

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ontozry 12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 12,5 mg cenobamata.

Ontozry 25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg cenobamata.

Ontozry 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg cenobamata.

Ontozry 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg cenobamata.

Ontozry 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg cenobamata.

Ontozry 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg cenobamata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta od 12,5 mg sadrži 39,7 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 79,3 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 50 mg sadrži 158,7 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 108,7 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži 163 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 200 mg sadrži 217,4 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Ontozry 12,5 mg tableta

Tableta

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena tableta

Ontozry 12,5 mg tableta

Neobložena, okrugla, bijela do bjelkasta tableta s natpisom AV na jednoj strani i „12” na drugoj strani

Ontozry 25 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena, okrugla, smeđa tableta s natpisom AV na jednoj strani i „25” na drugoj strani

Ontozry 50 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena, okrugla, žuta tableta s natpisom AV na jednoj strani i „50” na drugoj strani

Ontozry 100 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena, okrugla, smeđa tableta s natpisom AV na jednoj strani i „100” na drugoj strani

Ontozry 150 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena, okrugla, svijetlonarančasta tableta s natpisom AV na jednoj strani i „150” na drugoj strani

Ontozry 200 mg filmom obložena tableta

Filmom obložena, ovalna, svijetlonarančasta tableta s natpisom AV na jednoj strani i „200” na drugoj strani

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ontozry je indiciran za dodatno liječenje fokalnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije u odraslih bolesnika s epilepsijom koji nisu odgovarajuće kontrolirani, usprkos povijesti liječenja s najmanje 2 antiepileptička lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza cenobamata je 12,5 mg dnevno, titrirano postupno do preporučene ciljane doze od 200 mg dnevno. Na temelju kliničkog odgovora, doza se može povećati na najviše 400 mg dnevno.

U Tablici 1 naveden je preporučeni raspored titracije koji se ne smije premašiti zbog mogućih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.8).

Tablica 1.: Preporučeno doziranje u odraslih s fokalnim napadajima kod epilepsije

Faza liječenja	Doza (po danu, peroralno)	Trajanje liječenja
Početak liječenja	12,5 mg	1. i 2. tjedan
	25 mg	3. i 4. tjedan
Titracija	50 mg	5. i 6. tjedan
	100 mg	7. i 8. tjedan
	150 mg	9. i 10. tjedan
Ciljana doza	200 mg	11. i 12. tjedan i nadalje
Optimizacija doze	Neki bolesnici, koji ne postignu optimalnu kontrolu napadaja, mogu imati koristi od doza većih od 200 mg (povećanih postupnim povećanjem od 50 mg/dan svaka dva tjedna), do najviše 400 mg dnevno.	

Propuštene doze

Ako bolesnici propuste jednu dozu, preporučuje se da uzmu pojedinačnu dozu čim se sjete, osim ako je preostalo manje od 12 sati do sljedeće redovite doze.

Prekid liječenja

Preporučuje se postupno prekinuti liječenje, kako bi se na najmanju moguću mjeru sveli mogući povratni napadaji (tj. tijekom najmanje 2 tjedna), osim ako se iz sigurnosnih razloga ne zahtijeva nagli prekid.

Starije osobe (65 godina i starije)

Klinička ispitivanja cenobamata nisu uključila dostatan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina da bi se moglo utvrditi jesu li reagirali drugačije od mlađih bolesnika. Prijavljeno je da stariji ispitanici koji uzimaju lijekove protiv epilepsije imaju veću incidenciju nuspojava kao što su umor, poremećaj hoda, padovi, ataksija, poremećaj ravnoteže, omaglica i somnolencija. Općenito, potreban je oprez pri odabiru doze za starije bolesnike, pri čemu se obično započinje s nižim dozama raspona doziranja, imajući na umu veću učestalost smanjene funkcije jetre ili bubrega i pratećih bolesti, kao i moguće interakcije u bolesnika koji se liječe s više lijekova (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Cenobamat treba primjenjivati oprezno i može se razmotriti smanjenje ciljane doze u bolesnika s blagim do umjerenim (klirens kreatinina 30 do < 90 ml/min) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Najveća preporučena doza za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega iznosi 300 mg/dan. Cenobamat se ne smije primjenjivati u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti ili bolesnika koji su na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost cenobamatu bila je povećana u bolesnika s kroničnom bolesti jetre. Nije potrebna promjena početne doze; međutim, može biti potrebno razmotriti smanjenje ciljanih doza do 50%. Najveća preporučena doza za bolesnike s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre iznosi 200 mg/dan. Cenobamat se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ontozry u djece u dobi od 0 mjeseci do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralno.

Cenobamat se obično treba uzimati jedanput na dan u bilo koje vrijeme kao pojedinačna peroralna doza. Ipak, lijek se po mogućnosti treba uzimati u isto vrijeme svaki dan. Može se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tabletu treba progutati uz čašu vode. Tablete se ne mogu točno razdijeliti jer nema ureza i nije moguće osigurati točnost doze.

Tableta se može uzeti cijela ili se može zdrobiti. Zdrobljena tableta može se pomiješati s vodom i primijeniti peroralno ili putem nazogastrične sonde (vidjeti i dio 6.6).

Primjena zdrobljenih tableta putem nazogastrične (NG) sonde

Zdrobljena tableta Ontozry može se pomiješati s vodom i također primijeniti kroz nazogastričnu sondu za hranjenje (NG sondu) kako slijedi:

1. Zdrobite odgovarajući broj tableta za propisanu dozu.
2. Pomiješajte zdrobljene tablete s 25 ml vode u odgovarajućoj posudi.
3. Protresite za dobivanje suspenzije od zdrobljenih tableta.
4. Pazeći da u posudi ne ostanu čestice, suspenziju štrcaljkom ubrizgajte u NG sondu.
5. Ponovno napunite štrcaljku za kateter s 10 ml vode, lagano zavrtite i primijenite.
6. Pogledajte ima li u štrcaljki preostalih čestica. Ako ima, ponovite korak 5.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nasljedni sindrom skraćenog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Suicidalna ideacija

Suicidalna ideacija i ponašanje zabilježeni su u bolesnika koji se liječe antiepileptičkim lijekovima, uključujući cenobamat. Metaanaliza randomiziranih ispitivanja antiepileptika kontroliranih placebom također je pokazala mali povećan rizik od suicidalne ideacije i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat. Stoga bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova suicidalne ideacije i ponašanja te treba razmotriti odgovarajuće liječenje.

Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da zatraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalne ideacije ili ponašanja.

