

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ontozry 12,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 12,5 mg cenobamatu.

Ontozry 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg cenobamatu.

Ontozry 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg cenobamatu.

Ontozry 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg cenobamatu.

Ontozry 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg cenobamatu.

Ontozry 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg cenobamatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ontozry 12,5 mg tabletki

Tabletka

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

Tabletka powlekana

Ontozry 12,5 mg tabletki

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

Ontozry 25 mg tabletki powlekane

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

Ontozry 50 mg tabletki powlekane

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

Ontozry 100 mg tabletki powlekane

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

Ontozry 150 mg tabletki powlekane

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

Ontozry 200 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

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

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

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

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

Pominięcie dawek

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

Przerwanie leczenia

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Rodzinny zespół krótkiego QT (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w kilku wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Nieznacznie zwiększone ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych wykazano również w metaanalizie randomizowanych badań dotyczących przeciwpadaczkowych produktów leczniczych z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Mechanizm odpowiedzialny za to ryzyko jest nieznan, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka w przypadku stosowania cenobamatu. Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie.

Pacjentom (oraz opiekunom pacjentów) należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów myśli albo zachowań samobójczych zwrócili się po pomoc lekarską.

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

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

W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zespołu DRESS oraz uważnie monitorować ich pod kątem reakcji skórnych. Do objawów zespołu DRESS należą zwykle, choć nie wyłącznie: gorączka, wysypka z towarzyszącym zajęciem innych układów narządów, powiększenie węzłów chłonnych, nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby i eozynofilia. Należy mieć na uwadze, że

nawet przy braku widocznej wysypki mogą występować wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka albo powiększenie węzłów chłonnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na te reakcje należy natychmiast przerwać podawanie cenobamatu i rozważyć inną metodę leczenia (stosownie do okoliczności).

Skrócenie odstępu QT

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

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

Zawiera laktozę

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Cenobamat może powodować obniżenie ekspozycji na produkty metabolizowane głównie przez cytochromy CYP3A4 i 2B6. Cenobamat może powodować zwiększenie ekspozycji na produkty metabolizowane głównie przez cytochrom CYP2C19. Po rozpoczęciu albo zakończeniu leczenia cenobamatem bądź po zmianie jego dawki osiągnięcie nowego poziomu aktywności enzymów może trwać dwa tygodnie.

Interakcje farmakodynamiczne

Środki o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy

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

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Fenytoina

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę i fenytoiny w dawce 300 mg/dobę powodowało nieznaczne obniżenie ekspozycji na cenobamat (C_{max} o -27%, AUC o -28%) i zwiększenie ekspozycji na fenytoinę (C_{max} o 67%, AUC o 84%). Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu. Podczas dostosowywania dawki cenobamatu należy monitorować stężenia fenytoiny, a w zależności od indywidualnej odpowiedzi może być konieczne zmniejszenie dawki fenytoiny.

Fenobarbital

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę i fenobarbitalu w dawce 90 mg/dobę nie powodowało klinicznie znaczących

zmian ekspozycji na cenobamat, ale powodowało zwiększenie ekspozycji na fenobarbital (C_{max} o 34%, AUC o 37%). Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu. Podczas dostosowywania dawki cenobamatu należy monitorować stężenia fenobarbitalu, a w zależności od indywidualnej odpowiedzi może być konieczne zmniejszenie dawki fenobarbitalu.

Klobazam

Na podstawie analiz farmakometrycznych danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych przewiduje się, że klobazam powoduje nieznaczne zwiększenie ekspozycji na cenobamat (o 24%). Nie jest konieczna korekta dawki cenobamatu.

Ze względu na możliwe zwiększenie ekspozycji na aktywny metabolit klobazamu (N-demetyloklobazam) związane z indukcją cytochromu CYP3A4 (wytwarzanie) i inhibicją cytochromu CYP2C19 (eliminacja) może być konieczne zmniejszenie dawki klobazamu.

Lamotrygina

Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wykazały, że jednoczesne podawanie cenobamatu z lamotryginą nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat, ale powodowało zależne od dawki obniżenie stężenia lamotryginy (o -21%, -35% i -52% w przypadku dawek cenobamatu wynoszących, odpowiednio, 100, 200 i 400 mg/dobę). Z analiz w subpopulacjach pacjentów przyjmujących jednocześnie lamotryginę wynika, że w celu osiągnięcia skuteczności może być wymagane wówczas stosowanie większych dawek cenobamatu (200–400 mg/dobę). W zależności od indywidualnej odpowiedzi może być konieczne zwiększenie dawki cenobamatu.

