, 20 van 95 (21,1%) patiënten in de cenobamaatgroep van 400 mg/dag en 1 van 102 (1%) van de patiënten in de placebogroep aanvallen vrij (100% afname van de aanvallen) tijdens de periode van 12 weken met vaste dosis. Soortgelijke responsen werden waargenomen in subpopulaties groter of kleiner dan de mediane aanvallenfrequentie en langer of korter dan de mediane duur van de ziekte.

### *Langdurig open-label onderzoek*

Het merendeel van de proefpersonen heeft gekozen om deel te nemen aan de open-label uitbreiding van onderzoek 1 (98,9%). 80% van de proefpersonen bleef in het onderzoek gedurende ten minste 12 maanden en 58% gedurende ten minste 60 maanden. Aanvullende gegevens over de frequentie van aanvallen werden verzameld en waren consistent met de resultaten van het dubbelblinde deel van het onderzoek.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ontozry in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met epilepsie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Cenobamaat wordt goed geabsorbeerd (ten minste 88% op basis van recuperatie uit de urine) na orale toediening, met een mediane  $T_{max}$  variërend van 1 tot 4 uur na toediening van een enkelvoudige of meervoudige dosis in nuchtere toestand over het bereik van 10 tot 400 mg. Gelijktijdige toediening met een vetrijke maaltijd (800-1.000 kcal met 50% vet) toonde geen significant effect op de snelheid en de mate van absorptie van cenobamaat.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume ( $V_d/F$ ) van cenobamaat na orale toediening is ongeveer 40-50 l. De plasma-eiwitbinding van cenobamaat is 60% en is onafhankelijk van de concentratie *in vitro*. Cenobamaat bindt zich voornamelijk aan humaan albumine-eiwit.

### Biotransformatie

Cenobamaat wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De primaire metabole route is glucuronidering via UGT2B7 en in mindere mate door UGT2B4. Minder belangrijke routes voor het metabolisme van cenobamaat zijn oxidatie via CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 en in mindere mate door CYP2C19 en CYP3A4/5.

### Eliminatie

Cenobamaat en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine. De uitscheiding via de feces vertegenwoordigde slechts 5,2% van de dosis. Meer dan 50% van de dosis werd uitgescheiden binnen 72 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd van cenobamaat in plasma was 50-60 uur binnen het therapeutisch bereik van 100 mg/dag tot 400 mg/dag. Steady state wordt bereikt na 14 dagen.

### Lineariteit/non-lineariteit

De  $C_{max}$  van cenobamaat steeg proportioneel met toenemende doses na enkelvoudige orale doses van 5 tot 750 mg en meervoudige orale doses van 50 tot 500 mg/dag. De blootstellingen bij steady state ( $C_{max}$  en AUC) namen proportioneel toe met toenemende doses in het therapeutisch bereik (100 tot 400 mg), maar doses van minder dan 100 mg/dag kunnen sneller geklaard worden.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Nierfunctiestoornis*

Het plasma AUC van cenobamaat was 1,4 maal tot 1,5 maal hoger bij patiënten met een lichte ( $CL_{cr}$  60 tot < 90 ml/min) en matige ( $CL_{cr}$  30 tot < 60 ml/min) nierfunctiestoornis na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg cenobamaat in vergelijking met gezonde personen in de controlegroep. Bij proefpersonen met een ernstige ( $CL_{cr}$  < 30 ml/min) nierfunctiestoornis veranderde het plasma AUC van cenobamaat niet significant in vergelijking met gezonde personen in de controlegroep na een enkelvoudige orale dosis van 100 mg cenobamaat (zie rubriek 4.2). Het effect van hemodialyse op de farmacokinetiek van cenobamaat is niet onderzocht.

#### *Leverfunctiestoornis*

Het plasma AUC van cenobamaat was 1,9 maal en 2,3 maal hoger bij patiënten met een respectievelijk lichte en matige leverfunctiestoornis na een enkelvoudige orale dosis van 200 mg cenobamaat in vergelijking met overeenstemmende gezonde personen in de controlegroep (zie rubriek 4.2). Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van cenobamaat is niet onderzocht.

#### *Geslacht*

Er was geen verschil waargenomen in de farmacokinetiek van cenobamaat tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten.