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koja može biti opasna po život ili smrtonosna, prijavljena je kada se cenobamat počeo primjenjivati u višim dozama i brzo titrirati (jednom tjedno ili brža titracija) (vidjeti dio 4.8). U otvorenom ispitivanju sigurnosti primjene na 1340 bolesnika s epilepsijom, nisu prijavljeni slučajevi DRESS-a nakon početka primjene cenobamata u dozi od 12,5 mg/dan i titracije svaka dva tjedna.

Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno nadzirati pojavu kožnih reakcija. Simptomi DRESS-a obično uključuju, iako ne isključivo, vrućicu, osip povezan sa zahvaćenošću drugog organskog sustava, limfadenopatiju, abnormalne rezultate pretraga funkcije jetre i eozinofiliju. Važno je napomenuti da se mogu pojaviti rane manifestacije preosjetljivosti kao što su vrućica ili limfadenopatija, iako osip nije uočljiv. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, liječenje cenobamatom se mora odmah prekinuti i razmotriti drugo liječenje (kako je prikladno).

Skraćivanje QT intervala

S cenobamatom je primijećeno skraćivanje QTcF intervala, ovisno o dozi. Nisu uočena smanjenja QTcF intervala ispod 340 ms (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza da kombinacija cenobamata s drugim lijekovima protiv epilepsije dovodi do dodatnog skraćivanja QT intervala. Liječnici trebaju biti oprezni prilikom propisivanja cenobamata u kombinaciji s drugim lijekovima za koje je poznato da skraćuju QT interval.

Nasljedni sindrom skraćenog QT intervala rijedak je genetski sindrom, koji je povezan s povećanim rizikom od iznenadne smrti i ventrikularnih aritmija, osobito ventrikularne fibrilacije. Cenobamat se ne smije koristiti kod bolesnika s nasljednim sindromom skraćenog QT intervala (vidjeti dio 4.3).

Sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cenobamat se u velikoj mjeri metabolizira, prvenstveno glukuronidacijom, dok oksidacija u manjoj mjeri doprinosi metabolizmu.

Cenobamat može smanjiti izloženost lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A4 i 2B6. Cenobamat može povećati izloženost lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP2C19. Pri započinjanju ili prekidanju liječenja cenobamatom ili promjeni doze, mogu biti potrebna 2 tjedna za postizanje nove razine aktivnosti enzima.

Farmakodinamičke interakcije

Depresori SŽS-a

Istodobna primjena cenobamata s drugim depresorima SŽS-a, uključujući alkohol, barbiturate i benzodiazepine, može povećati rizik od neuroloških nuspojava. Stoga, ovisno o pojedinačnom odgovoru, može biti potrebno smanjiti doze barbiturata i benzodiazepina, kako je klinički prikladno, kada se primjenjuju istodobno s cenobamatom.

Interakcije s drugim antiepilepticima

Vrsta lijeka ili supstrat	Klinička preporuka	Učinak na PK parametre
fenitoin	Nije potrebna prilagodba doze cenobamata. Koncentracije fenitoina je potrebno pratiti tijekom titracije cenobamata, a na temelju individualnog odgovora, može biti potrebno smanjiti dozu fenitoina.	↑ koncentracije fenitoina u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 200 mg/dan i fenitoina u dozi od 300 mg/dan blago je smanjila izloženost cenobamatu (C_{max} za -27%, AUC za -28%) i povećala izloženost fenitoinu (C_{max} za 67%, AUC za 84%).
fenobarbital	Nije potrebna prilagodba doze cenobamata. Koncentracije fenobarbitala je potrebno pratiti tijekom titracije	↑ koncentracije fenobarbitala u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena

	cenobamata, a na temelju individualnog odgovora možda će biti potrebno smanjiti dozu fenobarbitala.	cenobamata u dozi od 200 mg/dan i fenobarbitala u dozi od 90 mg/dan nije uzrokovala klinički značajne promjene u izloženosti cenobamatu, ali je povećala izloženost fenobarbitalu ($C_{\max}$ za 34% i AUC za 37%).
klobazam	Nije potrebna prilagodba doze cenobamata. Zbog mogućeg povećanja izloženosti aktivnom metabolitu klobazama (N-desmetilklobazam), uzrokovanog indukcijom CYP3A4 (formacija) i inhibicijom CYP2C19 (eliminacija), može biti potrebno smanjiti dozu klobazama.	↑ koncentracije aktivnog metabolita klobazama u plazmi Farmakometrijske analize podataka zdravih ispitanika i bolesnika predviđaju da klobazam blago povećava izloženost cenobamatu (za 24%)
lamotrigin	Ovisno o individualnom odgovoru, dozu cenobamata možda će trebati povećati. Na temelju analiza potpopulacije bolesnika koji istodobno uzimaju lamotrigin, u pojedinačnim slučajevima moгу biti potrebne veće doze (200 - 400 mg/dan) cenobamata za djelotvornost.	↓ koncentracije lamotrigina u plazmi Farmakometrijske analize podataka zdravih ispitanika i bolesnika pokazale su da istodobna primjena cenobamata i lamotrigina nije utjecala na izloženost cenobamatu, ali je rezultirala smanjenjem koncentracije lamotrigina ovisnim o dozi (za -21%, -35% i -52% uz dozu cenobamata od 100, 200 i 400 mg/dan).
karbamazepin	U bolesnika koji istodobno uzimaju karbamazepin nisu opažena klinički značajna smanjenja djelotvornosti. Stoga nisu potrebne prilagodbe doze ni za karbamazepin ni za cenobamat.	↓ koncentracije karbamazepina u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 200 mg jedanput na dan i karbamazepina u dozi od 200 mg dvaput na dan nije pokazala značajne promjene u izloženosti cenobamatu, ali se izloženost karbamazepinu blago smanjila ($C_{\max}$ smanjen za 23%, AUC smanjen za 24%).
valproatna kiselina	Nisu potrebne prilagodbe doze za cenobamat ili valproatnu kiselinu.	Nema klinički značajnog učinka valproatne kiseline. U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 150 mg

		jedanput na dan i valproatne kiseline u dozi od 1000 mg jedanput na dan nije pokazala značajne promjene u izloženosti oba lijeka. Farmakometrijske analize podataka zdravih ispitanika i bolesnika ukazuju da istodobna primjena cenobamata i valproatne kiseline nije utjecala na izloženost cenobamatu i nije imala klinički značajno smanjenje koncentracije valproatne kiseline.
lakoamid, levetiracetam i okskarbazepin	Nisu potrebne prilagodbe doze cenobamata, lakoamida, levetiracetama ili okskarbazepina.	Nema klinički značajnog učinka lakoamida, levetiracetama i okskarbazepina. Farmakometrijske analize podataka zdravih ispitanika i bolesnika ukazuju na to da istodobna primjena s lakoamidom, levetiracetamom ili okskarbazepinom nije utjecala na izloženost cenobamatu, a cenobamat nije imao klinički značajnog učinka na izloženost lakoamidom, levetiracetamu ili okskarbazepinu.

