

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ontozry 12,5 mg tablety
Ontozry 25 mg potahované tablety
Ontozry 50 mg potahované tablety
Ontozry 100 mg potahované tablety
Ontozry 150 mg potahované tablety
Ontozry 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ontozry 12,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje cenobamatum 12,5 mg.

Ontozry 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 25 mg.

Ontozry 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 50 mg.

Ontozry 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 100 mg.

Ontozry 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 150 mg.

Ontozry 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 12,5mg tableta obsahuje 39,7 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje 79,3 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 50mg potahovaná tableta obsahuje 158,7 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 100mg potahovaná tableta obsahuje 108,7 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje 163 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje 217,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Ontozry 12,5 mg tableta

Tableta

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg potahovaná tableta

Potahovaná tableta

Ontozry 12,5 mg tableta

Nepotahovaná, okrouhlá, bílá až téměř bílá tableta s AV na jedné straně a „12“ na druhé straně.

Ontozry 25 mg potahovaná tableta

Potahovaná, okrouhlá, hnědá tableta s AV na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Ontozry 50 mg potahovaná tableta

Potahovaná, okrouhlá, žlutá tableta s AV na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Ontozry 100 mg potahovaná tableta

Potahovaná, okrouhlá, hnědá tableta s AV na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Ontozry 150 mg potahovaná tableta

Potahovaná, světle oranžová, okrouhlá tableta s AV na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Ontozry 200 mg potahovaná tableta

Potahovaná, oválná, světle oranžová tableta s AV na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ontozry je indikován k přídatné léčbě fokálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená počáteční dávka cenobamátu je 12,5 mg denně, s postupnou titrací na doporučenou cílovou dávku 200 mg denně. Na základě klinické odpovědi může být dávka zvýšena na maximálně 400 mg denně.

V tabulce 1 je uvedeno doporučené schéma titrace, které nemá být překročeno kvůli možnému výskytu závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

Tabulka 1: Doporučené dávkování u dospělých s fokálními epileptickými záchvaty

Léčebná fáze	Dávka (za den, perorálně)	Trvání
Zahájení léčby	12,5 mg	1. a 2. týden
	25 mg	3. a 4. týden
Titrace	50 mg	5. a 6. týden
	100 mg	7. a 8. týden
	150 mg	9. a 10. týden
Cílová dávka	200 mg	11. a 12. týden a dále
Optimalizace dávky	Některým pacientům, kteří nedosáhnou optimální kontroly záchvatů, mohou prospět dávky nad 200 mg (zvyšované v krocích po 50 mg/den každé dva týdny) až do maximální denní dávky 400 mg.	

Vynechané dávky

Pokud pacient vynechá jednu dávku, doporučuje se užít jednu dávku hned, jakmile si vzpomene, pokud nezbyvá méně než 12 hodin do další pravidelné plánované dávky.

Vysazení léčby

Doporučuje se, aby vysazení léčby probíhalo postupně, aby se minimalizovala možnost opakovaného výskytu záchvatů, tzv. rebound fenoménu, (tj. v průběhu nejméně 2 týdnů), pokud bezpečnostní obavy nevyžadují náhlé vysazení.

Starší pacienti (od 65 let výše)

Klinické studie cenobamátu nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možné určit, zda reagovali odlišně od mladších pacientů. Bylo hlášeno, že u starších osob užívajících antiepileptika je vyšší výskyt nežádoucích účinků, jako je únava, poruchy chůze, pád, ataxie, porucha rovnováhy, závratě a somnolence. Obecně se má při volbě dávky u starších pacientů postupovat opatrně, zahajovat obvykle od spodní hranice dávkovacího rozmezí, s ohledem na vyšší frekvenci výskytu poruchy funkce jater nebo ledvin, souběžného onemocnění a také potenciální interakce u polymedikovaných pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Cenobamát se má používat s opatrností a u pacientů s mírnou až středně závažnou (clearance kreatininu 30 až < 90 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin lze zvážit snížení cílové dávky. Maximální doporučená dávka u pacientů s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin je 300 mg/den. Cenobamát nemají užívat pacienti v terminálním stadiu poruchy funkce ledvin nebo pacienti podstupující hemodialýzu.

Porucha funkce jater

Expozice cenobamátu byla zvýšená u pacientů s chronickou poruchou funkce jater. Změna počáteční dávky není nutná, může však být nutné zvážit snížení cílových dávek až o 50 %. Maximální doporučená dávka u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater je 200 mg/den. Cenobamát se nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ontozry u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Cenobamát se obvykle užívá jednou denně v jedné perorální dávce kdykoli během dne. Nejlépe se však má užívat každý den ve stejnou dobu. Přípravek může být užíván s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Tableta se má zapít sklenicí vody. Tablety nelze přesně rozdělit, protože na nich není žádná dělicí rýha a nelze zajistit přesnost dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Vrozený syndrom krátkého QT (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky

U pacientů léčených antiepileptiky včetně cenobamátu byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií u antiepileptik rovněž prokázala mírné zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám. Pacienti proto mají být sledováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena vhodná léčba.

Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných myšlenek nebo chování.

Lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Při zahájení podávání cenobamátu ve vyšších dávkách a při rychlém zvyšování dávek (týdenní nebo rychlejší titrace) byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Při zahájení podávání cenobamátu v dávce 12,5 mg/den a s titrací každé dva týdny nebyly v otevřené studii bezpečnosti u 1 340 pacientů s epilepsií hlášeny žádné případy DRESS.

V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Příznaky DRESS zahrnují typicky (nikoli však výlučně) horečku, vyrážku spojenou s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatii, abnormální jaterní testy a eozinofilií. Je důležité poznamenat, že časné projevy hypersenzitivity, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny, i když není zjevná vyrážka. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba (dle potřeby).

