

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ontozry 12,5 mg comprimé  
Ontozry 25 mg comprimé pelliculé  
Ontozry 50 mg comprimé pelliculé  
Ontozry 100 mg comprimé pelliculé  
Ontozry 150 mg comprimé pelliculé  
Ontozry 200 mg comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Ontozry 12,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 12,5 mg de cénobamate.

### Ontozry 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de cénobamate.

### Ontozry 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de cénobamate.

### Ontozry 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de cénobamate.

### Ontozry 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de cénobamate.

### Ontozry 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de cénobamate.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé de 12,5 mg contient 39,7 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 25 mg contient 79,3 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 50 mg contient 158,7 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 108,7 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient 163 mg de lactose monohydraté.  
Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 217,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

#### Ontozry 12,5 mg comprimés

Comprimé

#### Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé

#### Ontozry 12,5 mg comprimés

Comprimé non pelliculé rond, blanc à blanc cassé, portant l'inscription AV sur un côté et « 12 » sur l'autre côté

#### Ontozry 25 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, marron, portant l'inscription AV sur un côté et « 25 » sur l'autre côté

#### Ontozry 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, jaune, portant l'inscription AV sur un côté et « 50 » sur l'autre côté

#### Ontozry 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, marron, portant l'inscription AV sur un côté et « 100 » sur l'autre côté

#### Ontozry 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, orange clair, portant l'inscription AV sur un côté et « 150 » sur l'autre côté

#### Ontozry 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, orange clair, portant l'inscription AV sur un côté et « 200 » sur l'autre côté

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ontozry est indiqué chez l'adulte atteint d'une épilepsie non contrôlée par au moins deux traitements antérieurs, pour le traitement en association des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

##### *Adultes*

La dose initiale recommandée de cénobamate est de 12,5 mg par jour, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible recommandée de 200 mg par jour. Selon la réponse clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.

Le tableau 1 présente les recommandations de titration qui doivent être respectées en raison du risque d'effets indésirables graves (voir rubrique 4.8).

**Tableau 1: Posologie recommandée chez les adultes atteints de crises d'épilepsie partielles**

Phase de traitement	Dose (par jour, voie orale)	Durée
Instauration du traitement	12,5 mg	Semaines 1 et 2
	25 mg	Semaines 3 et 4
Augmentation progressive	50 mg	Semaines 5 et 6
	100 mg	Semaines 7 et 8
	150 mg	Semaines 9 et 10
Dose cible	200 mg	Semaines 11 et 12 et suivantes
Optimisation de la dose	Certains patients, ne présentant pas un contrôle optimal des crises, peuvent bénéficier de doses supérieures à 200 mg (augmentées par paliers de 50 mg/jour toutes les deux semaines) jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.	

#### *Doses oubliées*

Si un patient oublie une dose, il est recommandé de prendre la dose quotidienne dès que possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant l'heure prévue de la dose suivante.

#### *Arrêt du traitement*

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement, afin de réduire le risque de crises d'épilepsie par effet rebond (c.-à-d. sur au moins 2 semaines), sauf si un arrêt brutal est requis pour des raisons de sécurité.

#### *Personnes âgées (65 ans et plus)*

Les études cliniques sur le cénobamate n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement est différente de celle des patients plus jeunes. Les sujets âgés traités par antiépileptiques semblent présenter une plus grande incidence de réactions indésirables tels que fatigue, troubles de la marche, chutes, ataxie, troubles de l'équilibre, étourdissements et somnolence. En général, il convient d'être prudent dans l'adaptation posologique pour un patient âgé et commencer par la limite basse de l'intervalle posologique, afin de tenir compte de la diminution des fonctions rénale et hépatique, plus fréquente dans cette population ainsi que des comorbidités et interactions potentielles chez ces patients polymédiqués (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Il convient d'être prudent et d'envisager une réduction de la dose cible lors de l'utilisation du cénobamate chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à < 90 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). La dose maximale recommandée pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère est de 300 mg/jour. L'utilisation du cénobamate n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous hémodialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'une maladie hépatique chronique sont plus exposés au cénobamate. Une modification de la dose initiale n'est pas nécessaire ; cependant, une réduction jusqu'à 50% des doses cibles peut être envisagée. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est de 200 mg/jour. L'utilisation du cénobamate n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Ontozry chez les enfants âgés de 0 mois à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

Voie orale.

Le cénobamate doit généralement être pris une fois par jour sous forme d'une dose orale unique à un moment choisi de la journée. Il est préférable de le prendre à la même heure chaque jour. Il peut être pris avec ou sans aliments (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau. En l'absence de barre de cassure, les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise.

Les comprimés peuvent être pris en entier ou être écrasés. Les comprimés écrasés peuvent être mélangés avec de l'eau et administrés par voie orale ou par sonde nasogastrique (se reporter à la section 6.6).

### Administration des comprimés écrasés par sonde nasogastrique

Les comprimés écrasés d'Ontozry peuvent être mélangés à de l'eau et administrés par une sonde nasogastrique de la manière suivante :

1. Ecraser le nombre approprié de comprimés pour la dose prescrite.
2. Dans un récipient approprié, mélanger le(s) comprimé(s) écrasé(s) et 25 ml d'eau.
3. Agiter pour mettre en suspension le(s) comprimé(s) écrasé(s).
4. En veillant à ce qu'aucune particule ne reste dans le récipient, instiller la suspension à l'aide d'une seringue dans la sonde nasogastrique.
5. Remplir à nouveau la seringue avec 10 ml d'eau, agiter doucement et administrer dans la sonde nasogastrique.
6. Vérifier visuellement qu'il ne reste pas de particules dans la seringue. S'il reste des particules, répéter l'étape 5.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Syndrome du QT court familial (voir rubrique 4.4).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Idées suicidaires

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des médicaments antiépileptiques incluant le cénobamate. Une méta-analyse des études randomisées contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque est inconnu. Une surveillance du patient est donc nécessaire afin de détecter des signes d'idées et comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé.

Il convient de conseiller aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

### Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms]), qui peut engager le pronostic vital ou être mortelle, a été rapportée avec le cénobamate lorsque le traitement a été instauré à des doses plus élevées puis soumis à une augmentation rapide (hebdomadaire ou plus rapprochée) (voir rubrique 4.8). Aucun cas de syndrome DRESS n'a été rapporté dans une étude de sécurité en ouvert menée auprès

de 1 340 patients épileptiques lorsque le cénobamate était instauré à 12,5 mg/jour avec augmentation de la dose toutes les deux semaines.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome DRESS et la survenue de réactions cutanées doit être étroitement surveillée. Les symptômes du syndrome DRESS comprennent généralement, mais non exclusivement, de la fièvre, une éruption cutanée associée à l'atteinte d'autres systèmes d'organes, une lymphadénopathie, des anomalies des tests de la fonction hépatique et une éosinophilie. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou une lymphadénopathie peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'est pas visible. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le cénobamate doit être immédiatement arrêté et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

#### Raccourcissement de l'intervalle QT

Un raccourcissement dose-dépendant de l'intervalle QTcF a été observé avec le cénobamate. Aucun raccourcissement de l'intervalle QTcF en dessous de 340 ms n'a été observé (voir rubrique 5.1). Les études cliniques n'ont pas montré que l'association du cénobamate avec d'autres antiépileptiques intensifiait le raccourcissement de l'intervalle QT. Les cliniciens doivent faire preuve de prudence lors de la prescription de cénobamate en association avec d'autres médicaments connus pour raccourcir l'intervalle QT.

