

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película
Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película
Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película
Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película
Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ontozry 12,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 12,5 mg de cenobamato.

Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de cenobamato.

Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de cenobamato.

Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de cenobamato.

Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de cenobamato.

Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cenobamato.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 12,5 mg contiene 39,7 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 79,3 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 158,7 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 108,7 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 150 mg contiene 163 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 217,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ontozry 12,5 mg comprimido

Comprimido

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película

Ontozry 12,5 mg comprimido

Comprimido no recubierto, redondo, de color blanco a blanquecino, marcado con “AV” en un lado y “12” en el otro.

Ontozry 25 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, redondo, de color marrón, marcado con “AV” en un lado y “25” en el otro.

Ontozry 50 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, redondo, de color amarillo, marcado con “AV” en un lado y “50” en el otro.

Ontozry 100 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, redondo, de color marrón, marcado con “AV” en un lado y “100” en el otro.

Ontozry 150 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, redondo, de color naranja claro, marcado con “AV” en un lado y “150” en el otro.

Ontozry 200 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, ovalado, de color naranja claro, marcados con “AV” en un lado y “200” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ontozry está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos con epilepsia que no han sido controlados de forma adecuada a pesar del tratamiento previo con al menos 2 antiepilépticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis de inicio recomendada de cenobamato es 12,5 mg al día, con ajuste gradual de la dosis para llegar a la dosis recomendada de 200 mg al día. En función de la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 400 mg al día.

En la tabla 1 figura el plan de ajuste de la dosis recomendado, que no debe excederse debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves (ver sección 4.8).

Tabla 1: Pauta posológica recomendada en adultos con crisis de inicio focal en pacientes con epilepsia

Fase de tratamiento	Dosis (al día, por vía oral)	Duración
Inicio del tratamiento	12,5 mg	Semanas 1 y 2
	25 mg	Semanas 3 y 4
Ajuste de la dosis	50 mg	Semanas 5 y 6
	100 mg	Semanas 7 y 8
	150 mg	Semanas 9 y 10
Dosis objetivo	200 mg	Semanas 11 y 12 y en adelante
Optimización de la dosis	Algunos pacientes, que no logran un control óptimo de las crisis, pueden beneficiarse de dosis superiores a 200 mg (aumentadas en incrementos de 50 mg/día cada dos semanas) hasta un máximo de 400 mg al día.	

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se recomienda que tomen una sola dosis tan pronto como lo recuerde, a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Suspensión

Se recomienda que la suspensión se lleve a cabo gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzcan crisis por un efecto rebote (es decir, durante al menos dos semanas), a menos que los problemas de seguridad exijan una retirada repentina.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o más)

En los estudios clínicos sobre cenobamato no se ha incluido una cantidad suficiente de personas de 65 años o más para determinar si muestran una respuesta distinta a la de los pacientes más jóvenes. Se ha observado que los pacientes de edad avanzada que toman antiepilépticos presentan una mayor incidencia de reacciones adversas como cansancio, alteración de la marcha, caídas, ataxia, trastornos del equilibrio, mareos y somnolencia. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser prudente, suele comenzar en el extremo inferior del rango de la pauta posológica, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal y de enfermedad concomitante, así como las posibles interacciones en los pacientes polimedicados (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Cenobamato debe utilizarse con precaución y se puede considerar la reducción de la dosis objetivo en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de la creatinina de 30 a <90 ml/min) o grave (aclaramiento de la creatinina <30 ml/min). La dosis máxima recomendada para los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave es de 300 mg/día. Cenobamato no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La exposición a cenobamato fue mayor en pacientes con hepatopatía crónica. No se requiere un cambio en la dosis inicial; sin embargo, puede ser necesario considerar una disminución de las dosis objetivo de hasta el 50 %. La dosis máxima recomendada para los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada es de 200 mg/día. Cenobamato no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cenobamato en niños de 0 meses a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Cenobamato debe tomarse normalmente una vez al día en una dosis única oral a cualquier hora. Sin embargo, es preferible que se tome a la misma hora cada día. Puede tomarse con o sin alimentos (ver la sección 5.2). El comprimido se debe tragar con un vaso de agua. Los comprimidos no se pueden dividir con precisión ya que no están ranurados y no se puede asegurar la exactitud de las dosis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Síndrome del QT corto familiar (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pensamientos suicidas

Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos incluyendo cenobamato. Un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados para detectar signos de comportamientos y pensamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado.

Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico en caso de que aparezcan signos pensamientos y comportamientos suicidas.