Zkrácení intervalu QT

Při podávání cenobamátu bylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF závisící na dávce. Nebylo pozorováno zkrácení intervalu QTcF pod 340 ms (viz bod 5.1). V klinických hodnoceních neexistoval žádný důkaz, že by kombinace cenobamátu s jinými antiepileptiky vedla k dalšímu zkrácení QT. Lékaři mají postupovat s opatrností při předepisování cenobamátu v kombinaci s jinými léčivými přípravky, u kterých se ví, že zkracují interval QT.

Vrozený syndrom krátkého QT je vzácný genetický syndrom, který je spojován se zvýšeným rizikem náhlého úmrtí a ventrikulárních arytmií, zejména ventrikulárních fibrilací. Cenobamát nesmí být používán u pacientů s vrozeným syndromem krátkého QT (viz bod 4.3).

Obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cenobamát je rozsáhle metabolizován, především glukuronidací, přičemž v menší míře přispívá i oxidace.

Cenobamát může snižovat expozici přípravkům primárně metabolizovaným pomocí CYP3A4 a 2B6. Cenobamát může zvyšovat expozici přípravkům primárně metabolizovaným pomocí CYP2C19. Při zahájení nebo vysazení léčby cenobamátem nebo při změně dávky může trvat 2 týdny, než se dosáhne nové úrovně aktivity enzymu.

Farmakodynamické interakce

Látky tlumící CNS

Současné užívání cenobamátu s jinými látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, barbiturátů a benzodiazepinů, může zvyšovat riziko neurologických nežádoucích účinků. Na základě individuální odpovědi proto může být nutné dávky barbiturátů a benzodiazepinů snížit, je-li to klinicky vhodné, pokud jsou užívány souběžně s cenobamátem.

Interakce s jinými antiepileptiky

Fenytoin

Ve studii u zdravých subjektů vedlo souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenytoinu v dávce 300 mg/den k mírnému snížení expozice cenobamátu (C_{\max} o -27 %, AUC o -28 %) a zvýšení expozice fenytoinu (C_{\max} o 67 %, AUC o 84 %). Není nutná úprava dávky cenobamátu. Během titrace cenobamátu se mají monitorovat koncentrace fenytoinu a na základě individuální odpovědi může být nutné dávku fenytoinu snížit.

Fenobarbital

Ve studii u zdravých subjektů nevedlo souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg/den a fenobarbitalu v dávce 90 mg/den ke klinicky významným změnám expozice cenobamátu, ale došlo ke zvýšení expozice fenobarbitalu (C_{\max} o 34 %, AUC o 37 %). Není nutná úprava dávky cenobamátu. Během titrace cenobamátu se mají monitorovat koncentrace fenobarbitalu a na základě individuální odpovědi může být nutné dávku fenobarbitalu snížit.

Klobazam

Farmakometrické analýzy údajů od zdravých subjektů a pacientů predikují, že klobazam mírně zvyšuje expozice cenobamátu (o 24 %). Není nutná úprava dávky cenobamátu.

Kvůli možnému zvýšení expozice aktivnímu metabolitu klobazamu (N-desmethylklobazamu) v souvislosti s indukcí CYP3A4 (tvorba) a inhibicí CYP2C19 (eliminace) může být nutné snížit dávku klobazamu.

Lamotrigin

Farmakometrické analýzy údajů od zdravých subjektů a pacientů ukázaly, že souběžné podávání cenobamátu s lamotriginem nemělo žádný vliv na expozice cenobamátu, ale vedlo k poklesům koncentrací lamotriginu v závislosti na dávce (o -21 % pro 100 mg/den, -35 % pro 200 mg/den a -52 % pro 400 mg/den cenobamátu). Na základě analýz subpopulace pacientů užívajících souběžně lamotrigin může být při souběžném podávání s lamotriginem zapotřebí vyšších dávek cenobamátu (200-400 mg/den) pro udržení účinnosti. V závislosti na individuální odpovědi může být nutné dávku cenobamátu zvýšit.

Karbamazepin

Ve studii u zdravých subjektů souběžné podávání cenobamátu v dávce 200 mg jednou denně a karbamazepinu v dávce 200 mg dvakrát denně neprokázalo žádnou významnou změnu expozice cenobamátu, ale expozice karbamazepinu se mírně snížila (C_{\max} nižší o 23 %, AUC nižší o 24 %). V analýzách subpopulace pacientů užívajících souběžně karbamazepin nebyl pozorován žádný klinicky významný pokles účinnosti. Proto nejsou nutné úpravy dávkování.

Kyselina valproová

Ve studii u zdravých subjektů souběžné podávání cenobamátu v dávce 150 mg jednou denně a kyseliny valproové v dávce 1 000 mg jednou denně neprokázalo žádnou významnou změnu expozice ani u jednoho z léčivých přípravků.

Farmakometrické analýzy údajů od zdravých subjektů a pacientů ukázaly, že souběžné podávání cenobamátu s kyselinou valproovou neovlivnilo expozice cenobamátu a nevykázalo klinicky významné snížení koncentrace kyseliny valproové. Nejsou nutné úpravy dávkování.

Lakosamid, levetiracetam a oxkarbazepin

Farmakometrické analýzy údajů od zdravých subjektů a pacientů ukázaly, že souběžné podávání s lakosamidem, levetiracetamem nebo oxkarbazepinem neovlivnilo expozici cenobamátu a cenobamát neměl klinicky relevantní účinek na expozice lakosamidu, levetiracetamu nebo oxkarbazepinu.

U cenobamátu, lakosamidu, levetiracetamu nebo oxkarbazepinu nejsou nutné úpravy dávkování.

Jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce

Cenobamát vykázal na dávce závislou indukci CYP3A4, došlo ke snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 midazolamu v dávce 2 mg o 72 % při podání s cenobamátem v dávce 200 mg/den u zdravých subjektů. Vzhledem k tomu, že hormonální antikoncepce může být také metabolizována pomocí CYP3A4, může být její účinnost snížena při souběžném podávání s cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, souběžně užívající perorální antikoncepci proto mají používat další nebo alternativní nehormonální antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Substráty CYP3A4

Ve studii u zdravých subjektů došlo při souběžném podávání cenobamátu v dávce 100 mg jednou denně ke snížení expozice (AUC) substrátu CYP3A4 midazolamu v dávce 2 mg o 27 % a při souběžném podávání cenobamátu v dávce 200 mg jednou denně o 72 %. Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP3A4.