Le syndrome du QT court familial est un syndrome génétique rare, associé à un risque accru de mort subite et d'arythmies ventriculaires, en particulier de fibrillation ventriculaire. Le cénobamate ne doit pas être utilisé chez les patients présentant le syndrome du QT court familial (voir rubrique 4.3).

#### Lactose

Les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le cénobamate est largement métabolisé, principalement par glucuronidation, l'oxydation y contribuant à un degré moindre.

Le cénobamate peut réduire l'exposition aux produits principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. Le cénobamate peut augmenter l'exposition aux produits principalement métabolisés par le CYP2C19. Lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement par cénobamate ou d'une modification de la dose, 2 semaines peuvent être nécessaires avant que le nouveau niveau d'activité enzymatique ne soit atteint.

#### Interactions pharmacodynamiques

##### *Dépresseurs du SNC*

L'utilisation concomitante de cénobamate avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, les barbituriques et les benzodiazépines, peut augmenter le risque d'effets indésirables neurologiques. Par conséquent, en fonction de la réponse individuelle, il convient de réduire les doses de barbituriques et de benzodiazépines, si besoin, en cas d'utilisation concomitante au cénobamate.

#### Interactions avec d'autres molécules antiépileptiques

Médicaments ou substrats	Recommandation clinique	Effets sur les paramètres pharmacocinétiques
<b>Médicaments antiépileptiques</b>		

<p><b>Phénytoïne</b></p>	<p>Aucun ajustement de la dose de cénobamate n'est nécessaire.</p> <p>Les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées pendant l'augmentation progressive de la dose de cénobamate. En fonction de la réponse individuelle, il peut être nécessaire de réduire la dose de phénytoïne.</p>	<p>↑ des concentrations plasmatiques de phénytoïne.</p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à raison de 200 mg/jour et de la phénytoïne à raison de 300 mg/jour a légèrement réduit l'exposition au cénobamate (<math>C_{max}</math> de -27 %, ASC de -28 %) et a augmenté l'exposition à la phénytoïne (<math>C_{max}</math> de 67 %, ASC de 84 %).</p>
<p><b>Phénobarbital</b></p>	<p>Aucun ajustement de la dose de cénobamate n'est nécessaire.</p> <p>Les concentrations de phénobarbital doivent être surveillées pendant l'augmentation progressive de la dose de cénobamate. En fonction de la réponse individuelle, il peut être nécessaire de réduire la dose de phénobarbital.</p>	<p>↑ des concentrations plasmatiques de phénobarbital</p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à raison de 200 mg/jour et de phénobarbital à raison de 90 mg/jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au cénobamate, mais entraîné une augmentation de l'exposition au phénobarbital (<math>C_{max}</math> de 34 % et ASC de 37 %).</p>
<p><b>Clobazam</b></p>	<p>Aucun ajustement de la dose de cénobamate n'est nécessaire.</p> <p>En raison d'une augmentation possible de l'exposition au métabolite actif de clobazam (N-desméthylclobazam), liée à l'induction du CYP3A4 (formation) et à l'inhibition du CYP2C19 (élimination), il peut être nécessaire de réduire la dose de clobazam.</p>	<p>↑ des concentrations plasmatiques en métabolites actifs de clobazam</p> <p>Des analyses pharmacométriques de données provenant de sujets sains et de patients estiment que clobazam augmente légèrement l'exposition au cénobamate (de 24 %).</p>
<p><b>Lamotrigine</b></p>	<p>En fonction de la réponse individuelle, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de Cénobamate</p> <p>D'après les analyses de la sous-population des patients prenant lamotrigine de manière concomitante avec cénobamate, <b>des doses plus élevées (200 à 400 mg/jour)</b></p>	<p>↓ des concentrations plasmatiques de lamotrigine</p> <p>Des analyses pharmacométriques de données provenant de sujets sains et de patients ont montré que l'administration concomitante de cénobamate et de lamotrigine n'a aucun effet sur l'exposition au cénobamate, mais entraîne une diminution dose-dépendante des concentrations de lamotrigine</p>

	<b>de cénobamate peuvent être nécessaires.</b>	(de -21 %, -35 % et -52 % pour cénobamate 100, 200 et 400 mg/jour).
<b>Carbamazépine</b>	Aucune diminution cliniquement significative de l'efficacité n'a été observée chez les patients prenant de la carbamazépine de manière concomitante avec cénobamate. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour la carbamazépine et le cénobamate	<p>↓ des concentrations plasmatiques de carbamazépine</p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à raison de 200 mg une fois par jour et de carbamazépine à raison de 200 mg deux fois par jour n'a montré aucun changement significatif de l'exposition au cénobamate, alors que l'exposition à la carbamazépine était légèrement réduite (<math>C_{max}</math> réduite de 23 %, ASC réduite de 24 %).</p>
<b>Acide Valproïque</b>	Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour le cénobamate et l'acide valproïque	<p>Pas d'effets cliniquement pertinents de l'acide valproïque.</p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à raison de 150 mg une fois par jour et d'acide valproïque à raison de 1 000 mg une fois par jour n'a montré aucune modification significative de l'exposition à l'un ou l'autre de ces médicaments. Des analyses pharmacométriques de données provenant de sujets sains et de patients ont indiqué que l'administration concomitante de cénobamate et d'acide valproïque n'a pas d'effet sur l'exposition au cénobamate et n'entraîne aucune réduction cliniquement pertinente de la concentration d'acide valproïque.</p>
<b>Lacosamide, Lévétiracétam et Oxcarbazépine</b>	Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour cénobamate, lacosamide, lévétiracétam ou oxcarbazépine.	<p>Pas d'effets cliniquement significatifs du lacosamide, du lévétiracétam ou de l'oxcarbazépine.</p> <p>Des analyses pharmacométriques de données provenant de sujets sains et de patients ont indiqué que l'administration concomitante de lacosamide, de lévétiracétam ou d'oxcarbazépine n'a pas d'effet sur l'exposition au cénobamate, et que cénobamate n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les expositions au lacosamide, au lévétiracétam ou à l'oxcarbazépine.</p>