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Se han notificado reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o potencialmente mortales, en asociación con el cenobamato cuando se inician con dosis más altas y se cambia la dosis rápidamente (ajuste de la dosis semanal o más rápida) (ver sección 4.8). Cuando se inició el cenobamato a 12,5 mg/día y se ajustó la dosis cada dos semanas, en un estudio de seguridad abierto con 1340 pacientes con epilepsia, no se notificó ningún caso de DRESS.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de DRESS y se deben controlar minuciosamente para detectar reacciones cutáneas. Los síntomas de DRESS suelen incluir, aunque no exclusivamente, fiebre, erupción cutánea asociada a la implicación de otros órganos del sistema, linfadenopatía, anomalías en las pruebas de función hepática y eosinofilia. Cabe destacar que pueden presentarse manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, aunque la erupción cutánea no sea evidente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, el cenobamato se debe retirar inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

Acortamiento del QT

Se ha observado un acortamiento del intervalo QTcF dependiente de la dosis de cenobamato. No se observaron reducciones del intervalo QTcF por debajo de 340 ms (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos no se observaron indicios de que la combinación de cenobamato con otros antiepilépticos provocara un mayor acortamiento del QT. Los médicos deben ser precavidos al prescribir cenobamato junto con otros medicamentos que acortan el QT.

El síndrome del QT corto familiar es un síndrome genético poco común, que se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita y de arritmias ventriculares, en particular de fibrilación ventricular. Cenobamato no debe utilizarse en pacientes con síndrome del QT corto familiar (ver sección. 4.3).

Contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cenobamato se metaboliza ampliamente, sobre todo por glucuronidación, y la oxidación contribuye en menor grado.

Cenobamato puede reducir la exposición de los productos metabolizados principalmente por CYP3A4 y 2B6. Cenobamato puede aumentar la exposición de los productos metabolizados principalmente por CYP2C19. Cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento con cenobamato o se cambia la dosis, puede llevar 2 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática.

Interacciones farmacodinámicas

Depresores del SNC

El uso concomitante de cenobamato con otros depresores del SNC, como el alcohol, los barbitúricos y las benzodiacepinas, puede aumentar el riesgo de reacciones neurológicas adversas. Por lo tanto, según la respuesta individual, puede ser necesario reducir las dosis de barbitúricos y benzodiacepinas, según sea clínicamente apropiado, cuando se utilicen de forma concomitante con cenobamato.

Interacciones con otros antiepilépticos

Fenitoína

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 200 mg/día de cenobamato y de 300 mg/día de fenitoína redujo ligeramente la exposición a cenobamato ($C_{máx}$ en un -27 %, AUC en un -28 %) y aumentó las exposiciones de fenitoína ($C_{máx}$ en un 67 %, AUC en un 84 %). No es necesario ajustar la dosis de cenobamato. Las concentraciones de fenitoína deben vigilarse durante el ajuste de la dosis del cenobamato y, en función de la respuesta individual, puede ser necesario reducir la dosis de fenitoína.

Fenobarbital

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 200 mg/día de cenobamato y de 90 mg/día de fenobarbital no causó cambios clínicamente significativos en la exposición a cenobamato, pero dio lugar a un aumento de la exposición a fenobarbital ($C_{máx}$ en un 34 % y AUC en un 37 %). No es necesario ajustar la dosis de cenobamato. Las concentraciones de fenobarbital deben vigilarse durante el ajuste de la dosis del cenobamato y, en función de la respuesta individual, puede ser necesario reducir la dosis de fenobarbital.

Clobazam

Los análisis farmacométricos de los datos de sujetos sanos y pacientes predicen que clobazam aumenta ligeramente la exposición a cenobamato (en un 24 %). No es necesario ajustar la dosis de cenobamato. Debido a un posible aumento de la exposición del metabolito activo de clobazam (N-desmetilclobazam), relacionado con la inducción de CYP3A4 (formación) y la inhibición de CYP2C19 (eliminación), puede ser necesario reducir la dosis de clobazam.

Lamotrigina

Los análisis farmacométricos de los datos de pacientes y sujetos sanos mostraron que la administración concomitante de cenobamato con lamotrigina no tenía ningún efecto en la exposición a cenobamato, pero daba lugar a disminuciones dependientes de la dosis en las concentraciones de lamotrigina (en un -21 %, -35 % y -52 % para 100, 200 y 400 mg/día de cenobamato). A partir de los análisis de la subpoblación de los pacientes que toman lamotrigina de manera concomitante, es posible que se requieran dosis más elevadas (200-400 mg/día) de cenobamato para que sea eficaz cuando se administra conjuntamente con lamotrigina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de cenobamato.