Substráty CYP2B6

Ve studii u zdravých subjektů došlo při souběžném podávání cenobamátu v dávce 200 mg jednou denně ke snížení expozice substrátu CYP2B6 bupropionu v dávce 150 mg (C_{\max} sníženo o 23 %, AUC snížena o 39 %). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné zvýšit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2B6.

Substráty CYP2C19

Ve studii u zdravých subjektů došlo při souběžném podávání cenobamátu v dávce 200 mg jednou denně ke zvýšení expozice substrátu CYP2C19 omeprazolu v dávce 20 mg (C_{\max} zvýšeno o 83 %, AUC se zvýšila o 107 %). Při souběžném podávání s cenobamátem může být nutné snížit dávky léků metabolizovaných pomocí CYP2C19.

Substráty OAT3

Studie *in vitro* prokázaly, že cenobamát inhibuje OAT3, transportér převážně zapojený do eliminace některých léků (např. baricitinib, cefaklor, empagliflozin, penicilin G, ritobegron a sitagliptin). Proto může souběžné podávání cenobamátu a léčivých přípravků transportovaných OAT3 vést k vyšší expozici těmto léčivým přípravkům.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět, a antikoncepce u mužů a žen

Podávání cenobamátu se u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženy, které mohou otěhotnět, souběžně užívající perorální antikoncepci proto mají používat další nebo alternativní nehormonální antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby (viz bod 4.5).

Těhotenství

Riziko související s epilepsií a antiepileptiky obecně

Bylo prokázáno, že u potomků žen léčených pro epilepsii je prevalence malformací dvakrát až třikrát vyšší než u běžné populace, v které je četnost výskytu přibližně 3 %. U léčené populace byl pozorován vyšší počet malformací při polyterapii; avšak rozsah, v jakém za to odpovídá léčba a/nebo základní onemocnění, nebyl objasněn. Přerušování antiepileptické léčby může vést k exacerbaci onemocnění, která může být škodlivá pro matku a plod.

Riziko související s cenobamátem

Údaje o podávání přípravku Ontozry těhotným ženám nejsou dostatečné.

Studie na zvířatech prokázaly, že cenobamát prostupuje placentou potkanů. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při nižších hladinách než při klinické expozici (viz bod 5.3). Přípravek Ontozry lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cenobamátem. Ženy, které mohou otěhotnět, mají používat účinné antikoncepční metody během léčby cenobamátem a ještě 4 týdny po ukončení léčby (viz bod 4.5).

Kojení

Není známo, zda se cenobamát nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Ve studiích na potkanech se však prokázalo vylučování cenobamátu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojenečtí děti nelze vyloučit. Jako preventivní opatření má být kojení během léčby přípravkem Ontozry přerušeno.

Fertilita

Účinky cenobamátu na lidskou fertilitu nejsou známy. Údaje o reprodukční toxicitě u zvířat jsou nedostatečné, protože expozice byla nižší, než jsou koncentrace dosahované v klinické praxi (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ontozry má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Cenobamát může způsobovat somnolenci, závratě, únavu, poruchy vidění a další příznaky související s CNS, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům se doporučuje, aby neřídili motorová vozidla, neobsluhovali složité stroje a nezapojovali se do jiných potenciálně nebezpečných činností, dokud nebude známo, zda cenobamát ovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti vykonávat (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly somnolence, závratě, únava a bolest hlavy.

Četnost vysazení léčby v klinických studiích z důvodu nežádoucích účinků byla 5 % u pacientů randomizovaných k podávání cenobamátu v dávce 100 mg/den, 6 % u dávky 200 mg/den a 19 % u dávky 400 mg/den, ve srovnání se 3 % u pacientů randomizovaných k podávání placeba. Dávka 400 mg byla více spojována s nežádoucími účinky, zvláště pokud byla užívána souběžně s klobazamem.

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k ukončení léčby, byly (v sestupném pořadí podle četnosti): ataxie (1,6 % vs. 0,5 % placebo), závratě (1,6 % vs. 0,5 % placebo), somnolence (1,4 % vs. 0,5 % placebo), nystagmus (0,7 % vs. 0 % placebo), vertigo (0,7 % vs. 0 % placebo) a diplopie (0,5 % vs. 0 % placebo). Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce a má být přísně dodržováno titrační schéma.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou uvedeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů (TOS) a podle frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinky z klinických studií
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita*
Psychiatrické poruchy	Časté	Stav zmatenosti, podrážděnost
	Méně časté	Sebevražedné myšlenky
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence*, abnormality koordinace a chůze*, bolest hlavy
	Časté	Dysartrie, nystagmus, afázie, porucha paměti
Poruchy oka	Časté	Diplopie, rozmazané vidění
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zácpa, průjem, nauzea, zvracení, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka*
	Vzácné	Lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Vyšetření	Časté	Zvýšení jaterních enzymů*

* Skupinové termíny: **somnolence**: somnolence, únava, sedace a hypersomie; **abnormality koordinace a chůze**: závrať, vertigo, porucha rovnováhy, ataxie, porucha chůze a abnormální koordinace; **hypersenzitivita**: hypersenzitivita, přecitlivělost na lék, edém očního víčka; **vyrážka**: vyrážka, erytematózní vyrážka, vyrážka na kůži celého těla, makulózní vyrážka, makulopapulózní vyrážka, morbilliformní vyrážka, papulózní vyrážka, svědicí vyrážka, **zvýšení jaterních enzymů**: zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšení jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, zvýšené aminotransferázy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Ve studiích s vysokými úvodními dávkami (50 mg nebo 100 mg jednou denně) a týdenní nebo rychlejší titrací byly hlášeny tři případy DRESS během 2 až 4 týdnů po zahájení léčby cenobamátem. Při zahájení podávání cenobamátu v dávce 12,5 mg/den a s titrací každé dva týdny nebyly v otevřené studii bezpečnosti u 1 340 pacientů s epilepsií hlášeny žádné případy DRESS.