Ostali lijekovi

Vrsta lijeka ili supstrat	Klinička preporuka	Učinak na PK parametre
oralni kontraceptivi (CYP3A4)	Žene u reproduktivnoj dobi koje istodobno koriste oralne kontraceptive trebaju koristiti dodatne ili druge nehormonske mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).	↓ koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi Cenobamat je pokazao indukciju CYP3A4 ovisnu o dozi, smanjujući izloženosti (AUC) supstratu CYP3A4, midazolamu u dozi od 2 mg za 72% uz cenobamat u dozi od 200 mg/dan u zdravih ispitanika. Budući da se hormonski kontraceptivi također mogu metabolizirati putem CYP3A4, njihova se djelotvornost može smanjiti istodobnom primjenom cenobamata.

supstrati CYP3A4	Kod istodobne primjene s cenobamatom može biti potrebno povećanje doze lijekova koje metabolizira CYP3A4.	↓ koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 100 i 200 mg jedanput na dan smanjila je izloženosti (AUC) supstratu CYP3A4, midazolamu u dozi od 2 mg za 27% odnosno 72%.
supstrati CYP2B6	Kod istodobne primjene s cenobamatom može biti potrebno povećanje doze lijekova koje metabolizira CYP2B6.	↓ koncentracije supstrata CYP2B6 u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 200 mg jedanput na dan smanjila je izloženosti supstratu CYP2B6, bupropionu u dozi 150 mg ($C_{\max}$ smanjen za 23%, AUC smanjen za 39%).
supstrati CYP2C19	Kod istodobne primjene s cenobamatom može biti potrebno smanjenje doze lijekova koje metabolizira CYP2C19.	↑ koncentracije supstrata CYP2C19 u plazmi U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna primjena cenobamata u dozi od 200 mg jedanput na dan povećala je izloženosti supstratu CYP2C19, omeprazolu u dozi od 20 mg ($C_{\max}$ povećan za 83%, AUC povećan za 107%).
supstrati OAT3	Istodobna primjena cenobamata i lijekova koji se prenose putem OAT3 može dovesti do veće izloženosti tim lijekovima.	↑ koncentracije supstrata OAT3 u plazmi Ispitivanja <i>in vitro</i> pokazala su da cenobamat inhibira OAT3, transporter koji je pretežno uključen u eliminaciju određenih lijekova (npr. baricitiniba, cefaklora, empagliflozina, penicilina G, ritobegrona i sitagliptina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi i kontracepcija u muškaraca i žena

Cenobamat se ne preporučuje kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene u reproduktivnoj dobi koje istodobno koriste oralne kontraceptive trebaju koristiti dodatne ili druge

nehormonske mjere kontracepcije tijekom liječenja cenobamatom i do četiri tjedna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i općenito s antiepilepticima

Pokazalo se da je u potomaka liječenih žena oboljelih od epilepsije prevalencija malformacija dva do tri puta veća od stope od približno 3% u općoj populaciji. U liječenoj populaciji primijećeno je povećanje malformacija kod politerapije; međutim, nije razjašnjen stupanj u kojem je za to odgovorno liječenje i/ili osnovno stanje. Prekid liječenja antiepilepticima može rezultirati pogoršanjem bolesti, što može biti štetno za majku i fetus.

Rizik povezan s cenobamatom

Nema odgovarajućih podataka o upotrebi lijeka Ontozry u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da cenobamat prolazi kroz posteljicu štakora. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama ispod kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3). Ontozry se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje cenobamatom. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovita sredstva za kontracepciju tijekom uzimanja cenobamata i do četiri tjedna nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cenobamat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se cenobamat izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Kao mjera predostrožnosti, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Ontozry.

Plodnost

Učinci cenobamata na plodnost u ljudi nisu poznati. Podaci iz ispitivanja na životinjama nisu dostatni zbog izloženosti ispod kliničke razine (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ontozry umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Cenobamat može uzrokovati somnolenciju, omaglicu, umor, oštećenje vida i druge simptome povezane sa SŽS-om koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju vozilima, ne upravljaju kompleksnim strojevima i da ne sudjeluju u drugim potencijalno opasnim aktivnostima dok ne bude poznato utječe li cenobamat na njihovu sposobnost obavljanja takvih poslova (vidjeti dio 4.5).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave bile su somnolencija, omaglica, umor i glavobolja.

Stope prekida liječenja zbog nuspojava u kliničkim ispitivanjima bile su 5%, 6% i 19% za bolesnike randomizirane tako da primaju cenobamat u dozama od 100 mg/dan, 200 mg/dan odnosno 400 mg/dan, u usporedbi s 3% za bolesnike randomizirane tako da primaju placebo. Doza od 400 mg bila je povezanija s nuspojavama, osobito ako se uzimala istodobno s klobazamom.

Nuspojave koje su najčešće vodile do prekida liječenja, navedene silaznim redoslijedom prema učestalosti, bile su: ataksija (1,6% naspram 0,5% placebo), omaglica (1,6% naspram 0,5% placebo), somnolencija (1,4% naspram 0,5% placebo), nistagmus (0,7% naspram 0% placebo), vrtoglavica

(0,7% naspram 0% placebo) i diplopija (0,5% naspram 0% placebo). Navedene nuspojave ovisne su o dozi i potrebno je strogo slijediti raspored titracije.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima navedene su u Tablici 2, prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave iz kliničkih ispitivanja
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost*
Psihijatrijski poremećaji	Često	konfuzno stanje, razdražljivost
	Manje često	suicidalna ideacija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	somnolencija*, abnormalnosti koordinacije i hoda*, glavobolja
	Često	dizartrijska, nistagmus, afazija, oštećenje pamćenja
Poremećaji oka	Često	diplopija, zamućen vid
Poremećaji probavnog sustava	Često	zatvor, proljev, mučnina, povraćanje, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip*
	Rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Pretrage	Često	povišene vrijednosti jetrenih enzima*

*Grupirani pojmovi: **somnolencija**: somnolencija, umor, sedacija i hipersomnija; **abnormalnosti koordinacije i hoda**: omaglica, vrtoglavica, poremećaj ravnoteže, ataksija, poremećaj hoda i abnormalna koordinacija; **preosjetljivost**: preosjetljivost, preosjetljivost na lijek, edem kapaka; **osip**: osip, eritematozni osip, generalizirani osip, makularni osip, makulopapularni osip, morbiliformni osip, papularni osip, pruritični osip; **povišene vrijednosti jetrenih enzima**: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti jetrenih enzima, poremećena funkcija jetre, povišene vrijednosti transaminaza.