Carbamazepina

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 200 mg de cenobamato una vez al día y de 200 mg de carbamazepina dos veces al día no mostró ningún cambio significativo en la exposición a cenobamato, pero la exposición a carbamazepina se redujo ligeramente ($C_{\text{máx}}$ reducida en un 23 %, AUC reducida en un 24 %). No se observaron disminuciones de eficacia clínicamente significativas en los análisis de subpoblación de los pacientes que tomaban carbamazepina de manera concomitante. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis.

Ácido valproico

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 150 mg de cenobamato una vez al día y de 1000 mg de ácido valproico una vez al día no mostró cambios significativos en la exposición a ninguna de las dos medicaciones. Los análisis farmacométricos de los datos de pacientes y sujetos sanos pusieron de manifiesto que la administración concomitante de cenobamato con ácido valproico no afectaba a las exposiciones a cenobamato y no producía reducciones clínicamente relevantes en la concentración de ácido valproico. No es necesario ajustar la dosis.

Lacosamida, levetiracetam y oxcarbazepina

Los análisis farmacométricos de los datos de pacientes y sujetos sanos indicaron que la administración concomitante de lacosamida, levetiracetam u oxcarbazepina no afectaba a la exposición a cenobamato, y que cenobamato no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a lacosamida, levetiracetam u oxcarbazepina. No es necesario ajustar las dosis de cenobamato, lacosamida, levetiracetam ni oxcarbazepina.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

Cenobamato mostró una inducción de la CYP3A4 dependiente de la dosis y redujo las exposiciones (AUC) de 2 mg de midazolam, sustrato del CYP3A4, en un 72 % con 200 mg/día de cenobamato en sujetos sanos. Dado que los anticonceptivos hormonales también pueden ser metabolizados por el CYP3A4, su eficacia puede verse reducida por el uso simultáneo de cenobamato. Por consiguiente, las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que utilizan simultáneamente anticonceptivos orales deben tomar medidas adicionales o alternativas de control de la natalidad no hormonales (ver sección 4.6).

Sustratos del CYP3A4

En un estudio en sujetos sanos, la administración simultánea de 100 y 200 mg de cenobamato una vez al día redujo las exposiciones (AUC) del sustrato del CYP3A4, 2 mg de midazolam en un 27 % y 72 %, respectivamente. Puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos metabolizados por el CYP3A4 cuando se utilizan simultáneamente con cenobamato.

Sustratos del CYP2B6

En un estudio en sujetos sanos, la administración simultánea de 200 mg de cenobamato una vez al día redujo la exposición al sustrato del CYP2B6, 150 mg de bupropión ($C_{\text{máx}}$ reducida en un 23 %, AUC reducida en un 39 %). Puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 cuando se utilizan simultáneamente con cenobamato.

Sustratos del CYP2C19

En un estudio en sujetos sanos, la administración simultánea de 200 mg de cenobamato una vez al día aumentó las exposiciones al sustrato del CYP2C19, 20 mg de omeprazol ($C_{\text{máx}}$ aumentada en un 83 %, AUC aumentada en un 107 %). Puede ser necesario reducir la dosis de los medicamentos metabolizados por el CYP2C19 cuando se utilizan simultáneamente con cenobamato.

Sustratos del OAT3

Los estudios *in vitro* han demostrado que cenobamato inhibe el OAT3, un transportador que participa predominantemente en la eliminación de ciertos medicamentos (p. ej., baricitinib, cefaclor,

empagliflozina, bencilpenicilina, ritobegrón y sitagliptina). Por lo tanto, la administración simultánea de cenobamato y de los medicamentos transportados por el OAT3 puede conllevar una mayor exposición de estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas y anticoncepción en hombres y mujeres

No se recomienda utilizar cenobamato en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no utilicen métodos anticonceptivos. Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que utilizan simultáneamente anticonceptivos orales deben tomar medidas adicionales o alternativas de control de la natalidad no hormonales durante el tratamiento con cenobamato y hasta cuatro semanas después de haber suspendido el tratamiento (ver sección 4.5).

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los antiepilépticos en general

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia en tratamiento, la prevalencia de anomalías es de dos a tres veces mayor que la tasa aproximadamente del 3 % de la población general. En la población tratada se ha observado un aumento de las anomalías con la politerapia; sin embargo, no se ha dilucidado en qué medida el tratamiento y/o la afección subyacente son responsables. La interrupción de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad que podría ser perjudicial para la madre y el feto.

Riesgo relacionado con el cenobamato

No hay datos suficientes sobre el uso de Ontozry en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que el cenobamato atraviesa la placenta de las ratas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción a niveles inferiores a la exposición clínica (ver sección 5.3). No se debe utilizar Ontozry durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cenobamato. Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cenobamato y hasta cuatro semanas después de haber suspendido el tratamiento (ver sección 4.5).