V okamžiku předepisování přípravku mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích DRESS a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Příznaky DRESS zahrnují typicky (nikoli však výlučně) horečku, vyrážku spojenou s postižením dalších orgánových systémů, lymfadenopatii, abnormální jaterní testy a eozinofilii. Je důležité poznamenat, že časný projev hypersenzitivity, jako je horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny, i když není zjevná vyrážka. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, cenobamát má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba (dle potřeby). Léčba přípravkem Ontozry má být vždy zahájena dávkou 12,5 mg jednou denně a titrována ne rychleji než jednou za dva týdny (viz body 4.2 a 4.4).

Hypersenzitivita

U čtyř (0,9 %) pacientů léčených cenobamátem a jednoho (0,5 %) pacienta s placebem se objevila hypersenzitivita. U dvou pacientů ve skupině s dávkou cenobamátu se objevily příhody hypersenzitivity na lék. U jednoho pacienta léčeného cenobamátem se vyskytla příhoda hypersenzitivity a u jednoho pacienta léčeného cenobamátem se vyskytl edém očního víčka. U pacienta užívajícího placebo se vyskytla příhoda hypersenzitivity. Všechny příhody byly klasifikovány jako mírné nebo středně závažné.

Starší osoby

Bezpečnostní údaje ze souhrnných datových souborů z dvojité zaslepené fáze a ze všech studií fáze 2/3 společně s farmakokinetickými (FK) údaji ze studie fáze 1 neukázaly žádná další bezpečnostní rizika u starších subjektů ve věku ≥ 65 let při zařazení do studie. Další podskupiny podle věku u subjektů, které dosáhly věku ≥ 65 let během účasti ve studii, vykazaly podobné výsledky pro nežádoucí účinky u těchto 87 subjektů ve srovnání s 51 subjekty, které byly při zařazení do studie ve věku ≥ 65 let (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Očekává se, že příznaky předávkování budou odpovídat známým nežádoucím účinkům přípravku Ontozry a budou zahrnovat somnolenci, únavu a závratě. Proti účinkům cenobamátu není k dispozici specifické antidotum. Je indikována obecná podpůrná péče o pacienta včetně monitorování základních životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX25.

Mechanismus účinku

Cenobamát je malá molekula s dvojitým mechanismem účinku. Jedná se o pozitivní alosterický modulátor subtypů iontového kanálu kyseliny γ -aminomáselné (GABA_A), který se neváže na vazebné místo benzodiazepinu. Bylo také prokázáno, že cenobamát snižuje opakované výboje neuronů vyšší inaktivací sodíkových kanálů a inhibicí perzistentní složky sodíkového proudu. Přesný mechanismus účinku, kterým cenobamát uplatňuje terapeutický účinek u pacientů s fokálními záchvaty, není znám.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

V placebem kontrolované studii intervalu QT u zdravých dobrovolníků bylo při podávání cenobamátu pozorováno zkrácení intervalu QTcF závisící na dávce. Průměrná hodnota $\Delta\Delta\text{QTcF}$ je -10,8 [CI: -13,4, -8,2] ms pro dávku 200 mg jednou denně a -18,4 [CI: -21,5, -15,2] ms pro dávku 500 mg jednou denně (1,25násobek maximální doporučené dávky). Nebylo pozorováno zkrácení intervalu QTc pod 340 ms (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek cenobamátu jako přídatné léčby u fokálních záchvatů byl zkoumán v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u dospělých pacientů s fokální

epilepsií, kteří nedosáhli adekvátní kontroly onemocnění navzdory předchozí léčbě antiepileptiky. Pacienti byli léčeni jedním až třemi souběžně podávanými antiepileptiky ve stabilním režimu v průběhu dvojité zaslepené hodnocené léčby. Denní dávka cenobamátu se pohybovala v rozmezí od 100 do 400 mg/den.

Studie měla 8týdenní prospektivní výchozí období, během něhož se měly u pacientů objevit alespoň 3 nebo 4 parciální záchvaty za 28 dní bez bezzáchvatového období delšího než 3 až 4 týdny, následované 18týdenním obdobím léčby zahrnujícím 12 týdnů podávání fixní dávky. Nejčastěji užívanými antiepileptiky v době zařazení do studie byly levetiracetam, lamotrigin, karbamazepin a lakosamid. Všichni pacienti, kteří byli zařazení do studie, měli nadále záchvaty, i když většina z nich byla v minulosti léčena dvěma nebo více antiepileptiky. Více než 80 % pacientů užívalo v době zařazení do studie dva a více souběžně užívaných antiepileptik. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 3.

Studie kromě standardní péče srovnávala dávky cenobamátu 100 mg/den, 200 mg/den a 400 mg/den s placebem. Subjekty pokračovaly ve stabilní léčbě jedním až třemi základními antiepileptiky. Pacienti zahajovali léčbu denní dávkou 50 mg a následně docházelo ke zvyšování o 50 mg/den každý týden až do dosažení dávky 200 mg/den, a poté se dávky zvyšovaly o 100 mg/den každý týden u subjektů randomizovaných do skupiny s dávkou 400 mg/den.

Tabulka 3 ukazuje podíl pacientů, kteří vykazovali 50% a vyšší pokles frekvence záchvatů oproti výchozímu stavu.