#### *Etniciteit*

Er werd geen klinisch belangrijk effect van etniciteit op de farmacokinetiek van cenobamaat waargenomen in een FK-populatieanalyse van samengevoegde gegevens van klinische onderzoeken van proefpersonen gecategoriseerd als Aziatisch, zwart, blank, Latijns-Amerikaans of anders.

#### *Lichaamsgewicht*

Er werd een afname van blootstelling van 45% geschat bij een lichaamsgewicht tussen 54 kg en 112 kg. Deze variabiliteit wordt niet beschouwd als klinisch relevant bij het vaststellen van een

dosis cenobamaat. Dosisaanpassingen van cenobamaat moeten echter mogelijk worden overwogen bij patiënten met gewichtsveranderingen van  $\geq 30\%$  of meer van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht.

#### *Ouderen (65 jaar en ouder)*

Er werden geen significante verschillen in de farmacokinetiek van cenobamaat waargenomen op basis van leeftijd op basis van gegevens van proefpersonen van 18 jaar tot 77 jaar oud.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en doeltreffendheid van Ontozry bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. De maximale systemische blootstelling die werd bereikt in het carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten was echter kleiner dan die bij mensen bij de maximaal aanbevolen humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 400 mg/dag.

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Maximale doses bij toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering waren beperkt door de overdreven effecten van cenobamaat op het CZS (inclusief hypoactiviteit, ongecoördineerde gang, hypothermie en tremor). Systemische blootstellingen waren bij NOAEL (no observed adverse effect level) vergelijkbaar met of lager dan de blootstellingen die bij mensen bereikt werden bij de MRHD.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Reproductietoxiciteitsonderzoeken met orale toediening eenmaal daags toonden bijwerkingen op de embryofetale en postnatale ontwikkeling. Tijdens een speciaal onderzoek werden geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij ratten. Systemische blootstellingen bij de respectieve NOAEL's voor de onderzoeken naar vruchtbaarheid, embryofetale ontwikkeling, pre- en postnatale ontwikkeling lagen echter onder de menselijke blootstelling bij de MRHD.

Cenobamaat toonde geen teratogene effecten bij tweemaal daags oraal toedienen aan vrouwelijke ratten en eenmaal daags aan vrouwelijke konijnen tijdens de periode van organogenese. Toediening van cenobamaat aan drachtige ratten en konijnen resulteerde echter in toegenomen embryofetale mortaliteit bij dosisniveaus geassocieerd met maternale toxiciteit. Systemische blootstellingen bij de respectieve NOEL's (no observed effect levels) lagen onder de menselijke blootstelling bij de MRHD.

Wanneer cenobamaat werd toegediend aan vrouwelijke ratten tijdens de dracht en het zogen, werd een neurogedragsstoornis (verhoogde auditieve schrikreactie) waargenomen bij de nakomelingen bij alle doses en werden verminderde gewichtstoename vóór het spenen en bijwerkingen op de vrouwelijke voortplantingsfunctie (verminderde hoeveelheid corpora lutea, implantaties en levende foetussen) gezien bij de nakomelingen.

Het passeren van cenobamaat door de placenta en uitscheiding ervan in de moedermelk werd bevestigd door de aanwezigheid van cenobamaat in vruchtwater en in foetaal bloed van drachtige ratten en in de melk van zogende ratten.

De Environmental Risk Assessment (ERA) toonde aan dat cenobamaat erg persistent ('vP') is in aquatische systemen (zie rubriek 6.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

## Inhoud van de tablet en filmomhulde tablet

lactosemonohydraat  
magnesiumstearaat (E470b)  
microkristallijne cellulose (E460)  
silica, colloïdaal watervrij (E551)  
natriumzetmeelglycolaat

## Filmomhulling

### *25 mg en 100 mg filmomhulde tabletten*

indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
ijzeroxide rood (E172)  
ijzeroxide geel (E172)  
macrogol  
gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203)  
talk (E553b)  
titaniumdioxide (E171)

### *50 mg filmomhulde tabletten*

ijzeroxide geel (E172)  
macrogol  
gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203)  
talk (E553b)  
titaniumdioxide (E171)

### *150 mg en 200 mg filmomhulde tabletten*

ijzeroxide rood (E172)  
ijzeroxide geel (E172)  
macrogol  
gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203)  
talk (E553b)  
titaniumdioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

12,5 mg tabletten; 25 mg filmomhulde tabletten; 50 mg filmomhulde tabletten; 100 mg filmomhulde tabletten

4 jaar.