Karbamazepina

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę i karbamazepiny w dawce 200 mg dwa razy na dobę nie powodowało istotnej zmiany ekspozycji na cenobamat, ale ekspozycja na karbamazepinę ulegała nieznacznemu zmniejszeniu (obniżenie C_{max} o 23%, obniżenie AUC o 24%). W analizach w subpopulacjach pacjentów przyjmujących jednocześnie karbamazepinę nie zaobserwowano klinicznie znaczącego zmniejszenia skuteczności. W związku z tym nie jest wymagana korekta dawki.

Kwas walproinowy

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 150 mg raz na dobę i kwasu walproinowego w dawce 1000 mg raz na dobę nie powodowało istotnych zmian ekspozycji na żaden z tych produktów leczniczych.

Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wskazywały, że jednoczesne podawanie cenobamatu z kwasem walproinowym nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat ani nie powodowało klinicznie istotnego obniżenia stężenia kwasu walproinowego. Nie jest wymagana korekta dawki.

Lakozamid, lewetyracetam i okskarbazepina

Analizy farmakometryczne danych pochodzących od uczestników zdrowych i chorych wskazywały, że jednoczesne podawanie z lakozamidem, lewetyracetamem albo okskarbazepiną nie miało wpływu na ekspozycję na cenobamat, a cenobamat nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na lakozamid, lewetyracetam ani okskarbazepinę. Nie jest wymagana korekta dawki cenobamatu, lakozamidu, lewetyracetamu ani okskarbazepiny.

Inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne

Cenobamat wykazywał zależną od dawki indukcję cytochromu CYP3A4, a podawanie cenobamatu w dawce 200 mg/dobę zdrowym uczestnikom powodowało obniżenie o 72% ekspozycji (AUC) na midazolam – substrat CYP3A4, podawany w dawce 2 mg. Ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne mogą również być metabolizowane przez cytochrom CYP3A4, w przypadku jednoczesnego stosowania z cenobamatem ich skuteczność może być zmniejszona. W związku z tym kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące jednocześnie doustne środki antykoncepcyjne powinny stosować dodatkowe albo inne, niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Substraty CYP3A4

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawkach 100 mg i 200 mg raz na dobę powodowało obniżenie ekspozycji (AUC) na substrat CYP3A4 – midazolam, podawany w dawce 2 mg, odpowiednio o 27% i 72%. W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4 jednocześnie z cenobamatem może być konieczne zwiększenie dawek tych leków.

Substraty CYP2B6

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę powodowało obniżenie ekspozycji na substrat CYP2B6 bupropion, podawany w dawce 150 mg (obniżenie C_{max} o 23%, obniżenie AUC o 39%). W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP2B6 jednocześnie z cenobamatem może być konieczne zwiększenie dawek tych leków.

Substraty CYP2C19

W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie cenobamatu w dawce 200 mg raz na dobę powodowało zwiększenie ekspozycji na substrat CYP2C19 omeprazol podawany w dawce 20 mg (zwiększenie C_{max} o 83%, zwiększenie AUC o 107%). W przypadku stosowania leków metabolizowanych przez cytochrom CYP2C19 jednocześnie z cenobamatem może być konieczne obniżenie dawek tych leków.

Substraty OAT3

W badaniach *in vitro* wykazano, że cenobamat hamuje działanie transportera OAT3, biorącego udział głównie w eliminacji określonych leków (np. baricytynibu, cefakloru, empagliflozyny, penicyliny G, ritobegronu i sitagliptyny). W związku z tym jednoczesne podawanie cenobamatu i produktów leczniczych transportowanych przez OAT3 może powodować wyższą ekspozycję na te produkty lecznicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn i kobiety

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

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i ogólnie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

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

Ryzyko związane z cenobamatem

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych w badaniach klinicznych pacjentów zrandomizowanych do grup otrzymujących cenobamat w dawkach 100 mg/dobę, 200 mg/dobę i 400 mg/dobę wynosiły, odpowiednio, 5%, 6% i 19% w porównaniu z 3% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Dawka 400 mg była w większym stopniu związana z działaniami niepożądanymi, szczególnie w przypadku jednoczesnego przyjmowania z klobazamem.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2: Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

W badaniach, w których stosowano wysokie dawki początkowe (50 mg albo 100 mg raz na dobę) i dostosowywano dawkę co tydzień albo częściej, zgłoszono trzy przypadki zespołu DRESS w okresie dwóch do czterech tygodni od rozpoczęcia stosowania cenobamatu. Gdy w ramach badania oceniającego bezpieczeństwo prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 1340 pacjentów z padaczką rozpoczynano stosowanie cenobamatu od dawki 12,5 mg/dobę i dostosowywano dawkę co dwa tygodnie, nie zgłoszono żadnego przypadku zespołu DRESS.