Autres médicaments

<u>Médicaments ou substrats</u>	<u>Recommandation Clinique</u>	<u>Effet sur les paramètres de pharmacocinétiques</u>
<u>Contraceptifs oraux (CYP3A4)</u>	Les femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs oraux de manière concomitante doivent donc utiliser un moyen de contraception non hormonal additionnel ou différent (voir rubrique 4.6).	<p><u>↓ des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux</u></p> <p>Cénobamate a montré une induction dose-dépendante du CYP3A4 qui réduit l'exposition (ASC) au midazolam 2 mg, un substrat du CYP3A4, de 72 % en présence de cénobamate 200 mg/jour chez des sujets sains. Comme les contraceptifs hormonaux peuvent également être métabolisés par le CYP3A4, l'utilisation concomitante avec cénobamate peut réduire leur efficacité.</p>
Substrats du CYP3A4	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose des médicaments métabolisés par le CYP3A4 en cas d'utilisation concomitante avec cénobamate.	<p><u>↓ des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4</u></p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate à 100 et 200 mg une fois par jour a réduit l'exposition (ASC) au midazolam 2 mg, un substrat du CYP3A4, respectivement de 27 % et 72 %.</p>
Substrats du CYP2B6	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose des médicaments métabolisés par le CYP2B6 en cas d'utilisation concomitante avec cénobamate.	<p><u>↓ des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6.</u></p> <p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de cénobamate 200 mg une fois par jour a réduit l'exposition au bupropion 150 mg, un substrat du CYP2B6 (<math>C_{max}</math> réduite de 23 %, ASC réduite de 39 %).</p>
<u>Substrats du CYP2C19</u>	Il peut être nécessaire de réduire la dose des médicaments métabolisés par le CYP2C19 en cas	<u>↑ des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2C19</u>

	d'utilisation concomitante avec cénobamate.	Dans une étude menée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de cénobamate 200 mg une fois par jour a augmenté l'exposition à l'oméprazole 20 mg, un substrat du CYP2C19 ( $C_{max}$ augmentée de 83 %, ASC augmentée de 107 %).
<u>Substrats de l'OAT3</u>	L'administration concomitante de cénobamate et de médicaments transportés par l'OAT3 peut entraîner une exposition plus élevée à ces médicaments.	<p><u>↑ des concentrations plasmatiques des substrats de l'OAT3.</u></p> <p>Des études <i>in vitro</i> ont montré que cénobamate inhibe l'OAT3, un transporteur principalement impliqué dans l'élimination de certains médicaments (p. ex. baricitinib, céfaclor, empagliflozine, pénicilline G, ritobégron et sitagliptine).</p>

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer et contraception chez l'homme et la femme

Le cénobamate n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer utilisant des contraceptifs oraux de manière concomitante doivent utiliser une contraception non hormonale supplémentaire ou une méthode alternative de contraception pendant le traitement par cénobamate et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

##### Grossesse

###### *Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général*

Il a été démontré que la prévalence des malformations est deux à trois fois plus élevée chez les enfants de femmes épileptiques traitées par rapport à la population générale (taux de malformations d'environ 3 %). Dans la population traitée, une augmentation des malformations a été constatée en polythérapie ; cependant, le rôle du traitement et/ou de l'affection sous-jacente n'a pas pu être déterminé. L'arrêt des traitements antiépileptiques peut entraîner une exacerbation de la maladie qui pourrait être préjudiciable à la mère et au fœtus.

###### *Risque lié au cénobamate*

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'Ontozry chez la femme enceinte. Les études effectuées chez le rat ont montré que le cénobamate traverse le placenta. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des niveaux inférieurs à l'exposition clinique (voir rubrique 5.3). Ontozry ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par cénobamate. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise de cénobamate et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

##### Allaitement

On ne sait pas si le cénobamate et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Des études chez le rat ont montré une excrétion du cénobamate dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par mesure de précaution, il est préférable d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Ontozry.

### Fertilité

Les effets du cénobamate sur la fertilité humaine sont inconnus. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes en raison d'une exposition inférieure aux niveaux cliniques (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ontozry a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Le cénobamate peut provoquer une somnolence, des étourdissements, de la fatigue, une altération de la vision et d'autres symptômes liés au SNC, qui peuvent influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire un véhicule, de ne pas utiliser de machines complexes ou de ne pas s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses tant que l'on ne sait pas si le cénobamate affecte leur capacité à effectuer ces tâches (voir rubrique 4.5).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées ont été la somnolence, les étourdissements, la fatigue et les céphalées.

Les taux d'abandon en raison de réactions indésirables dans les études cliniques ont été respectivement de 5 %, 6 % et 19 % chez les patients randomisés pour recevoir le cénobamate à des doses de 100 mg/jour, 200 mg/jour et 400 mg/jour, par rapport à 3 % chez les patients randomisés contre placebo. La dose de 400 mg a été davantage associée à des réactions indésirables, en particulier dans le cas d'une prise concomitante de clobazam.

Les réactions indésirables qui ont le plus souvent conduit à l'arrêt du traitement, par ordre décroissant de fréquence, étaient les suivantes : ataxie (1,6 % vs 0,5 % pour le placebo), étourdissements (1,6 % vs 0,5 % pour le placebo), somnolence (1,4 % vs 0,5 % pour le placebo), nystagmus (0,7 % vs 0 % pour le placebo), vertiges (0,7 % vs 0 % pour le placebo) et diplopie (0,5 % vs 0 % pour le placebo). Ces réactions indésirables sont doses-dépendantes et le schéma d'augmentation progressive de la dose doit être strictement respecté.

Liste des réactions indésirables sous forme tabulée

Les réactions indésirables signalées dans les études cliniques sont énumérées dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) et rare ( $1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ).

**Tableau 2 : Liste des effets indésirables sous forme tabulée**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables au cours d'essais cliniques
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité*
Affections psychiatriques	Fréquent	État confusionnel, irritabilité
	Peu fréquent	Idées suicidaires

Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence*, anomalies de la coordination et de la démarche*, céphalée
	Fréquent	Dysarthrie, nystagmus, aphasie, atteinte de la mémoire.
Affections oculaires	Fréquent	Diplopie, vision trouble
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation, diarrhée, nausées, vomissement, bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée*
	Rare	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Investigations	Fréquent	Enzyme hépatique augmentée*

\*Termes associés : **somnolence** : somnolence, fatigue, sédation et hypersomnie ; **anomalies de la coordination et de la démarche** : étourdissements, vertiges, troubles de l'équilibre, ataxie, troubles de la démarche et coordination anormale ; **hypersensibilité** : hypersensibilité, hypersensibilité médicamenteuse, œdème palpébral ; **éruption cutanée** : éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption morbilliforme, éruption papuleuse, éruption prurigineuse ; **élévation des enzymes hépatiques** : élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, élévation des transaminases.