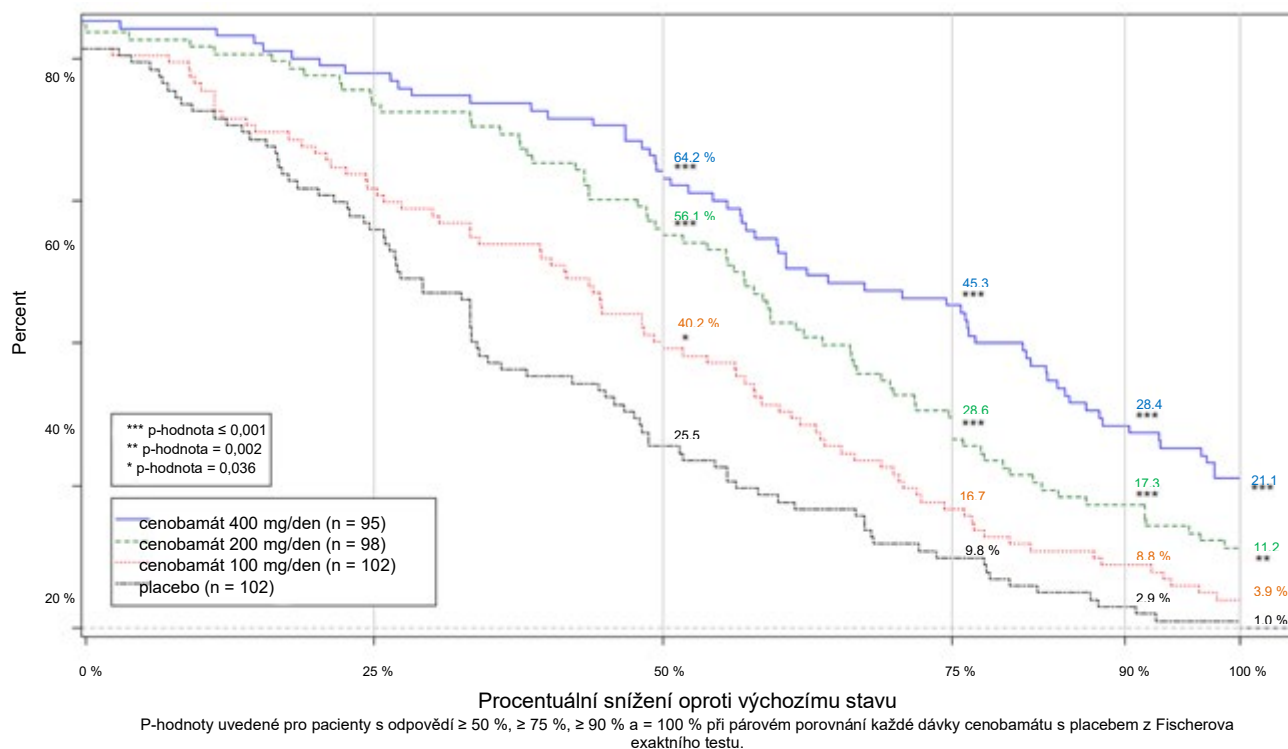
Tabulka 3: Podíl pacientů vykazujících 50% a vyšší odpověď ve studii C017

Studie	Standardní péče a placebo	Standardní péče a cenobamát		
		100 mg/den	200 mg/den	400 mg/den
Studie C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
50% míra odpovědi ¹	26 (25,5 %)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Rozdíl mezi cenobamátem a placebem		14,7 % (p = 0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

¹ V průběhu 12 týdnů dvojité zaslepené léčby s fixní dávkou.

Obrázek 1 ukazuje procento pacientů podle kategorií odpovědi záchvatů během udržovací fáze se zvyšující se přísností kritérií pro odpověď.

Obrázek 1: Kumulativní distribuce procentuálního snížení počtu záchvatů oproti výchozímu stavu podle léčebné skupiny ve 12týdenním období s fixní dávkou ve studii



Ve studii došlo u 4 ze 102 (3,9 %) pacientů ve skupině s cenobamátem v dávce 100 mg/den, 11 z 98 (11,2 %) pacientů ve skupině s cenobamátem v dávce 200 mg/den, 20 z 95 (21,1 %) pacientů ve skupině s cenobamátem v dávce 400 mg/den a 1 ze 102 (1 %) pacientů ve skupině s placebem k dosažení stavu bez záchvatů (100 % snížení počtu záchvatů) během 12týdenní fáze s fixní dávkou. Podobné odpovědi byly pozorovány u všech subpopulací s četností záchvatů vyšší nebo nižší než medián a s dobou trvání onemocnění delší nebo kratší než medián.

Dlouhodobá otevřená studie

Většina subjektů se rozhodla vstoupit do otevřeného prodloužení ze studie 1 (98,9 %). Osmdesát procent subjektů zůstalo ve studii po dobu nejméně 12 měsíců a 58 % po dobu nejméně 60 měsíců. Byly shromážděny další údaje o četnosti záchvatů, které byly v souladu s výsledky dvojité zaslepené části studie.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ontozry u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě epilepsie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cenobamát se dobře vstřebává (alespoň 88 % podle vylučování močí) po perorálním podání, přičemž medián T_{max} se pohybuje od 1 do 4 hodin po podání jedné nebo více dávek nalačno v rozmezí 10 až 400 mg.

Souběžné podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku (800-1000 kcal s 50 % tuku) nevykázalo významný vliv na rychlost a rozsah absorpce cenobamátu.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem (V_d/F) cenobamátu po perorálním podání je přibližně 40-50 l. Vazba cenobamátu na plazmatické proteiny je 60% a je nezávislá na koncentraci *in vitro*. Cenobamát se primárně váže na lidský albumin.

Biotransformace

Cenobamát je extenzivně metabolizován. Primární metabolickou cestou je glukuronidace prostřednictvím UGT2B7 a v menší míře UGT2B4. Mezi méně významné cesty metabolismu cenobamátu patří oxidace prostřednictvím CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 a v menší míře CYP2C19 a CYP3A4/5.

Eliminace

Cenobamát a jeho metabolity jsou vylučovány primárně močí. Vylučování stolicí představovalo pouze 5,2 % dávky. Více než 50 % dávky bylo vyloučeno během 72 hodin. Zjevný terminální poločas cenobamátu v plazmě byl 50-60 hodin v terapeutickém rozmezí 100 mg/den až 400 mg/den. Rovnovážného stavu je dosaženo do 14 dnů.