Opis odabranih nuspojava

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

U ispitivanjima s visokim početnim dozama (50 mg ili 100 mg jedanput na dan) i tjednom ili bržom titracijom, tri slučaja DRESS-a prijavljena su unutar 2 do 4 tjedna od početka primjene cenobamata. U otvorenom ispitivanju sigurnosti na 1340 bolesnika s epilepsijom nisu prijavljeni slučajevi DRESS-a nakon početka primjene cenobamata u dozi od 12,5 mg/dan i titracije svaka dva tjedna.

Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno nadzirati pojavu kožnih reakcija. Simptomi DRESS-a obično uključuju, iako ne isključivo, vrućicu, osip povezan sa zahvaćenošću drugog organskog sustava, limfadenopatiju, abnormalne rezultate pretraga funkcije jetre i eozinofiliju. Važno je napomenuti da se mogu pojaviti rane manifestacije preosjetljivosti, kao što su vrućica ili limfadenopatija, iako osip nije uočljiv. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, liječenje cenobamatom se mora odmah prekinuti i razmotriti

drugo liječenje (kako je prikladno). Uvijek treba početi s primjenom lijeka Ontozry u dozi od 12,5 mg jedanput na dan i titrirati ne brže od jednom svaka dva tjedna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Preosjetljivost

Kod četiri (0,9%) bolesnika liječena cenobamatom i jednog (0,5%) bolesnika koji je primao placebo javila se preosjetljivost. Kod dva bolesnika iz skupine liječene cenobamatom zabilježeni su događaji preosjetljivosti na lijek. Kod jednog bolesnika liječenog cenobamatom javila se preosjetljivost, a kod jednog bolesnika koji je liječen cenobamatom javio se edem očnog kapka. Kod ispitanika koji je primao placebo javila se preosjetljivost. Svi događaji klasificirani su kao blagi ili umjereni.

Starije osobe

Sigurnosni podaci iz objedinjenih skupova podataka iz dvostruko slijepih ispitivanja i svih ispitivanja faze 2/3, zajedno s farmakokinetičkim podacima iz ispitivanja faze 1 nisu pokazali dodatne sigurnosne rizike kod starijih ispitanika u dobi ≥ 65 godina pri uključivanju u ispitivanje. Dodatna dobna podskupina za ispitanike koji su bili u dobi ≥ 65 godina tijekom sudjelovanja u ispitivanju pokazala je slične rezultate za nuspojave u tih 87 ispitanika u usporedbi s 51 ispitanikom koji je bio u dobi ≥ 65 godina prilikom ulaska u ispitivanje (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Očekuje se da će simptomi predoziranja odgovarati poznatim nuspojavama lijeka Ontozry i uključivati somnolenciju, umor, omaglicu. Nema dostupnog specifičnog antidota za učinke cenobamata. Indicirana je opća potporna skrb za bolesnika, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, ATK oznaka: N03AX25.

Mehanizam djelovanja

Cenobamat je mala molekula s dvojnim mehanizmom djelovanja. To je pozitivni alosterički modulator podvrste ionskih kanala γ -aminomaslačne kiseline ($GABA_A$), koji se ne veže na mjesto vezivanja benzodiazepina. Također se pokazalo da cenobamat smanjuje ponavljajuće neuronsko aktiviranje poboljšanjem inaktivacije natrijevih kanala i inhibiranjem postojeće komponente natrijeve struje. Nije poznat točan mehanizam djelovanja putem kojeg cenobamat ostvaruje svoje terapijske učinke u bolesnika s fokalnim napadajima.

Farmakodinamički učinci

Srčana elektrofiziologija

U placebom kontroliranom ispitivanju QT intervala u zdravih dobrovoljaca, uočeno je skraćivanje QTcF intervala ovisno o dozi cenobamata. Srednja vrijednost $\Delta\Delta QTcF$ je -10,8 [CI: -13,4; -8,2] ms za 200 mg jedanput na dan, a -18,4 [CI: -21,5; -15,2] ms za 500 mg jedanput na dan (1,25 puta maksimalna preporučena doza). Nisu uočena smanjenja QTc intervala ispod 340 ms (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost cenobamata kao dodatne terapije kod fokalnih napadaja ispitivana je u multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika s epilepsijom s fokalnim napadajima koji nisu bili na odgovarajući način kontrolirani usprkos povijesti liječenja lijekovima protiv epilepsije. Bolesnici su liječeni jednim do tri istodobno primijenjena antiepileptika koji su ostali stabilni tijekom liječenja u dvostruko slijepom ispitivanju. Dnevna doza cenobamata kretala se u rasponu od 100 do 400 mg/dan.

Ispitivanja su imala 8-tjedno prospektivno početno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici morali imati najmanje 3 ili 4 parcijalna napadaja tijekom 28 dana, bez razdoblja bez napadaja duljeg od 3 do 4 tjedna, nakon čega je slijedilo 18-tjedno razdoblje liječenja, uključujući 12 tjedana pri fiksnoj dozi. Najčešće korišteni antiepileptici prilikom uključivanja bili su levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin i lakozamid. Svi ispitanici koji su se uključili u ispitivanja i dalje su imali napadaje, unatoč činjenici što je većina prethodno liječena s 2 ili više antiepileptika. Više od 80% bolesnika uzimalo je dva ili više istodobno primijenjenih antiepileptika prilikom uključivanja u ispitivanje. Ishodi djelotvornosti sažeti su u Tablici 3.

U ispitivanju su uspoređivane doze cenobamata od 100 mg/dan, 200 mg/dan i 400 mg/dan s placebo, dodano na standardno liječenje. Ispitanici su nastavili stabilno liječenje jednim do tri osnovna antiepileptika. Bolesnici su započeli liječenje dnevnom dozom od 50 mg, a zatim je doza postupno povećavana za 50 mg/dan svaki tjedan sve dok nije dostignuto 200 mg/dan, a nakon toga povećavana je za 100 mg/dan svaki tjedan kod ispitanika randomiziranih na 400 mg/dan.

Tablica 3 prikazuje udio bolesnika koji su pokazali smanjenje učestalosti napadaja od 50% ili veće, u odnosu na početne vrijednosti.