#### Description de réactions indésirables particulières

##### *Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*

Trois cas de syndrome DRESS ont été rapportés dans les 2 à 4 semaines suivant l'instauration du cénobamate dans des études menées avec des doses initiales élevées (50 mg ou 100 mg une fois par jour) et une augmentation progressive de la dose hebdomadaire ou plus rapprochée. Aucun cas de syndrome DRESS n'a été rapporté dans une étude de sécurité en ouvert menée auprès de 1 340 patients épileptiques lorsque le cénobamate était instauré à 12,5 mg/jour et augmenté toutes les deux semaines.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes du syndrome DRESS et étroitement surveillés quant aux réactions cutanées. Les symptômes du syndrome DRESS comprennent généralement, mais non exclusivement, de la fièvre, une éruption cutanée associée à l'atteinte d'autres systèmes d'organes, une lymphadénopathie, des anomalies aux tests de la fonction hépatique et une éosinophilie. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, telles que la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présents, même si l'éruption cutanée n'est pas visible. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le cénobamate doit être immédiatement arrêté et un autre traitement doit être envisagé (selon le cas). Ontozry doit toujours être instauré à la dose de 12,5 mg une fois par jour et titré au maximum une fois toutes les deux semaines (voir rubriques 4.2 et 4.4.).

##### *Hypersensibilité*

Quatre (0,9 %) patients traités par cénobamate et un (0,5 %) patient sous placebo ont présenté un événement d'hypersensibilité. Deux patients dans le groupe recevant le cénobamate ont présenté des événements d'hypersensibilité au médicament. Un patient traité par cénobamate a présenté un événement d'hypersensibilité et un patient traité par cénobamate a présenté un événement d'œdème des paupières. Le patient sous placebo a présenté un événement d'hypersensibilité. Tous les événements ont été classés comme étant légers ou modérés.

#### Personnes âgées

Les données de sécurité d'emploi provenant de l'ensemble des données regroupées d'études en double aveugle et de toutes les études de phase 2/3, ainsi que les données de pharmacocinétique d'une étude de phase 1, n'ont montré aucun risque supplémentaire de sécurité chez les sujets âgés de  $\geq 65$  ans au début de l'étude. Un regroupement supplémentaire par âge pour les sujets âgés de  $\geq 65$  ans au cours de la participation à l'étude a montré des résultats similaires pour les réactions indésirables chez ces 87 sujets par rapport aux 51 sujets âgés de  $\geq 65$  ans au début de l'étude (voir rubrique 4.2).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### **4.9 Surdosage**

Les symptômes de surdosage devraient correspondre aux effets indésirables connus d'Ontozry et comprennent la somnolence, la fatigue et les étourdissements. Il n'existe aucun antidote spécifique aux effets du cénobamate. Un traitement symptomatique général du patient est indiqué, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC: N03AX25.

#### Mécanisme d'action

Le cénobamate est une petite molécule avec un double mécanisme d'action. C'est un modulateur allostérique positif de sous-types du canal ionique de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA<sub>A</sub>), qui ne se lie pas au site de liaison des benzodiazépines. Le cénobamate réduit les décharges neuronales répétitives en améliorant l'inactivation des canaux sodiques et en inhibant la persistance du courant sodique. Le mécanisme d'action précis par lequel le cénobamate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients présentant des crises d'épilepsie focales est inconnu.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Électrophysiologie cardiaque*

Dans une étude contrôlée évaluant l'effet du cénobamate versus placebo sur l'intervalle chez des volontaires sains, un raccourcissement dose-dépendant de l'intervalle QTcF a été observé avec le cénobamate. L'intervalle  $\Delta\Delta$ QTcF moyen est de -10,8 ms [IC: -13,4, -8,2] pour 200 mg une fois par jour et de -18,4 ms [IC: -21,5, -15,2] pour 500 mg une fois par jour (1,25 fois la posologie maximale recommandée). Aucune réduction de l'intervalle QTc en dessous de 340 ms n'a été observée (voir rubrique 4.4).

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du cénobamate comme traitement adjuvant dans les crises d'épilepsie partielles a été étudiée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, chez des patients adultes dont l'épilepsie partielle n'était pas correctement contrôlée par les traitements antiépileptiques antérieurs. Les patients ont été traités par un à trois médicaments antiépileptiques concomitants, maintenus à posologie stable au cours de l'étude en double aveugle. La dose quotidienne de cénobamate était de 100 à 400 mg/jour. L'étude comportait une période initiale de 8 semaines, pendant laquelle les patients devaient présenter au moins 3 ou 4 crises épileptiques partielles sur 28 jours et aucune période sans crise dépassant 3 à 4 semaines, suivie d'une période de traitement de 18 semaines dont 12 semaines à dose

fixe. Les médicaments antiépileptiques les plus fréquemment pris en début d'étude étaient le lévétiracétam, la lamotrigine, la carbamazépine et le lacosamide. Tous les sujets ayant intégré l'étude ont continué à présenter des crises, bien qu'une majorité avait déjà reçu 2 médicaments antiépileptiques ou plus. Plus de 80 % des patients prenaient deux médicaments antiépileptiques concomitants ou plus au moment de l'inclusion dans l'étude. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 3.

L'étude a comparé des doses de cénobamate de 100 mg/jour, 200 mg/jour et 400 mg/jour à un placebo, en plus du traitement de fond. Les sujets recevaient un traitement de fond à dose stable composé d'un à trois médicaments antiépileptiques. Les patients ont débuté le traitement à une dose quotidienne de 50 mg, laquelle a été ensuite augmentée de 50 mg/jour chaque semaine jusqu'à atteindre 200 mg/jour, puis de 100 mg/jour chaque semaine chez les sujets randomisés à 400 mg/jour.

Le tableau 3 montre la proportion de patients qui présentaient une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises par rapport aux données initiales.