Linearita/nelinearita

Hodnota C_{max} cenobamátu se zvyšovala úměrně se zvyšujícími se jednorázovými perorálními dávkami od 5 do 750 mg a opakovanými perorálními dávkami od 50 do 500 mg/den. Expozice v rovnovážném stavu (C_{max} a AUC) se zvyšovaly úměrně se zvyšujícími se dávkami v terapeutickém rozmezí (100 až 400 mg), ale dávky nižší než 100 mg/den mohou být eliminovány rychleji.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Plazmatická AUC cenobamátu byla 1,4krát až 1,5krát vyšší u subjektů s mírnou (CL_{cr} 60 až < 90 ml/min) a středně závažnou (CL_{cr} 30 až < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin po jednorázové perorální dávce 200 mg cenobamátu ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty. U subjektů se závažnou (CL_{cr} < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin se plazmatická AUC cenobamátu významně neměnila ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty po jednorázové perorální dávce 100 mg cenobamátu (viz bod 4.2). Vliv hemodialýzy na farmakokinetiku cenobamátu nebyl studován.

Porucha funkce jater

Plazmatická AUC cenobamátu byla 1,9krát vyšší u subjektů s mírnou poruchou funkce jater a 2,3krát vyšší u subjektů se středně závažnou poruchou funkce jater po jednorázové perorální dávce 200 mg cenobamátu ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty (viz bod 4.2). Vliv závažné poruchy funkce jater na farmakokinetiku cenobamátu nebyl studován.

Pohlaví

Nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice cenobamátu mezi muži a ženami.

Etnická příslušnost

V populační FK analýze souhrnných údajů z klinických studií u subjektů kategorizovaných jako asijská, černošská, bělošská, hispánská nebo jiná populace nebyl zaznamenán žádný klinicky významný vliv etnické příslušnosti na farmakokinetiku cenobamátu.

Tělesná hmotnost

Byl odhadován 45% pokles expozice v rozsahu tělesné hmotnosti od 54 kg do 112 kg. Tato variabilita se nepovažuje za klinicky významnou pro stanovení dávky cenobamátu. U pacientů, u kterých dojde ke změně tělesné hmotnosti o $\geq 30\%$ však může být nutné zvážit úpravu dávky cenobamátu.

Starší pacienti (od 65 let)

Na základě údajů od subjektů ve věku od 18 let do 77 let nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice cenobamátu na základě věku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ontozry u pacientů mladších 18 let nebyla dosud stanovena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Maximální systémová expozice dosažená ve studii karcinogenity u potkanů však byla nižší než u lidí při maximální doporučené dávce pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 400 mg/den.

Toxicita po opakovaném podávání

Maximální dávky ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly omezeny nadměrnými účinky cenobamátu na CNS (včetně hypoaktivity, nekoordinované chůze, hypotermie a třesu). Systémové expozice při NOAEL (no observed adverse effect level, dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků) byly podobné nebo nižší než expozice dosažené u člověka při maximální doporučené dávce (maximum recommended human dose, MRHD).

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční toxicity při perorálním podávání jednou denně prokázaly nežádoucí účinky na embryofetální a postnatální vývoj. Ve specializované studii na potkanech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu. Avšak systémové expozice při příslušných NOAEL při studiích fertility, embryofetálního vývoje a prenatálního a postnatálního vývoje byly nižší než expozice u člověka při MRHD.

Během období organogeneze nevykazoval cenobamát žádné teratogenní účinky při perorálním podávání dvakrát denně samicím potkanů a jednou denně samicím králíků. Podávání cenobamátu březím samicím králíků však vedlo ke zvýšené embryofetální mortalitě při dávce toxické pro matku. Systémové expozice při příslušných NOEL (dávky bez pozorovaných účinků) byly nižší než expozice u člověka při MRHD.

Při podávání cenobamátu samicím potkanů v průběhu březosti a laktace bylo u potomků pozorováno neurobehaviorální poškození (zvýšená plašivost v reakci na zvuk) při všech dávkách, snížení přírůstku tělesné hmotnosti před odstavením mláďat a nežádoucí účinky na samičí reprodukční funkci (snížení počtu žlutých tělísek, implantací a živých plodů) u potomků.

Prostupování cenobamátu placentou a do mateřského mléka bylo potvrzeno přítomností cenobamátu v plodové vodě i v krvi plodu u březích potkanů a v mléce u laktujících samic potkanů.

Posouzení environmentálních rizik prokázalo, že cenobamát je ve vodních systémech velmi perzistentní (vP) (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety a potahované tablety

monohydrát laktózy
magnesium-stearát (E470b)
mikrokrytalická celulóza (E460)
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
sodná sůl karboxymethylškrobu

Potahová vrstva

25mg a 100mg potahované tablety

hlinitý lak indigokarmínu (E132)
červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)
makrogol
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)

50mg potahované tablety

žlutý oxid železitý (E172)
makrogol
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)

150mg a 200mg potahované tablety

červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)
makrogol
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
mastek (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/hliníkové blistry

Balení přípravku Ontozry určené k zahájení léčby 12,5 mg tablety a 25 mg potahované tablety
Balení s 14 tabletami po 12,5 mg a 14 potahovanými tabletami po 25 mg

Ontozry 50 mg potahované tablety

50 mg – balení se 14, 28 nebo 84 potahovanými tabletami

Ontozry 100 mg potahované tablety

100 mg – balení se 14, 28 nebo 84 potahovanými tabletami

Ontozry 150 mg potahované tablety

150 mg – balení se 14, 28 nebo 84 potahovanými tabletami

Ontozry 200 mg potahované tablety

200 mg – balení se 14, 28 nebo 84 potahovanými tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Cenobamát je ve vodních systémech velmi perzistentní (vP). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26/03/2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Exporo,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Německo