150 mg filmomhulde tabletten; 200 mg filmomhulde tabletten

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminium blisterverpakkingen

Ontozry-behandelingsstartverpakking met 12,5 mg tabletten en 25 mg filmomhulde tabletten  
Verpakking met 14 tabletten van 12,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 25 mg

Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten  
50 mg – verpakkingen van 14, 28 of 84

Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten  
100 mg – verpakkingen van 14, 28 of 84

Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten  
150 mg – verpakkingen van 14, 28 of 84

Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten  
200 mg – verpakkingen van 14, 28 of 84

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Cenobamaat is erg persistent ('vP') in aquatische systemen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/03/2021

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Duitsland

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS – BEHANDELINGSSTARTVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 12,5 mg tabletten  
Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg cenobamaat.  
Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 25 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Behandelingsstartverpakking  
Elke verpakking van 28 tabletten voor een behandelingsschema van 4 weken bevat:  
14 tabletten van 12,5 mg  
14 filmomhulde tabletten van 25 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/001 14 tabletten van 12,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 25 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS IN HET BEHANDELINGSSTARTVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 12,5 mg tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 12,5 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Week 1 en 2

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/001      14 tabletten van 12,5 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 12,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING – BEHANDELINGSSTARTVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 12,5 mg tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS IN HET BEHANDELINGSSTARTVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Week 3 en 4

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/001      14 filmomhulde tabletten van 25 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/002 14 filmomhulde tabletten van 50 mg  
EU/1/21/1530/003 28 filmomhulde tabletten van 50 mg  
EU/1/21/1530/004 84 filmomhulde tabletten van 50 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/005 14 filmomhulde tabletten van 100 mg  
EU/1/21/1530/006 28 filmomhulde tabletten van 100 mg  
EU/1/21/1530/007 84 filmomhulde tabletten van 100 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1530/008 14 filmomhulde tabletten van 150 mg  
EU/1/21/1530/009 28 filmomhulde tabletten van 150 mg  
EU/1/21/1530/010 84 filmomhulde tabletten van 150 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg cenobamaat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1630/011 14 filmomhulde tabletten van 200 mg  
EU/1/21/1530/012 28 filmomhulde tabletten van 200 mg  
EU/1/21/1530/013 84 filmomhulde tabletten van 200 mg

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ontozry 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten  
cenobamaat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Ontozry 12,5 mg tabletten**  
**Ontozry 25 mg filmomhulde tabletten**  
**Ontozry 50 mg filmomhulde tabletten**  
**Ontozry 100 mg filmomhulde tabletten**  
**Ontozry 150 mg filmomhulde tabletten**  
**Ontozry 200 mg filmomhulde tabletten**  
cenobamaat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ontozry en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ontozry en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ontozry bevat de werkzame stof cenobamaat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘anti-epileptica’ heten. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie, een aandoening waarbij iemand aanvallen of toevallen heeft vanwege abnormale activiteit in de hersenen.

Dit middel wordt gebruikt in combinatie met andere anti-epileptische geneesmiddelen bij volwassen patiënten met epilepsie die niet voldoende onder controle is ondanks een behandelingsvoorgeschiedenis met ten minste 2 anti-epileptische geneesmiddelen, voor de behandeling van een vorm van epilepsie die aanvallen met focaal begin heeft met of zonder secundaire generalisatie. Aanvallen met focaal begin zijn aanvallen die worden veroorzaakt door abnormale hersenactiviteit die begint in een deel van de hersenen aan één kant, en secundaire generalisatie betekent dat de abnormale activiteit zich verspreidt naar beide kanten van de hersenen. Het geneesmiddel mag alleen worden gebruikt door volwassenen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent geboren met hartproblemen, met veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, gerelateerd aan een zeldzame aandoening met de naam familiaal korte QT-syndroom.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt of tijdens de behandeling:

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Een paar personen die werden behandeld met anti-epileptische geneesmiddelen, zoals dit middel, had gedachten van zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op om het even welk moment een van deze gedachten krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- als u een ernstige huidreactie heeft, met inbegrip van een hoge temperatuur en andere griepachtige verschijnselen, huiduitslag op het gezicht, huiduitslag die zich verspreidt naar andere delen van het lichaam, gezwollen klieren (vergroete lymfeklieren) en bloedtests waaruit blijkt dat uw leverenzymen en een bepaalde soort witte bloedcellen verhoogd zijn (eosinofilie).