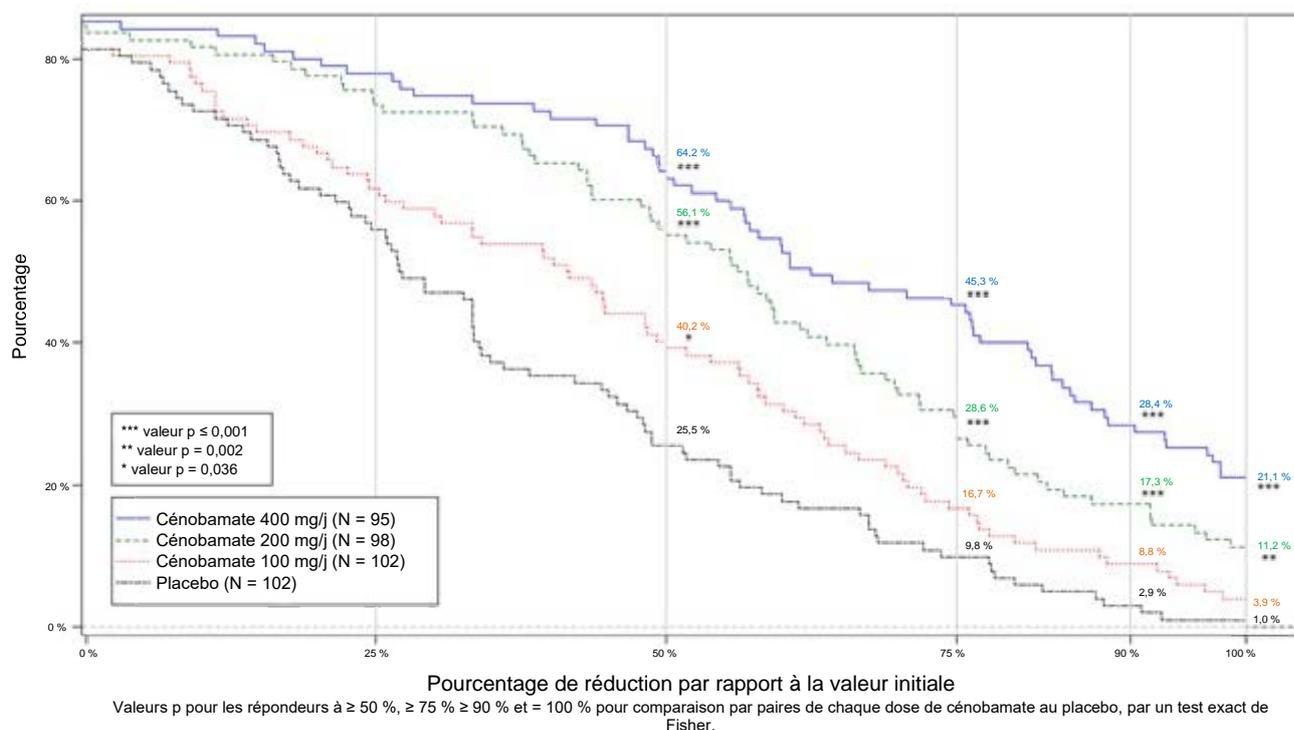
**Tableau 3 : Proportion de patients présentant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises dans l'étude C017**

Étude	Traitement de fond et placebo	Traitement de fond et cénobamate		
		100 mg/jour	200 mg/jour	400 mg/jour
Étude C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
Taux de répondeurs à 50 % <sup>1</sup>	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Différence cénobamate - placebo		14,7 % (p = 0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

<sup>1</sup>Plus de 12 semaines de traitement en double aveugle, à dose fixe

La figure 1 présente le pourcentage de patients par catégorie de réponse aux crises durant la phase d'entretien avec des critères de réponse de plus en plus stricts.

**Figure 1 : Distribution cumulée de la réduction des crises par rapport à la valeur initiale pendant la phase d'entretien de 12 semaines**



Dans l'étude, 4 patients sur 102 (3,9 %) dans le groupe cénobamate 100 mg/jour, 11 patients sur 98 (11,2 %) dans le groupe cénobamate 200 mg/jour, 20 patients sur 95 (21,1 %) dans le groupe cénobamate 400 mg/jour et 1 patient sur 102 (1 %) dans le groupe placebo étaient libres de crise (100 % de réduction des crises) pendant la phase d'entretien de 12 semaines. Des réponses semblables ont été observées dans les sous-populations dont la fréquence de crises était supérieure ou inférieure à la médiane ainsi que dont la durée de maladie était supérieure ou inférieure à la médiane.

#### *Étude en ouvert à long terme*

La majorité des sujets ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert de l'étude 1 (98,9 %). 80 % des sujets ont poursuivi l'étude pendant au moins 12 mois et 58 % pendant au moins 60 mois. Des données supplémentaires sur la fréquence des crises ont été recueillies et étaient cohérentes avec les résultats de l'étude initiale en double aveugle.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ontozry dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'épilepsie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le cénobamate est facilement absorbé (au moins 88 % retrouvés dans les urines) après administration orale, avec une valeur médiane de  $T_{max}$  allant de 1 à 4 heures après l'administration à jeun d'une dose unique ou de doses multiples, comprises entre 10 et 400 mg.

L'administration concomitante avec un repas riche en graisses (800 à 1 000 kcal avec 50 % de matières grasses) n'a montré aucun effet significatif sur la vitesse ni le niveau d'absorption du cénobamate.

L'exposition plasmatique à cénobamate sous forme de comprimés écrasés mélangés à de l'eau, administrés par voie orale ou par sonde nasogastrique, était comparable à celle des comprimés entiers (intervalles de confiance pour l'ASC et la  $C_{max}$  compris entre 80 et 125 %). Le  $T_{max}$  médian des comprimés écrasés est de 0,5 heure.

### Distribution

Le volume de distribution apparent ( $V_d/F$ ) du cénobamate après administration orale est d'environ 40 à 50 litres. Des études *in vitro* indiquent que la liaison du cénobamate aux protéines plasmatiques est de 60 % et est indépendante de la concentration. Le cénobamate se lie principalement à l'albumine.

### Biotransformation

Le cénobamate est fortement métabolisé. La principale voie métabolique est la glucuronidation par l'UGT2B7 et, dans une moindre mesure, par l'UGT2B4. Les voies mineures de son métabolisme comprennent l'oxydation par le CYP2E1, le CYP2A6, le CYP2B6 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19 et le CYP3A4/5.

### Élimination

Le cénobamate et ses métabolites sont principalement éliminés via les urines. L'élimination par les selles ne représente que 5,2 % de la dose. Plus de 50 % de la dose sont excrétés dans les 72 heures. La demi-vie terminale apparente du cénobamate dans le plasma est de 50 à 60 heures pour des doses comprises entre 100 mg/jour et 400 mg/jour. L'état d'équilibre est atteint au bout de 14 jours.

### Linéarité/non-linéarité

La  $C_{\max}$  du cénobamate augmente proportionnellement aux doses croissantes après administration de doses orales uniques (comprises entre 5 et 750 mg) et répétées (comprises entre 50 et 500 mg/jour). Les expositions à l'état d'équilibre ( $C_{\max}$  et ASC) augmentent proportionnellement aux doses croissantes comprises entre 100 et 400 mg), alors que les doses inférieures à 100 mg/jour peuvent être éliminées plus rapidement.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

L'ASC plasmatique du cénobamate est 1,4 fois à 1,5 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ( $CL_{cr}$  60 à < 90 ml/min) et modérée ( $CL_{cr}$  30 à < 60 ml/min) après une dose orale unique de 200 mg de cénobamate par rapport aux volontaires sains. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ( $CL_{cr}$  < 30 ml/min), l'ASC plasmatique du cénobamate ne change pas significativement par rapport aux volontaires sains après une dose orale unique de 100 mg de cénobamate (voir rubrique 4.2). L'effet de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique du cénobamate n'a pas été étudié.

##### *Insuffisance hépatique*

L'ASC plasmatique du cénobamate est 1,9 fois et 2,3 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de cénobamate par rapport aux volontaires sains appariés (voir rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du cénobamate n'a pas été étudié.

##### *Sexe*

Aucune différence n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du cénobamate entre les hommes et les femmes.

##### *Origine ethnique*

Aucun effet cliniquement significatif de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du cénobamate n'a été noté dans une analyse PK de population des données combinées issues d'études cliniques réalisées chez des sujets d'origine asiatique, noire, caucasienne, hispanique ou autre.