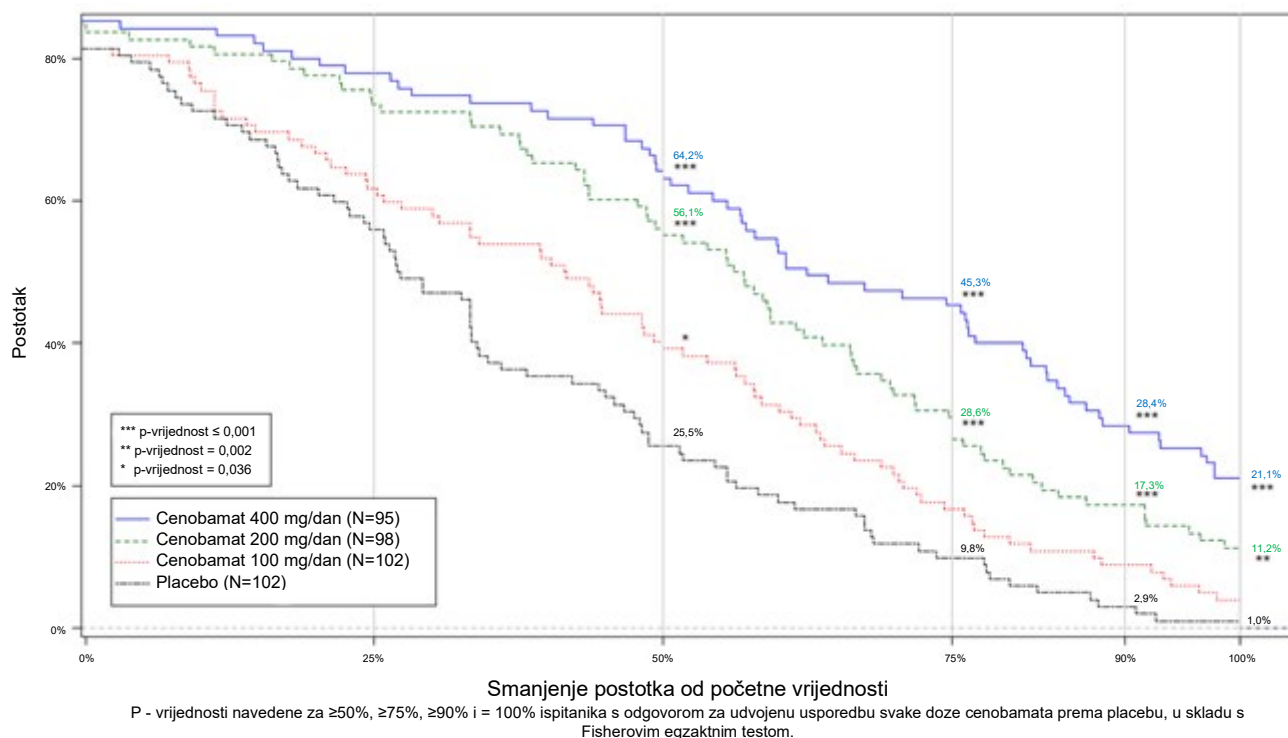
Tablica 3: Udio bolesnika koji su postigli 50% ili veći odgovor u Ispitivanju C017

Ispitivanje	Standardna skrb i placebo	Standardna skrb i cenobamat			
			100 mg/dan	200 mg/dan	400 mg/dan
Ispitivanje C017					
	n = 102	n = 102	n = 98	n=95	
Stopa odgovora od 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)	
Razlika između cenobamata i placebo		14,7% (p = 0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)	

¹Preko 12 tjedana dvostruko slijepog liječenja fiksnom dozom

Slika 1 prikazuje postotak bolesnika prema kategoriji odgovora napadaja tijekom faze održavanja, sa sve strožim kriterijima za odgovor.

Slika 1: Kumulativna distribucija postotka smanjenja napada od početne vrijednosti prema ispitivanim skupinama u 12-tjednom razdoblju fiksne doze u ispitivanju



U ispitivanju, 4 od 102 (3,9%) bolesnika iz skupine koja je primala cenobamat 100 mg/dan, 11 od 98 (11,2%) bolesnika iz skupine koja je primala cenobamat 200 mg/dan, 20 od 95 (21,1%) bolesnika iz skupine koja je primala cenobamat 400 mg/dan i 1 od 102 (1%) bolesnika iz skupine koja je primala placebo postigla su oslobađanje od napadaja (100% smanjenje u napadajima) tijekom 12-tjedne faze fiksne doze. Slični odgovori primijećeni su u potpopulacijama s učestalosti napadaja većom ili manjom od medijana te s trajanjem bolesti većim ili manjim od medijana.

Dugoročno otvoreno ispitivanje

Većina ispitanika odlučila je sudjelovati u otvorenom produžetku Ispitivanja 1 (98,9%). 80% ispitanika ostalo u je u ispitivanju najmanje 12 mjeseci, a 58% najmanje 60 mjeseci. Prikupljeni su dodatni podaci o učestalosti napadaja i bili su u skladu s rezultatima u dvostruko slijepom dijelu ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ontozry u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije kod epilepsije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Cenobamat se dobro apsorbira (najmanje 88% na temelju rezultata iz urina) nakon peroralne primjene, s medijanom T_{max} koji se kreće od 1 do 4 sata nakon primjene jedne ili više doza natašte u rasponu od 10 do 400 mg.

Istodobna primjena s obrokom s visokim udjelom masnoća (800 - 1000 kcal s 50% masnoće) nije pokazala značajan učinak na stopu i razinu apsorpcije cenobamata.

Izloženosti plazmi za zdrobljene tablete cenobamata pomiješane s vodom, primijenjene oralno ili kroz nazogastričnu sondu, bile su usporedive s cijelim tabletama (intervali pouzdanosti za AUC i $C_{\max}$ unutar 80-125%). Medijan $T_{\max}$ za zdrobljene tablete je 0,5 sati.

Distribucija

Prividni volumen distribucije (V_d/F) cenobamata nakon peroralne primjene iznosi otprilike 40 - 50 l. Vezivanje cenobamata za proteine u plazmi iznosi 60% i neovisno je o koncentraciji *in vitro*. Cenobamat se primarno veže za ljudske albumine.

Biotransformacija

Cenobamat se opsežno metabolizira. Primarni metabolički put je glukuronidacija putem UGT2B7, a u manjoj mjeri putem UGT2B4. Manji putovi metabolizma cenobamata uključuju oksidaciju putem CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 i u manjoj mjeri putem CYP2C19 i CYP3A4/5.