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren die jonger zijn dan 18 jaar, omdat het niet werd onderzocht in deze groep.

## **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Ontozry nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het innemen van dit middel samen met bepaalde andere geneesmiddelen kan de manier beïnvloeden waarop de andere geneesmiddelen werken of waarop dit middel werkt. Begin of stop niet met andere geneesmiddelen zonder met uw arts of apotheker te spreken.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat uw dosis mogelijk moet worden aangepast:

- geneesmiddelen die worden gebruikt om u te helpen in te slapen, zoals barbituraten en benzodiazepinen;
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, zoals clobazam, fenytoïne en fenobarbital, lamotrigine;
- geboortebeperkende geneesmiddelen (orale anticonceptiemiddelen), omdat deze minder effectief kunnen zijn als ze met dit middel worden gecombineerd. Uw arts kan alternatieve methoden voorschrijven voor het voorkomen van zwangerschap terwijl u dit geneesmiddel inneemt en tot vier weken nadat u bent gestopt met het innemen van dit geneesmiddel;
- geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in het lichaam worden omgevormd door specifieke groepen enzymen, zoals midazolam (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om langdurige, acute (plotselinge) convulsieve aanvallen (stuipen) te stoppen, voor verdoving en bij slaapproblemen), bupropion (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om te helpen bij het stoppen met roken), omeprazol (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur of maagzweer), baricitinib (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om pijnlijke ontsteking van de gewrichten of huideczeem te behandelen), cefaclor (een antibioticum), empagliflozine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloedsuiker bij diabetes te behandelen), penicilline G (een antibioticum), ritobegron (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een overactieve blaas te behandelen), sitagliptine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om hoge bloedsuiker bij diabetes te reguleren).

## **Waarop moet u letten met alcohol?**

Gebruik dit geneesmiddel niet met alcohol. Dit middel kan de effecten van alcohol, zoals vermoeidheid of slaperigheid, versterken en u mag geen alcohol drinken bij dit geneesmiddel.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Neem dit middel alleen in tijdens de zwangerschap als u en uw arts beslissen dat het absoluut noodzakelijk is. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van cenobamaat en tot vier weken nadat u met inname van dit geneesmiddel bent gestopt. Neem contact op met uw arts over effectieve anticonceptiemethodes.

U dient tijdens gebruik van dit middel te stoppen met het geven van borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

- U kunt zich slaperig, duizelig of vermoeid voelen en uw gezichtsvermogen kan verminderd zijn tijdens het gebruik van dit middel.
- Deze effecten treden vaker op bij de start van de behandeling of nadat uw dosis is verhoogd.
- U mag geen voertuigen besturen, fietsen of gereedschappen of machines gebruiken als uw reacties vertraagd zijn en totdat u weet welke invloed het geneesmiddel op u heeft.

### **Ontozry bevat lactose**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U zult dit middel innemen met andere geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie.

### **De aanbevolen dosering is**

U begint met dit middel met een dagelijkse dosis van één tablet van 12,5 mg gedurende de eerste twee weken, gevolgd door één tablet van 25 mg eenmaal per dag gedurende de volgende twee weken.

Daarna zal uw dosis om de twee weken geleidelijk worden aangepast tot u de dosis bereikt die het beste werkt. Uw arts zal de juiste dosering voor u uitwerken en het kan nodig zijn om deze in de loop van de tijd aan te passen.

De aanbevolen dagelijkse dosis is tussen 200 mg en 400 mg eenmaal daags.

### **Gebruik**

Neem de aanbevolen dosis eenmaal per dag in, op ongeveer hetzelfde tijdstip. U kunt dit middel op elk moment tijdens de dag of 's avonds innemen, met voedsel of tussen de maaltijden door.

Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. Breek de tabletten niet in tweeën, omdat de tabletten niet geschikt zijn om in twee gelijke helften te worden verdeeld.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem contact op met uw arts. U kunt zich duizelig, vermoeid en slaperig voelen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem de vergeten dosis zodra u eraan denkt als er minder dan 12 uur zijn verstreken sinds u deze had moeten innemen. Als er meer dan 12 uur zijn verstreken, sla dan de vergeten dosis over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Verminder de dosis niet of stop niet met het innemen van dit middel zonder dit na te vragen bij uw arts. Uw arts zal uitleggen hoe u kunt stoppen met het innemen van dit middel door de dosis geleidelijk aan te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

**Zeldzame bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 gebruikers):

- een ernstige huidreactie die gepaard kan gaan met koorts en andere griepachtige verschijnselen, huiduitslag op het gezicht, huiduitslag die zich verspreidt naar andere delen van het lichaam en gezwollen klieren (vergroete lymfeklieren). Bloedonderzoek kan verhoogde leverenzymen en verhoging van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie) aantonen.

U kunt ook de volgende andere bijwerkingen krijgen met dit geneesmiddel. Vertel het de arts als u een van de volgende heeft:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zich slaperig (sommolentie), suf of zeer moe (uitgeput) voelen
- zich duizelig voelen
- draaiërig gevoel (vertigo)
- problemen met de coördinatie van bewegingen, problemen met lopen of om uw evenwicht te bewaren (ataxie, loopstoornissen, abnormale coördinatie)
- hoofdpijn

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderd geheugen, verwardheid
- snel opgewonden zijn
- problemen om woorden te zeggen of moeite met spreken
- snelle en oncontroleerbare bewegingen van de ogen (nystagmus), wazig zicht, dubbel zicht
- misselijkheid, braken, verstopping of diarree
- droge mond
- uitslag, jeuk
- gezwollen oogleden, gezwollen ledematen
- bloedtests waaruit blijkt dat de concentraties van bepaalde leverenzymen verhoogd zijn

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- allergische reacties

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is cenobamaat.  
Eén Ontozry 12,5 mg tablet bevat 12,5 mg cenobamaat.  
Eén Ontozry 25 mg filmomhulde tablet bevat 25 mg cenobamaat.  
Eén 50 mg filmomhulde tablet bevat 50 mg cenobamaat.  
Eén 100 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg cenobamaat.  
Eén 150 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg cenobamaat.  
Eén 200 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg cenobamaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat, colloïdaal watervrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b)

25 mg en 100 mg filmomhulde tabletten: indigokarmijn aluminiumlak (E132), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), macrogol, gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203), talk (E553b), titaniumdioxide (E171)

50 mg filmomhulde tabletten: geel ijzeroxide (E172), macrogol, gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203), talk, titaniumdioxide (E171)

150 mg en 200 mg filmomhulde tabletten: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), macrogol, gedeeltelijk gehydrolyseerde poly(vinylalcohol) (E1203), talk (E553b), titaniumdioxide (E171)

### **Hoe ziet Ontozry eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ontozry 12,5 mg zijn niet-omhulde, ronde, witte tot gebroken witte tabletten met AV op één kant en '12' op de andere kant.

Ontozry 25 mg zijn ronde, bruine filmomhulde tabletten met AV op één kant en '25' op de andere kant.

Ontozry 50 mg zijn ronde, gele filmomhulde tabletten met AV op één kant en '50' op de andere kant.

Ontozry 100 mg zijn ronde, bruine filmomhulde tabletten met AV op één kant en '100' op de andere kant.

Ontozry 150 mg zijn ronde, lichtoranje filmomhulde tabletten met AV op één kant en '150' op de andere kant.

Ontozry 200 mg zijn ovale, lichtoranje filmomhulde tabletten met AV op één kant en '200' op de andere kant.

De Ontozry-behandelingsstartverpakking bevat 14 tabletten van 12,5 mg en 14 filmomhulde tabletten van 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen van 14, 28 of 84.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Angelini Pharma S.p.A  
Viale Amelia 70, 00181  
Rome – Italië

**Fabrikant**

Swiss Caps GmbH  
Grassingerstrasse 9  
83043 Bad Aibling  
Duitsland

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.