##### *Poids corporel*

Une diminution de 45 % de l'exposition a été estimée pour un poids corporel allant de 54 à 112 kg. Cette variabilité n'est pas pertinente cliniquement pour déterminer la dose de cénobamate. Toutefois, des ajustements de la dose de cénobamate peuvent être nécessaires chez les patients présentant des changements de poids de 30 % de leur poids initial, voire plus.

##### *Personnes âgées (65 ans et plus)*

Les données provenant de sujets âgés de 18 ans à 77 ans ne montrent aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du cénobamate en fonction de l'âge.

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'Ontozry chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, l'exposition systémique maximale obtenue dans l'étude de cancérogenèse chez le rat a été inférieure à celle atteinte chez l'homme à la dose maximale recommandée pour l'homme (MRHD) de 400 mg.

#### Toxicité à doses répétées

Les doses maximales dans les études de toxicité à doses répétées ont été limitées par les effets exagérés du cénobamate sur le SNC (notamment l'hypoactivité, la démarche non coordonnée, l'hypothermie et les tremblements). Les expositions systémiques observées aux NOAELs (Doses sans effet toxique observé) étaient similaires ou inférieures à celles entraînées par la MRHD chez l'homme.

### Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

Les études de reprotoxicité avec une administration orale une fois par jour ont montré des effets toxiques sur le développement embryo-fœtal et post-natal. Aucun effet toxique sur la fertilité n'a été observé dans une étude effectuée chez le rat. Cependant, les expositions systémiques aux NOAELs respectifs pour les études sur la fertilité, le développement embryo-fœtal et le développement pré- et post-natal étaient inférieures à celles observées à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD).

Lors de l'administration orale de cénobamate deux fois par jour à des rates et une fois par jour à des lapines pendant la période d'organogenèse, aucun effet tératogène n'a été observé. Toutefois, l'administration de cénobamate à des lapines gravides a entraîné une augmentation de la mortalité embryo-fœtale, aux niveaux de dose associés à une toxicité maternelle. L'exposition systémique observée aux NOELs (doses sans effet observé) respectifs était inférieure à celle entraînée par la MRHD chez l'homme.

Lors de l'administration de cénobamate à des rates pendant toute la période de gestation et d'allaitement, des troubles neurocomportementaux (augmentation du réflexe de sursaut auditif) ont été observés chez la progéniture à toutes les doses ; une diminution du gain de poids corporel avant le sevrage ainsi que des effets toxiques sur la fonction de reproduction des femelles (diminution du nombre de corps jaunes, d'implantations et de fœtus vivants) ont été observés chez la progéniture à la dose élevée.

Le transfert du cénobamate dans le placenta et le lait maternel a été confirmé par la présence de cénobamate dans le liquide amniotique et le sang fœtal de rates gravides et dans le lait maternel de rates allaitantes.

L'évaluation du risque pour l'environnement a démontré que le cénobamate est très persistant (vP) dans les systèmes aquatiques (voir rubrique 6.6.).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Le comprimé et le comprimé pelliculé contiennent

Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Glycolate d'amidon sodique

#### Pelliculage

*Comprimés pelliculés de 25 mg et 100 mg*  
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Macrogol  
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)  
Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

*Comprimés pelliculés de 50 mg*

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

*Comprimés pelliculés de 150 mg et 200 mg*

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/aluminium

Pack d'instauration du traitement Ontozry, 12,5 mg comprimés et 25 mg comprimés pelliculés.

Boîte contenant 14 comprimés de 12,5 mg et 14 comprimés pelliculés de 25 mg

Ontozry 50 mg comprimés pelliculés

50 mg – boîtes de 14, 28 ou 84

Ontozry 100 mg comprimés pelliculés

100 mg – boîtes de 14, 28 ou 84

Ontozry 150 mg comprimés pelliculés

150 mg – boîtes de 14, 28 ou 84

Ontozry 200 mg comprimés pelliculés

200 mg – boîtes de 14, 28 ou 84

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le cénobamate est très persistant (vP) dans les systèmes aquatiques. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les comprimés écrasés peuvent également être administrés par une sonde nasogastrique, dans ce cas les comprimés peuvent être écrasés en poudre et mélangés avec de l'eau (25 ml).

Se référer à la section 4.2 pour des informations détaillées sur l'administration par sonde nasogastrique.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

#### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 26/03/2021

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

SK Biotek Co., Ltd  
Daejeon Plant  
325, Exporo,  
Yuseong-gu, Daejeon, 34124  
République de Corée

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**BOÎTE – PACK D'INSTAURATION DU TRAITEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 12,5 mg comprimés  
Ontozry 25 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé de 12,5 mg contient 12,5 mg de cénobamate.  
Chaque comprimé pelliculé de 25 mg contient 25 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Pack d'instauration du traitement  
Chaque pack de 28 comprimés correspondant à 4 semaines de traitement contient :  
14 comprimés de 12,5 mg  
14 comprimés pelliculés de 25 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/001 14 comprimés de 12,5 mg et 14 comprimés pelliculés de 25 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE – KIT D'INSTAURATION DU TRAITEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 12,5 mg comprimés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 12,5 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Semaines 1 et 2

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/001      14 comprimés de 12,5 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 12,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE – PACK D’INSTAURATION DU TRAITEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 12,5 mg comprimés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE – PACK D'INSTAURATION DU TRAITEMENT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 25 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Semaines 3 et 4

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/001      14 comprimés pelliculés de 25 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 25 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 50 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/002      14 comprimés pelliculés de 50 mg  
EU/1/21/1530/003      28 comprimés pelliculés de 50 mg  
EU/1/21/1530/004      84 comprimés pelliculés de 50 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 50 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 100 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/005	14 comprimés pelliculés de 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 comprimés pelliculés de 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 comprimés pelliculés de 100 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 100 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 150 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/008      14 comprimés pelliculés de 150 mg  
EU/1/21/1530/009      28 comprimés pelliculés de 150 mg  
EU/1/21/1530/010      84 comprimés pelliculés de 150 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 150 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 200 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de cénobamate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1530/011	14 comprimés pelliculés de 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 comprimés pelliculés de 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 comprimés pelliculés de 200 mg

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ontozry 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ontozry 200 mg comprimés pelliculés  
cénobamate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Angelini Pharma S.p.A (logo)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Ontozry 12,5 mg comprimés**  
**Ontozry 25 mg comprimés pelliculés**  
**Ontozry 50 mg comprimés pelliculés**  
**Ontozry 100 mg comprimés pelliculés**  
**Ontozry 150 mg comprimés pelliculés**  
**Ontozry 200 mg comprimés pelliculés**  
cénobamate

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Ontozry et dans quels cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ontozry?
3. Comment prendre Ontozry?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ontozry?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce qu'Ontozry et dans quels cas est-il utilisé?