Eliminacija

Cenobamat i njegovi metaboliti primarno se eliminiraju putem urina. Izlučivanje putem stolice iznosi samo 5,2% doze. Više od 50% doze bilo je izlučeno unutar 72 sata. Prividni terminalni poluvijek cenobamata u plazmi bio je 50 - 60 sati unutar terapijskog raspona od 100 mg/dan do 400 mg/dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 14 dana.

Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$ cenobamata povećao se proporcionalno s povećanjem doza nakon pojedinačnih peroralnih doza od 5 do 750 mg i višekratnih peroralnih doza od 50 do 500 mg/dan. Izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\max}$ i AUC) povećale su se proporcionalno s povećavanjem doza u terapijskom rasponu (100 do 400 mg), ali doze manje od 100 mg/dan mogu se brže eliminirati.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

AUC cenobamata u plazmi bio je 1,4 do 1,5 puta veći kod ispitanika s blagim (CL_{cr} 60 do < 90 ml/min) i umjerenim (CL_{cr} 30 do < 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega nakon pojedinačne peroralne doze od 200 mg cenobamata, u usporedbi sa zdravim kontrolama. U ispitanika s teškim (CL_{cr} < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, AUC cenobamata u plazmi nije se značajno promijenio u usporedbi sa zdravim kontrolama nakon pojedinačne peroralne doze od 100 mg cenobamata (vidjeti dio 4.2). Nije ispitan utjecaj hemodijalize na farmakokinetiku cenobamata.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon pojedinačne peroralne doze cenobamata od 200 mg, vrijednosti AUC cenobamata u plazmi bile su 1,9 puta i 2,3 puta veće u ispitanika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s odgovarajućim zdravim kontrolama (vidjeti dio 4.2). Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku cenobamata nije ispitan.

Spol

Nije opažena razlika u farmakokinetici cenobamata između muškaraca i žena.

Etnička pripadnost

Nije zabilježen klinički značajan učinak etničke pripadnosti na farmakokinetiku cenobamata u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja ispitanika kategoriziranih kao Azijci, crnci, bijelci, Hispanoamerikanci ili drugi.

Tjelesna težina

Procijenjeno je smanjenje izloženosti od 45% u rasponu tjelesne težine od 54 kg do 112 kg. Ta se varijabilnost ne smatra klinički značajnom pri određivanju doze cenobamata. Međutim, u bolesnika u

kojih se pojave promjene u težini $\geq 30\%$ u odnosu na početnu tjelesnu težinu može biti potrebno razmotriti prilagodbu doze cenobamata.

Starije osobe (65 godina i starije)

Na temelju dobi nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici cenobamata na temelju podataka o ispitanicima u dobi od 18 godina do 77 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Ontozry u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Međutim, maksimalna sistemska izloženost postignuta u ispitivanju kancerogenosti kod štakora bila je manja od one kod ljudi na maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 400 mg/dan.

Toksičnost ponovljene doze

Maksimalne doze u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bile su ograničene pojačanim učincima cenobamata na SZS (uključujući hipoaktivnost, nekoordinirano hodanje, hipotermiju i tremor). Sistemske izloženosti pri NOAEL-u (razine izloženosti pri kojima nisu opaženi štetni učinci, engl. *no observed adverse effect levels*) bile su slične ili ispod razina izloženosti postignutih u ljudi pri MRHD.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Istraživanja reproduktivne toksičnosti s peroralnom primjenom jedanput na dan pokazala su štetne učinke na embriofetalni i postnatalni razvoj. U okviru posebnog ispitivanja na štakorima nisu primijećeni štetni učinci na plodnost. Međutim, sistemske izloženosti pri odgovarajućem NOAEL-u za plodnost, embriofetalni razvoj, prenatalni i postnatalni razvoj bile su ispod razina izloženosti postignutih kod ljudi pri MRHD.

Peroralna primjena cenobamata dvaput na dan u ženki štakora i jedanput na dan u ženki kunića tijekom razdoblja organogeneze nije pokazala teratogene učinke. Međutim, primjena cenobamata kod skotnih kunića rezultirala je povećanom embriofetalnom smrtnošću, pri razinama doze povezanim s toksičnošću za majku. Sistemska izloženost pri odgovarajućem NOEL-u (razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci) bila je ispod razina izloženosti postignutih kod ljudi pri MRHD.

Kada je cenobamat primjenjivan u ženki štakora tijekom trudnoće i laktacije, neurobihevioralno oštećenje (povećan odgovor trzanjem na slušni podražaj) opaženo je u mladunčadi kod svih doza, a smanjeno povećanje tjelesne težine prije odbijanja i nuspojave vezane uz reproduktivnu funkciju kod ženki (smanjen broj žutih tijela, implantacija i živih fetusa) opaženi su u potomstva pri visokoj dozi.

Prijenos cenobamata kroz posteljicu i u mlijeko potvrđen je prisutnošću cenobamata u amnionskoj tekućini i krvi fetusa od skotnih ženki štakora i u mlijeku u štakora u laktaciji.

Procjena rizika za okoliš pokazala je da je cenobamat vrlo postojan (vP) u vodenim sustavima (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete i filmom obložene tablete

laktoza hidrat
magnezijev stearat (E470b)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E551)
natrijev škroboglikolat

Film ovojnica

Filmom obložene tablete od 25 mg i 100 mg

indigo carmine aluminium lake (E132)
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)
makrogol
djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)

Filmom obložene tablete od 50 mg

žuti željezov oksid (E172)
makrogol
djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)

Filmom obložene tablete od 150 mg i 200 mg

crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)
makrogol
djelomično hidrolizirani poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminijski blisteri

Ontozry pakiranje za početak liječenja 12,5 mg tablete i 25 mg filmom obložene tablete
Pakiranje od 14 tableta od 12,5 mg i 14 filmom obloženih tableta od 25 mg

Ontozry 50 mg filmom obložene tablete
50 mg – pakiranja od 14, 28 ili 84 tablete

Ontozry 100 mg filmom obložene tablete
100 mg – pakiranja od 14, 28 ili 84 tablete

Ontozry 150 mg filmom obložene tablete
150 mg – pakiranja od 14, 28 ili 84 tablete

Ontozry 200 mg filmom obložene tablete
200 mg – pakiranja od 14, 28 ili 84 tablete

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Cenobamat je vrlo postojan (vP) u vodenim sustavima. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Zdrobljena se tableta može primijeniti i putem nazogastrične sonde za hranjenje (NG), u ovom slučaju tableta se može zdrobiti u prašak i pomiješati s vodom (25 ml).