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 12,5 mg tablety
Ontozry 25 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 12,5mg tableta obsahuje cenobamatum 12,5 mg.
Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro zahájení léčby
Každé balení 28 tablet pro 4týdenní léčebný plán obsahuje:
14 tablet o síle 12,5 mg
14 potahovaných tablet o síle 25 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/001 14 tablet o síle 12,5 mg a 14 potahovaných tablet o síle 25 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – SOUČÁST BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 12,5 mg tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje cenobamatum 12,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
1. a 2. týden

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/001 14 tablet o síle 12,5 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ontozry 12,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 12,5 mg tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – SOUČÁST BALENÍ PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 25 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
3. a 4. týden

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/001 14 potahovaných tablet o síle 25 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ontozry 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ontozry 25 mg potahované tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ontozry 50 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 50 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/002	14 potahovaných tablet o síle 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 potahovaných tablet o síle 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 potahovaných tablet o síle 50 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ontozry 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 50 mg potahované tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ontozry 100 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/005	14 potahovaných tablet o síle 100 mg
EU/1/21/1530/006	28 potahovaných tablet o síle 100 mg
EU/1/21/1530/007	84 potahovaných tablet o síle 100 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ontozry 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 100 mg potahované tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ontozry 150 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/008	14 potahovaných tablet o síle 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 potahovaných tablet o síle 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 potahovaných tablet o síle 150 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ontozry 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 150 mg potahované tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ontozry 200 mg potahované tablety
cenobamatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje cenobamatum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1530/011	14 potahovaných tablet o síle 200 mg
EU/1/21/1530/012	28 potahovaných tablet o síle 200 mg
EU/1/21/1530/013	84 potahovaných tablet o síle 200 mg

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ontozry 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ontozry 200 mg potahované tablety
cenobamatum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma S.p.A (logo).

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ontozry 12,5 mg tablety
Ontozry 25 mg potahované tablety
Ontozry 50 mg potahované tablety
Ontozry 100 mg potahované tablety
Ontozry 150 mg potahované tablety
Ontozry 200 mg potahované tablety
cenobamatum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ontozry a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ontozry užívat
3. Jak se přípravek Ontozry užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ontozry uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ontozry a k čemu se používá

Přípravek Ontozry obsahuje léčivou látku cenobamát. Patří do skupiny léčiv nazývaných „antiepileptika“. Tyto léky se používají k léčbě epilepsie, což je stav, který se projevuje záchvaty nebo křečemi v důsledku abnormální činnosti mozku.

Přípravek Ontozry se používá v kombinaci s dalšími antiepileptiky k léčbě epilepsie s fokálními (ohniskovými) záchvaty a sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých pacientů s epilepsií bez adekvátní kontroly navzdory předchozí léčbě nejméně 2 antiepileptiky. Ohniskové záchvaty jsou záchvaty způsobené abnormální mozkovou aktivitou začínající v části mozku na jedné straně a sekundární generalizace znamená, že se abnormální aktivita rozšiřuje do obou stran mozku. Tento lék se může používat pouze u dospělých osob.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ontozry užívat

Neužívejte přípravek Ontozry

- **jestliže jste alergický(á)** na cenobamát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- narodil(a) jste se se srdečními problémy – změnami elektrické aktivity srdce projevující se zkrácením QT intervalu v souvislosti se vzácným onemocněním nazývaným vrozený syndrom krátkého QT.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ontozry nebo během léčby se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- přemýšlíte o sebepoškození nebo sebevraždě. U několika lidí léčených antiepileptiky, jako je například přípravek Ontozry, se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Pokud se u Vás kdykoli objeví takovéto myšlenky, ihned kontaktujte svého lékaře.
- máte závažnou kožní reakci, která může být doprovázena vysokou teplotou a dalšími příznaky podobnými chřipce, vyrážku na obličeji, vyrážku šířící se do dalších částí těla, otok uzlin (zvětšené lymfatické uzliny) a krevní testy ukazující na zvýšené hladiny jaterních enzymů a určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie).

Děti a dospívající

Přípravek Ontozry se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože nebyl u této skupiny zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Ontozry

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Užívání přípravku Ontozry s některými dalšími léky může ovlivnit účinek těchto jiných léků nebo účinek přípravku Ontozry. Nezačínajte užívat ani neukončujte užívání jiných přípravků bez předchozí porady se svým lékařem nebo lékárníkem.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte jakýkoliv z následujících léků, protože může být potřeba upravit dávku:

- léky používané k navození spánku, jako jsou barbituráty a benzodiazepiny.
- jiné léky k léčbě epilepsie, jako je klobazam, fenytoin a fenobarbital, lamotrigin.
- léky na kontrolu otěhotnění (perorální antikoncepce), protože ty mohou být méně účinné při užívání v kombinaci s přípravkem Ontozry. Lékař Vám může předepsat alternativní metody prevence otěhotnění během užívání tohoto přípravku a po dobu až 4 týdny po ukončení jeho užívání.
- léky, o nichž je známo, že jsou v těle transformovány určitými skupinami enzymů, jako jsou midazolam (lék používaný k zastavení dlouhodobých, akutních (náhlých) konvulzivních záchvatů, na útlum a problémy se spánkem), bupropion (lék, který pomáhá člověku přestat kouřit), omeprazol (lék používaný k léčbě pálení žáhy nebo žaludečních vředů), baricitinib (lék používaný k léčbě bolestivého zánětu kloubů nebo kožního ekzému), cefaklor (antibiotikum), empagliflozin (lék používaný k léčbě vysoké hladiny glukózy v krvi při cukrovce), penicilin G (antibiotikum), ritobegron (lék používaný k léčbě hyperaktivního močového měchýře), sitagliptin (lék používaný k léčbě vysoké hladiny glukózy v krvi při cukrovce).

Přípravek Ontozry s alkoholem

Tento přípravek neužívejte s alkoholem. Přípravek Ontozry může zesílit účinky alkoholu, jako je pocit únavy nebo ospalosti, a během užívání tohoto léčivého přípravku alkohol nepijte.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Ontozry užívejte během těhotenství, pouze pokud lékař rozhodne, že je to naprosto nezbytné. Během užívání cenobamátu a po dobu 4 týdnů po ukončení užívání tohoto léku musíte používat účinnou antikoncepci. Požádejte svého lékaře o radu ohledně účinných opatření na zabránění otěhotnění.