Ontozry contient la substance active cénobamate. Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antiépileptiques ». Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie, une maladie qui se caractérise par des crises d'épilepsie ou des convulsions dues à une activité cérébrale anormale.

Ontozry est utilisé en association à d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter un type d'épilepsie caractérisé par des crises focales, avec ou sans généralisation secondaire, chez des patients adultes dont l'épilepsie n'est pas correctement contrôlée par au moins deux médicaments antiépileptiques. Les crises d'épilepsie focale sont provoquées par une activité cérébrale anormale dans une région située d'un seul côté du cerveau, tandis que le terme «généralisation secondaire» signifie que l'activité anormale se propage des deux côtés du cerveau. Ce médicament ne doit être utilisé que chez les adultes.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ontozry ?

#### Ne prenez jamais Ontozry

- si vous êtes allergique au cénobamate ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes né avec des problèmes cardiaques correspondant à des modifications de l'activité électrique du cœur, en relation avec une maladie rare appelée syndrome du QT court familial.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ontozry ou pendant le traitement si :

- vous avez des pensées suicidaires ou des envies d'automutilation. Quelques personnes traitées par des médicaments antiépileptiques comme Ontozry ont eu des pensées suicidaires ou des envies d'automutilation. Si vous avez ce type de pensées quel que soit le moment, contactez immédiatement votre médecin.
- vous développez une réaction cutanée grave qui peut inclure une température élevée et d'autres symptômes pseudo-grippaux, une éruption cutanée sur le visage, une éruption cutanée s'étendant à d'autres parties du corps, un gonflement des ganglions (hypertrophie des ganglions lymphatiques) ; des analyses de sang montrant une élévation des taux des enzymes hépatiques et d'un type de globules blancs (éosinophilie).

## **Enfants et adolescents**

Ontozry n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette population.

## **Autres médicaments et Ontozry**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

La prise d'Ontozry avec certains autres médicaments peut affecter le mode d'action d'Ontozry. Ne commencez pas ou n'arrêtez pas la prise d'autres médicaments sans en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car il sera peut-être nécessaire d'ajuster votre dose :

- des médicaments pour vous aider à dormir, tels que les barbituriques et les benzodiazépines;
- d'autres médicaments antiépileptiques, tels que le clobazam, la phénytoïne, le phénobarbital, la lamotrigine,
- des médicaments de contraception (contraceptifs oraux), car ils peuvent être moins efficaces lorsqu'ils sont associés à Ontozry. Votre médecin peut vous prescrire d'autres méthodes pour prévenir une grossesse pendant la prise du médicament et au cours des 4 semaines suivant son arrêt ;
- des médicaments qui sont métabolisés dans l'organisme par des groupes spécifiques d'enzymes comme le midazolam (un médicament utilisé pour faire cesser les crises convulsives aiguës [subites] prolongées, pour la sédation et les troubles du sommeil), le bupropion (un médicament aidant à arrêter de fumer), l'oméprazole (un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac ou les ulcères de l'estomac), le baricitinib (un médicament utilisé pour traiter les inflammations articulaires douloureuses ou l'eczéma cutané), le céfaclor (un antibiotique), l'empagliflozine (un médicament utilisé pour contrôler la glycémie en cas de diabète), la pénicilline G (un antibiotique), le ritobégron (un médicament utilisé pour contrôler une vessie hyperactive), la sitagliptine (un médicament utilisé pour contrôler la glycémie en cas de diabète).

## **Ontozry avec de l'alcool**

Ne prenez pas ce médicament avec de l'alcool. Ontozry peut augmenter les effets de l'alcool (fatigue, somnolence), vous ne devez donc pas consommer d'alcool lorsque vous prenez ce médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez Ontozry pendant la grossesse que si vous et votre médecin décidez que cela est absolument nécessaire.

Vous devez utiliser une contraception efficace pendant la prise du cénobamate et dans les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement par ce médicament. Demandez conseil à votre médecin en ce qui concerne les mesures contraceptives efficaces.

Vous devez arrêter d'allaiter pendant le traitement par Ontozry.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

- Vous pouvez ressentir une somnolence, des étourdissements ou de la fatigue et votre vision peut baisser pendant le traitement par Ontozry.
- Ces effets sont plus susceptibles de se produire au début de votre traitement ou après une augmentation de la dose.
- Ne conduisez pas de véhicules, ne faites pas de vélo et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vos réactions sont plus lentes, et jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de ce médicament sur vous.

### **Ontozry contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Ontozry?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous prendrez Ontozry avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie.

### **Dose recommandée**

Vous commencerez Ontozry avec une dose quotidienne d'un comprimé de 12,5 mg pendant les deux premières semaines, suivie d'un comprimé de 25 mg une fois par jour pendant les deux semaines suivantes. Ensuite, votre dose sera progressivement ajustée toutes les deux semaines jusqu'à atteindre la dose la plus efficace. Votre médecin déterminera la dose quotidienne qui vous conviendra le mieux et celle-ci pourra être ajustée au fil du temps.

La dose quotidienne recommandée est comprise entre 200 mg et 400 mg une fois par jour.

### **Mode d'utilisation**

Prenez la dose recommandée une fois par jour approximativement à la même heure. Vous pouvez prendre Ontozry à tout moment de la journée ou le soir, pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être avalés en entier avec un verre d'eau. Les comprimés ne peuvent pas être divisés de façon précise, car ils ne comportent pas de barre de cassure.

Les comprimés peuvent être pris en entier ou écrasés. Les comprimés écrasés peuvent être mélangés avec de l'eau et administrés par voie orale ou par sonde nasogastrique.

### *Administration des comprimés écrasés par sonde nasogastrique*

Les comprimés écrasés d'Ontozry peuvent être mélangés à de l'eau et être également administrés par une sonde nasogastrique de la manière suivante :

1. Ecraser le nombre approprié de comprimés pour la dose prescrite.
2. Dans un récipient approprié, mélanger le(s) comprimé(s) écrasé(s) et 25 ml d'eau.
3. Agiter pour mettre en suspension le(s) comprimé(s) écrasé(s).
4. En veillant à ce qu'aucune particule ne reste dans le récipient, instiller la suspension à l'aide d'une seringue dans la sonde nasogastrique.

5. Remplir à nouveau la seringue avec 10 ml d'eau, agiter doucement et administrer dans la sonde nasogastrique.
6. Vérifier visuellement qu'il ne reste pas de particules dans la seringue. S'il reste des particules, répéter l'étape 5.

Si vous avez d'autres questions, contacter votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'Ontozry que vous n'auriez dû**

Informez votre médecin. Vous pourriez ressentir des vertiges, de la fatigue et une somnolence.