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

Nadwrażliwość

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

placebo wystąpiła nadwrażliwość. Wszystkie działania sklasyfikowano jako łagodne albo umiarkowane.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Przewiduje się, że objawy przedawkowania będą zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Ontozry i będą obejmować senność, zmęczenie, nieukładowe zawroty głowy. Nie jest dostępne żadne swoiste antidotum na działanie cenobamatu. Wskazane jest objęcie pacjenta ogólnym leczeniem wspomagającym, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwacja stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

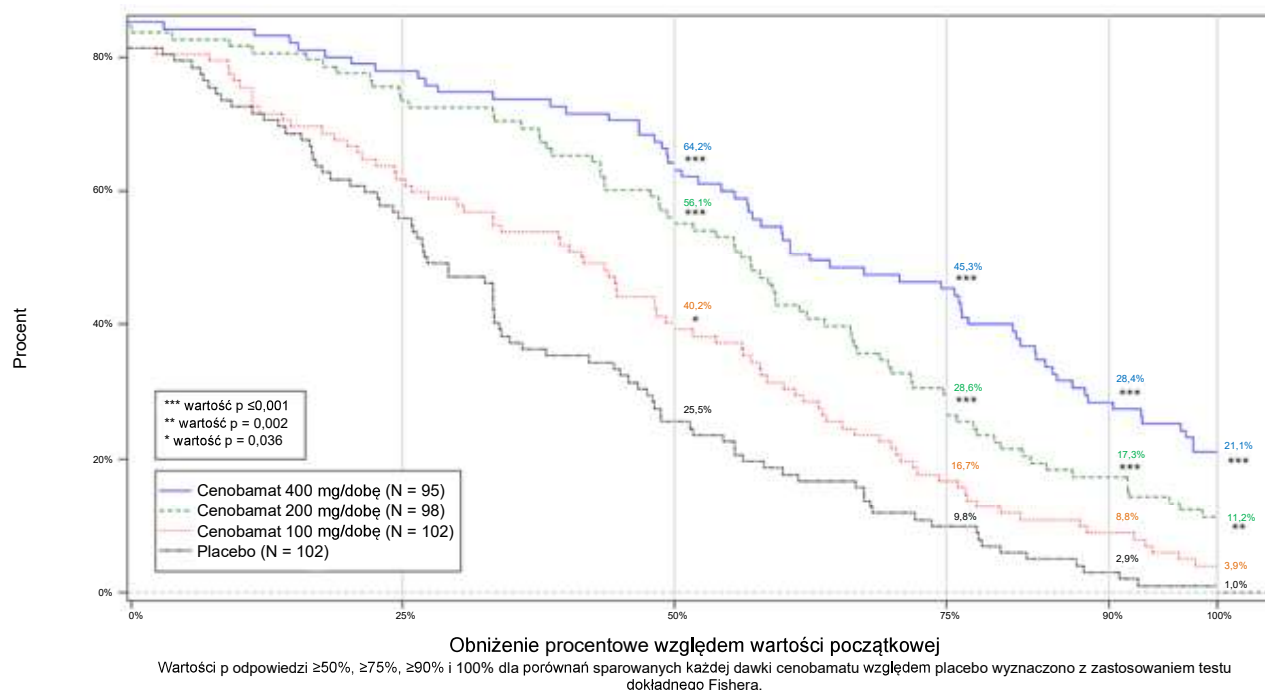
Tabela 3: Odsetek pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie wynoszącą 50% albo więcej w Badaniu C017

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

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

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

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



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

Badanie długoterminowe prowadzone metodą otwartej próby

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym cenobamat jest wchłaniany w wysokim stopniu (co najmniej 88% w oparciu o odzysk z moczu), a mediana T_{max} po podaniu na czczo pojedynczej dawki albo dawek wielokrotnych w zakresie 10–400 mg wynosi od jednej do czterech godzin.

Jednoczesne podanie z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu (800–1000 kcal o zawartości 50% tłuszczu) nie wykazywało istotnego wpływu na szybkość i stopień wchłaniania cenobamatu.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Płeć

Nie zaobserwowano różnic w farmakokinetyce cenobamatu pomiędzy mężczyznami a kobietami.

Pochodzenie etniczne

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

Masa ciała

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

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

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki i tabletki powlekanej

laktoza jednowodna
magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna bezwodna
karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka

Tabletki powlekane 25 mg i 100 mg

indygokarmin, lak (E132)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

Tabletki powlekane 50 mg

żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

Tabletki powlekane 150 mg i 200 mg

żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)
makrogol
alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
talk
tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletki 12,5 mg; tabletki powlekane 25 mg; tabletki powlekane 50 mg; tabletki powlekane 100 mg

4 lata.

Tabletki powlekane 150 mg; tabletki powlekane 200 mg

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminium w tekturowym pudełku

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

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

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

07/07/2022

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