Pogledajte dio 4.2 za detaljnije informacije o primjeni kroz nazogastričnu sondu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26/03/2021

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Expore,
Yuseonggu, Daejeon, 34124
Republika Koreja

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta od 12,5 mg sadrži 12,5 mg cenobamata.
Jedna filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 25 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za početak liječenja
Jedno pakiranje od 28 tableta za 4-tjedni raspored liječenja sadrži:
14 tableta od 12,5 mg
14 filmom obloženih tableta od 25 mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/001 14 tableta od 12,5 mg i 14 filmom obloženih tableta od 25 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA U PAKIRANJU ZA POČETAK LIJEČENJA

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 12,5 mg tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Prvi i drugi tjedan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/001 14 tableta od 12,5 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 12,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – PAKIRANJE ZA POČETAK LIJEČENJA

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 12,5 mg tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE TREBAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA U PAKIRANJU ZA POČETAK LIJEČENJA

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 25 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta
Treći i četvrti tjedan

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/001 14 filmom obloženih tableta od 25 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 25 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 50 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/002	14 filmom obloženih tableta od 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 filmom obloženih tableta od 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 filmom obložene tablete od 50 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 50 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 100 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/005	14 filmom obloženih tableta od 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 filmom obloženih tableta od 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 filmom obložene tablete od 100 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 100 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ontozry 150 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/008	14 filmom obloženih tableta od 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 filmom obloženih tableta od 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 filmom obložene tablete od 150 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 150 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ontozry 200 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg cenobamata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1530/011	14 filmom obloženih tableta od 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 filmom obloženih tableta od 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 filmom obložene tablete od 200 mg

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ontozry 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ontozry 200 mg filmom obložene tablete
cenobamat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Angelini Pharma S.p.A (logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ontozry i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ontozry
3. Kako uzimati Ontozry
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ontozry
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ontozry i za što se koristi

Ontozry sadrži djelatnu tvar cenobamat. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju antiepileptici. Ti se lijekovi koriste za liječenje epilepsije, stanja kada osoba ima napadaje ili grčeve zbog abnormalne aktivnosti mozga.

Ontozry se koristi u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima kod odraslih bolesnika s epilepsijom koja nije odgovarajuće kontrolirana, unatoč povijesti liječenja s najmanje dva antiepileptička lijeka za liječenje vrste epilepsije koja ima fokalne napadaje sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje. Fokalni napadaji su oni uzrokovani abnormalnom aktivnošću mozga koja počinje u dijelu mozga na jednoj strani, a sekundarna generalizacija znači da se abnormalna aktivnost širi u obje moždane polutke. Lijek se smije primjenjivati samo kod odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ontozry

Nemojte uzimati Ontozry

- **ako ste alergični** na cenobamat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste rođeni sa srčanim problemima, s promjenama električne aktivnosti srca povezanim s rijetkim stanjem pod nazivom nasljedni sindrom skraćenog QT intervala.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Ontozry ili tijekom liječenja ako:

- imate misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Kod nekoliko osoba koje se liječe antiepilepticima, kao što je Ontozry, javile su se misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Ako Vam se u bilo kom trenutku jave neke od tih misli, odmah se obratite svom liječniku.
- imate ozbiljnu kožnu reakciju koja može uključivati visoku temperaturu i druge simptome slične gripi, osip na licu, osip koji se širi u druge dijelove tijela, otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi); i krvne pretrage koje pokazuju povišene razine jetrenih enzima i vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Ontozry u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitivan u toj skupini.

Ostali lijekovi i Ontozry

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje lijeka Ontozry s nekim drugim lijekovima može utjecati na djelovanje drugih lijekova ili na djelovanje lijeka Ontozry. Nemojte početi ili prestati uzimati druge lijekove bez razgovora sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu:

- lijekovi koji se koriste za pomoć pri spavanju, kao što su barbiturati i benzodiazepini
- drugi lijekovi za liječenje epilepsije, poput klobazama, fenitoina i fenobarbitala, lamotrigina
- kontracepcijski lijekovi (oralni kontraceptivi), jer oni mogu biti manje učinkoviti u kombinaciji s lijekom Ontozry. Liječnik Vam tijekom uzimanja ovog lijeka i četiri tjedna nakon prestanka uzimanja ovog lijeka može propisati druge metode sprječavanja trudnoće
- lijekova za koje je poznato da se u tijelu mijenjaju pod utjecajem specifičnih skupina enzima, kao što su midazolam (liječnik koji se koristi za zaustavljanje prolongiranih, akutnih (iznenadnih) konvulzivnih napada, za sedaciju i probleme sa spavanjem), bupropion (liječnik koji se koristi za pomoć kod prestanka pušenja), omeprazol (liječnik koji se koristi za liječenje žgaravice ili čira na želucu), baricitinib (liječnik koji se koristi za liječenje bolnih upala zglobova ili ekcema kože), cefaklor (antibiotik), empagliflozin (liječnik koji se koristi za liječenje visoke razine glukoze kod dijabetesa), penicilin G (antibiotik), ritobegron (liječnik koji se koristi za liječenje preaktivnog mjehura), sitagliptin (liječnik koji se koristi za kontrolu visoke razine glukoze u krvi kod dijabetesa).

Ontozry s alkoholom

Nemojte uzimati ovaj lijek s alkoholom. Ontozry može pojačati učinke alkohola kao što su osjećaj umora ili pospanost te ne biste trebali piti alkohol uz ovaj lijek.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ontozry tijekom trudnoće uzimajte samo ako Vi i Vaš liječnik odlučite da je to apsolutno neophodno. Tijekom uzimanja cenobamata i 4 tjedna nakon prestanka uzimanja ovog lijeka morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Upitajte svog liječnika za savjet u vezi učinkovitih mjera kontrole začeća. Tijekom uzimanja lijeka Ontozry trebate prestati dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Tijekom uzimanja lijeka Ontozry možete osjećati pospanost, omaglicu ili umor i vid Vam se može pogoršati.
- Ti učinci su vjerojatniji na početku liječenja ili nakon povećanja doze.
- Nemojte voziti automobil, bicikl niti koristiti alate ili strojeve ako je Vaša reakcija usporena i sve dok ne saznate kako lijek utječe na Vas.

Ontozry sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Ontozry

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ontozry ćete uzimati s drugim lijekovima za liječenje epilepsije.