Během užívání přípravku Ontozry byste měla přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

- Během užívání přípravku Ontozry můžete cítit ospalost, závrat' nebo únavu a může se projevit zhoršení zraku.
- Tyto účinky jsou pravděpodobnější na začátku léčby nebo po zvýšení dávky.
- Neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole, nepoužívejte nástroje nebo stroje, pokud máte zpomalené reakce a dokud nebudete věd't, jak Vás tento lék ovlivňuje.

Přípravek Ontozry obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Ontozry užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Budete užívat přípravek Ontozry s jinými léky k léčbě epilepsie.

Doporučená dávka přípravku je

Přípravek Ontozry začnete užívat jednou denně v dávce jedné 12,5mg tablety po dobu prvních 2 týdnů, poté budete užívat jednu 25mg tabletu jednou denně po dobu následujících 2 týdnů. Poté bude Vaše dávka postupně upravována každé 2 týdny, dokud nedosáhnete dávky, která u Vás bude fungovat nejlépe. Váš lékař pro Vás stanoví správnou denní dávku a během času může být nutné ji upravit. Doporučená dávka je v rozsahu od 200 mg do 400 mg jednou denně.

Způsob užití

Užívejte doporučenou dávku jednou denně každý den přibližně ve stejnou dobu. Přípravek Ontozry můžete užívat kdykoli v průběhu dne nebo večer, s jídlem nebo mezi jídly.

Tablety spolkněte celé a zapijte sklenicí vody. Tablety nerozlamujte na půl, protože tablety nejsou vhodné k rozdělení na dvě stejné poloviny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ontozry, než jste měl(a)

Promluvte si se svým lékařem. Můžete pociťovat závrat, únavu a ospalost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ontozry

Zapomenutou dávku užíjte, jakmile si vzpomenete, pokud uplynulo méně než 12 hodin od doby, kdy jste ji měl(a) užít. Jestliže uplynulo více než 12 hodin, vynechejte zapomenutou dávku a užíjte další dávku v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ontozry

Nesnižujte dávku ani nepřestávejte užívat přípravek Ontozry bez domluvy s Vaším lékařem. Lékař Vám vysvětlí, jak při vysazování přípravku Ontozry dávku postupně snižovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Řekněte ihned svému lékaři, pokud se objeví následující závažné nežádoucí účinky:

Vzácné vedlejší účinky (mohou postihovat až 1 z 1 000 osob):

- závažná kožní reakce, která může být doprovázena horečkou a dalšími příznaky podobnými chřipce, vyrážkou na obličeji, vyrážkou šířící se do dalších částí těla a otokem uzlin (zvětšené lymfatické uzliny). Krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů a určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie).

Při užívání tohoto přípravku se u Vás mohou objevit další nežádoucí účinky. Informujte lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoliv z následujících účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- pocit ospalosti (spavost), útlumu nebo velké únavy (vyčerpanost)
- závrať
- pocit točení hlavy (vertigo)
- problémy s koordinací pohybů, problémy s chůzí nebo udržením rovnováhy (ataxie, poruchy chůze, abnormální koordinace)
- bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zhoršená paměť, zmatenost
- podrážděnost
- potíže s vyslovováním slov nebo potíže s mluvením
- rychlé a nekontrolovatelné pohyby očí (nystagmus), rozmazané vidění, dvojité vidění
- pocit na zvracení, zvracení, zácpa nebo průjem
- sucho v ústech
- vyrážka, svědění
- otok očních víček, otok končetin
- krevní testy ukazující zvýšení hladin určitých jaterních enzymů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- alergické reakce
- myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ontozry uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ontozry obsahuje

- Léčivou látkou je cenobamatum.
Jedna 12,5mg tableta přípravku Ontozry obsahuje 12,5 mg cenobamátu.
Jedna 25mg potahovaná tableta přípravku Ontozry obsahuje 25 mg cenobamátu.
Jedna 50mg potahovaná tableta obsahuje 50 mg cenobamátu.
Jedna 100mg potahovaná tableta obsahuje 100 mg cenobamátu.
Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje 150 mg cenobamátu.
Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje 200 mg cenobamátu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrystická celulóza (E460), monohydrát laktózy, sodná sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b).

25mg a 100mg potahované tablety: hlinitý lak indigokarmínu (E132), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), makrogol, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171).

50mg potahované tablety: žlutý oxid železitý (E172), makrogol, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171).

150mg a 200mg potahované tablety: červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), makrogol, částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), mastek (E553b), oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Ontozry vypadá a co obsahuje toto balení

Ontozry 12,5 mg jsou nepotahované, okrouhlé, bílé až téměř bílé tablety s AV na jedné straně a „12“ na druhé straně.

Ontozry 25 mg jsou okrouhlé, hnědé, potahované tablety s AV na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Ontozry 50 mg jsou okrouhlé, žluté, potahované tablety s AV na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Ontozry 100 mg jsou okrouhlé, hnědé, potahované tablety s AV na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Ontozry 150 mg jsou okrouhlé, světle oranžové, potahované tablety s AV na jedné straně a „150“ na druhé straně.

Ontozry 200 mg jsou oválné, světle oranžové, potahované tablety s AV na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Balení pro zahájení léčby přípravkem Ontozry obsahuje 14 tablet o síle 12,5 mg a 14 potahovaných tablet o síle 25 mg.

Potahované tablety přípravku Ontozry v silách 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg se dodávají v baleních po 14, 28 nebo 84 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Swiss Caps GmbH

Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Německo

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro cenobamát dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z klinických studií a spontánních hlášení, včetně 11 hlášení (ICSRs) s blízkou časovou souvislostí a pozitivní de-challenge, považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi cenobamátem a „sebevražděnými myšlenkami“ za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících cenobamát mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a zdůvodněním doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se cenobamátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících cenobamát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.