### **Si vous oubliez de prendre Ontozry**

Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rappelez, si moins de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû la prendre. Si plus de 12 heures se sont écoulées, ne prenez pas la dose oubliée mais la dose suivante à l'heure habituelle prévue. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Ontozry**

Ne réduisez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre Ontozry sans l'avis de votre médecin. Votre médecin vous expliquera comment arrêter de prendre Ontozry en réduisant la dose progressivement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez votre médecin immédiatement** si l'un des effets indésirables graves suivants se produit :

**Effets indésirables rares** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- une réaction cutanée grave qui peut comprendre de la fièvre et d'autres symptômes pseudo-grippaux, une éruption cutanée sur le visage, une éruption s'étendant à d'autres parties du corps, un gonflement des ganglions (augmentation de volume des ganglions lymphatiques). Des analyses de sang peuvent montrer une élévation des taux des enzymes hépatiques et d'un type de globules blancs (éosinophilie).

Vous pouvez présenter les autres effets secondaires suivants avec ce médicament. Informez le médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- sensation de somnolence, de sédation ou de fatigue intense
- étourdissements
- vertiges
- troubles de la coordination des mouvements, difficultés à marcher ou à garder l'équilibre (ataxie, troubles de la démarche, coordination anormale)
- maux de tête

**Effets secondaires fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- pertes de mémoire, confusion
- excitabilité
- difficultés d'élocution ou troubles de la parole
- mouvements rapides et incontrôlés des yeux (nyctagmus), vision floue, vision double
- nausées (envie de vomir), vomissements, constipation ou diarrhée
- bouche sèche

- éruption cutanée, démangeaisons
- gonflement des paupières, gonflement des membres
- analyses de sang montrant des élévations des taux de certaines enzymes hépatiques

**Effets secondaires peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques
- idées d'automutilation ou de suicide

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Ontozry?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Ontozry**

- La substance active est le cénobamate.  
Un comprimé de 12,5 mg d'Ontozry contient 12,5 mg de cénobamate.  
Un comprimé pelliculé de 25 mg d'Ontozry contient 25 mg de cénobamate.  
Un comprimé pelliculé de 50 mg contient 50 mg de cénobamate.  
Un comprimé pelliculé de 100 mg contient 100 mg de cénobamate.  
Un comprimé pelliculé de 150 mg contient 150 mg de cénobamate.  
Un comprimé pelliculé de 200 mg contient 200 mg de cénobamate.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline (E460), le lactose monohydraté, le glycolate d'amidon sodique, la silice colloïdale anhydre (E551) et le stéarate de magnésium (E470b).

Comprimés pelliculés de 25 mg et 100 mg : laque d'aluminium carmin d'indigo (E132), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), talc (E553b), dioxyde de titane (E171)

Comprimés pelliculés de 50 mg : oxyde de fer jaune (E172), macrogol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), talc, dioxyde de titane (E171)

Comprimés pelliculés de 150 mg et 200 mg : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), macrogol, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), talc (E553b), dioxyde de titane (E171)

### **Comment se présente Ontozry et contenu de l'emballage extérieur**

Ontozry 12,5 mg se présente sous la forme de comprimés non pelliculés ronds, blancs à blanc cassé, portant l'inscription AV sur un côté et « 12 » sur l'autre côté.

Ontozry 25 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, marron, portant l'inscription AV sur un côté et « 25 » sur l'autre côté.

Ontozry 50 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, jaunes, portant l'inscription AV sur un côté et « 50 » sur l'autre côté.

Ontozry 100 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, marron, portant l'inscription AV sur un côté et « 100 » sur l'autre côté.

Ontozry 150 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, orange clair, portant l'inscription AV sur un côté et « 150 » sur l'autre côté.

Ontozry 200 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ovales, orange clair, portant l'inscription AV sur un côté et « 200 » sur l'autre côté.

Le pack d'instauration du traitement Ontozry contient 14 comprimés de 12,5 mg et de 14 comprimés pelliculés de 25 mg.

Les comprimés pelliculés d'Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg sont disponibles en boîtes de 14, 28 ou 84.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

#### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: + 32 (0) 80 08 93 39	<b>Lietuva</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
<b>България</b> Анджелини Фарма България ЕООД Тел.: +359 2 975 13 95 <a href="mailto:office@angelini.bg">office@angelini.bg</a>	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Angelini Pharma S.p.A. Tél/Tel: 80085530 <a href="mailto:lux.intake@angelinipharma.com">lux.intake@angelinipharma.com</a>
<b>Česká republika</b> Angelini Pharma Česká republika s.r.o. <a href="mailto:info@angelini.cz">info@angelini.cz</a>	<b>Magyarország</b> Angelini Pharma Magyarország Kft. <a href="mailto:office@angelini.hu">office@angelini.hu</a>
<b>Danmark</b> Angelini Pharma Nordics <a href="mailto:nordic.medinfo@angelinipharma.com">nordic.medinfo@angelinipharma.com</a>	<b>Malta</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
<b>Deutschland</b> Angelini Pharma Deutschland GmbH Tel: 00800 42762727	<b>Nederland</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 31 (0) 80 00 20 10 77

<b>Eesti</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	<b>Norge</b> Angelini Pharma Nordics <a href="mailto:nordic.medinfo@angelinipharma.com">nordic.medinfo@angelinipharma.com</a>
<b>Ελλάδα</b> Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 <a href="mailto:info@angelinipharma.gr">info@angelinipharma.gr</a>	<b>Österreich</b> Angelini Pharma Österreich GmbH <a href="mailto:office@angelini.at">office@angelini.at</a>
<b>España</b> ANGELINI PHARMA ESPAÑA, S.L. Tel: +34 932534505	<b>Polska</b> Angelini Pharma Polska Sp. z o.o. <a href="mailto:angelini@angelini.pl">angelini@angelini.pl</a>
<b>France</b> Angelini Pharma France Tél: +33 (0) 1 88 24 70 98 <a href="mailto:intake.frbene@angelinipharma.com">intake.frbene@angelinipharma.com</a>	<b>Portugal</b> Angelini Pharma Portugal, Unipessoal Lda <a href="mailto:farmacovigilancia@angelini.pt">farmacovigilancia@angelini.pt</a>
<b>Hrvatska</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	<b>România</b> Angelini Pharmaceuticals România SRL <a href="mailto:office@angelini.ro">office@angelini.ro</a>
<b>Ireland</b> Angelini Pharma UK & Ireland Tel: +353 (0) 1584 4671	<b>Slovenija</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
<b>Ísland</b> Angelini Pharma Nordics <a href="mailto:nordic.medinfo@angelinipharma.com">nordic.medinfo@angelinipharma.com</a>	<b>Slovenská republika</b> Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. <a href="mailto:office@angelini.sk">office@angelini.sk</a>
<b>Italia</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 071 809 809	<b>Suomi/Finland</b> Angelini Pharma Nordics <a href="mailto:nordic.medinfo@angelinipharma.com">nordic.medinfo@angelinipharma.com</a>
<b>Κύπρος</b> Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 <a href="mailto:info@angelinipharma.gr">info@angelinipharma.gr</a>	<b>Sverige</b> Angelini Pharma Nordics <a href="mailto:nordic.medinfo@angelinipharma.com">nordic.medinfo@angelinipharma.com</a>
<b>Latvija</b> Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.