Preporučena doza je

Primjenu lijeka Ontozry započet ćete dnevnom dozom od jedne tablete od 12,5 mg tijekom prva dva tjedna, a zatim ćete uzimati jednu tabletu od 25 mg jednom dnevno tijekom naredna dva tjedna. Zatim će Vam se doza postupno prilagođavati svaka dva tjedna, sve dok ne postignete najdjelotvorniju dozu. Vaš će liječnik odrediti odgovarajuću dnevnu dozu za Vas i možda će je trebati povremeno prilagođavati.

Preporučena dnevna doza je između 200 mg i 400 mg jednom dnevno.

Način primjene

Uzmite preporučenu dozu jednom dnevno u približno isto vrijeme. Ontozry možete uzimati u bilo koje doba tijekom dana ili navečer, s hranom ili između obroka.

Tablete progutajte cijele, s čašom vode. Nemojte lomiti tablete na pola jer tablete nisu pogodne za dijeljenje u dvije jednake polovice.

Tableta se može uzeti cijela ili se može zdrobiti. Zdrobljena tableta može se pomiješati s vodom i primijeniti peroralno ili putem nazogastrične sonde.

Primjena zdrobljenih tableta putem nazogastrične (NG) sonde

Zdrobljena tableta Ontozry može se pomiješati s vodom i također primijeniti kroz nazogastričnu sondu za hranjenje (NG sondu) kako slijedi:

1. Zdrobite odgovarajući broj tableta za propisanu dozu.
2. Pomiješajte zdrobljene tablete s 25 ml vode u odgovarajućoj posudi.
3. Protresite za dobivanje suspenzije od zdrobljenih tableta.
4. Pazeći da u posudi ne ostanu čestice, suspenziju štrcaljkom ubrizgajte u NG sondu.
5. Ponovno napunite štrcaljku za kateter s 10 ml vode, lagano zavrtite i primijenite.
6. Pogledajte ima li u štrcaljki preostalih čestica. Ako ima, ponovite korak 5.

Imate li dodatnih pitanja, upitajte svog liječnika.

Ako uzmete više lijeka Ontozry nego što ste trebali

Obratite se svom liječniku. Možete osjetiti omaglicu, umor i pospanost.

Ako ste zaboravili uzeti Ontozry

Uzmite zaboravljenu dozu čim se sjetite, ako je prošlo manje od 12 sati od kad ste je trebali uzeti. Ako je prošlo više od 12 sati, preskočite zaboravljenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ne uzimajte dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ontozry

Nemojte smanjiti dozu ili prestati uzimati Ontozry bez provjere sa svojim liječnikom. Vaš će Vam liječnik objasniti kako prestati uzimati lijek Ontozry postupnim smanjenjem doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah recite svom liječniku ako se pojave bilo koje od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- ozbiljna kožna reakcija koja može uključivati vrućicu i druge simptome slične gripi, osip na licu, osip koji se širi na druge dijelove tijela i otečene žlijezde (povećani limfni čvorovi). Krvne pretrage mogu pokazati povišene razine jetrenih enzima i vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija).

Moguće je da uz ovaj lijek dobijete sljedeće druge nuspojave. Obavijestite liječnika ako imate nešto od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osjećaj pospanosti (somnolencija), sedacija ili jak umor (iscrpljenost)
- omaglica
- vrtoglavica (vertigo)
- problemi s koordinacijom pokreta, problemi s hodanjem ili održavanjem ravnoteže (ataksija, poremećaj držanja, poremećaj koordinacije)
- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- smanjeno pamćenje, zbunjenost
- razdražljivost
- poteškoće u izgovaranju riječi ili poteškoće u govoru
- brzi pokreti očiju koji se ne mogu kontrolirati (nistagmus), zamagljen vid, dvostruki vid
- mučnina, povraćanje, zatvor ili proljev
- suha usta
- osip, svrbež
- otečeni kapci, otečeni udovi
- pretrage krvi pokazuju povišene razine određenih jetrenih enzima

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije
- misli o samoranjavanju ili samoubojstvu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ontozry

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ontozry sadrži

- Djelatna tvar je cenobamat.
Jedna Ontozry 12,5 mg tableta sadrži 12,5 mg cenobamata.
Jedna Ontozry 25 mg filmom obložena tableta sadrži 25 mg cenobamata.
Jedna Ontozry 50 mg filmom obložena tableta sadrži 50 mg cenobamata.
Jedna Ontozry 100 mg filmom obložena tableta sadrži 100 mg cenobamata.
Jedna Ontozry 150 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg cenobamata.
Jedna Ontozry 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg cenobamata.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat, koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)

Filmom obložene tablete od 25 mg i 100 mg: indigo carmine aluminium lake (E132), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), makrogol, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171)

Filmom obložene tablete od 50 mg: žuti željezov oksid (E172), makrogol, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171)

Filmom obložene tablete od 150 mg i 200 mg: crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), makrogol, djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171)

Kako Ontozry izgleda i sadržaj pakiranja

Ontozry od 12,5 mg su neobložene, okrugle, bijele do bjelkaste tablete s natpisom AV na jednoj strani i „12” na drugoj strani.

Ontozry od 25 mg su okrugle, smeđe filmom obložene tablete s natpisom AV na jednoj strani i „25” na drugoj strani.

Ontozry od 50 mg su okrugle, žute filmom obložene tablete s natpisom AV na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

Ontozry od 100 mg su okrugle, smeđe filmom obložene tablete s natpisom AV na jednoj strani i „100” na drugoj strani.

Ontozry od 150 mg su okrugle, svijetlonarančaste filmom obložene tablete s natpisom AV na jednoj strani i „150” na drugoj strani.

Ontozry od 200 mg su ovalne, svijetlonarančaste filmom obložene tablete s natpisom AV na jednoj strani i „200” na drugoj strani.

Ontozry pakiranje za početak liječenja sadrži 14 tableta od 12,5 mg i 14 filmom obloženih tableta od 25 mg.

Ontozry filmom obložene tablete od 50 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg dostupne su u pakiranjima koja sadrže 14, 28 ili 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Hrvatska Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	România Angelini Pharmaceuticals România SRL office@angelini.ro
Ireland Angelini Pharma UK & Ireland Tel: +353 (0) 1584 4671	Slovenija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531
Ísland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com	Slovenská republika Angelini Pharma Slovenská republika s.r.o. office@angelini.sk
Italia Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 071 809 809	Suomi/Finland Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Κύπρος Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Τηλ: + 30 210 626 9200 info@angelinipharma.gr	Sverige Angelini Pharma Nordics nordic.medinfo@angelinipharma.com
Latvija Angelini Pharma S.p.A. Tel: + 39 06 78 0531	

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.