Lactancia

Se ignora si cenobamato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En los estudios con ratas se ha demostrado que cenobamato se excreta en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ontozry.

Fertilidad

Se desconocen los efectos del cenobamato en la fertilidad de los seres humanos. Los datos de los animales son insuficientes porque la exposición es inferior a los niveles clínicos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ontozry sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Cenobamato puede causar somnolencia, mareos, cansancio, pérdida de visión y otros síntomas relacionados con el SNC, que pueden influir en la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan vehículos, que no manipulen maquinaria compleja y que no se dediquen a otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si cenobamato afecta a su capacidad para realizar esas tareas (ver sección 4.5).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron somnolencia, mareos, cansancio y dolor de cabeza.

Las tasas de interrupción debido a reacciones adversas en los ensayos clínicos fueron del 5 %, 6 % y 19 % para los pacientes aleatorizados a recibir cenobamato en dosis de 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día, respectivamente, en comparación con el 3 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo. La dosis de 400 mg se asoció más con las reacciones adversas, especialmente cuando se tomó de forma simultánea con clobazam.

Las reacciones adversas que con más frecuencia conllevaban la interrupción, en orden descendente de frecuencia, fueron: ataxia (el 1,6 % frente al 0,5 % con placebo), mareos (el 1,6 % frente al 0,5 % con placebo), somnolencia (el 1,4 % frente al 0,5 % con placebo), nistagmo (el 0,7 % frente al 0 % con placebo), vértigo (el 0,7 % frente al 0 % con placebo) y diplopía (el 0,5 % frente al 0 % con placebo). Estas reacciones adversas dependen de la dosis y el esquema de ajuste de la dosis debe seguirse estrictamente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos se indican en la tabla 2 por sistema de clasificación de órganos (SOC) y por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se clasifican en orden decreciente de gravedad: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas de los ensayos clínicos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad*
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Estado de confusión, irritabilidad
	Poco frecuentes	Ideación suicida
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia*, coordinación anómala y alteración de la marcha*, dolor de cabeza
	Frecuentes	Disartria, nistagmo, afasia, deterioro de la memoria
Trastornos oculares	Frecuentes	Diplopia, visión borrosa
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea*
	Raras	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas*

*Términos agrupados: **Somnolencia:** Somnolencia, cansancio, sedación e hipersomnía; **Coordinación anómala y alteración de la marcha:** Mareos, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, alteraciones de la marcha y coordinación anómala; **Hipersensibilidad:** Hipersensibilidad, hipersensibilidad a fármacos, edema en el párpado; **Erupción cutánea:** Erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pruriginosa; **Aumento de enzimas hepáticas:** Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la enzima hepática, función hepática anómala, aumento de las transaminasas.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Se notificaron tres casos de DRESS al cabo de 2 a 4 semanas de haber iniciado el tratamiento con cenobamato en estudios con altas dosis iniciales (50 mg o 100 mg una vez al día) y ajuste de la dosis semanal o más rápido. Cuando se inició el tratamiento con cenobamato a 12,5 mg/día y se ajustó la dosis cada dos semanas, en un estudio de seguridad abierto con 1340 pacientes con epilepsia, no se notificó ningún caso de DRESS.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de DRESS y se deben controlar minuciosamente para detectar reacciones cutáneas. Los síntomas de DRESS suelen incluir, aunque no exclusivamente, fiebre, erupción cutánea asociada a la implicación de otros aparatos y sistemas, linfadenopatía, anomalías en las pruebas de función hepática y eosinofilia. Cabe destacar que pueden presentarse manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, aunque la erupción cutánea no sea evidente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, el cenobamato se debe retirar inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Ontozry debe iniciarse siempre con 12,5 mg una vez al día y se debe ajustar la dosis no más de una vez cada dos semanas (ver secciones 4.2 y 4.4.).

Hipersensibilidad

Cuatro (0,9 %) pacientes tratados con cenobamato y un (0,5 %) paciente con placebo presentaron un acontecimiento de hipersensibilidad. Dos pacientes del grupo de la dosis de cenobamato presentaron acontecimientos de hipersensibilidad al fármaco. Un paciente tratado con cenobamato presentó un acontecimiento de hipersensibilidad y un paciente tratado con cenobamato presentó un acontecimiento de edema en el párpado. El paciente con placebo presentó un acontecimiento de hipersensibilidad. Todos los acontecimientos se clasificaron como leves o moderados.

Pacientes de edad avanzada

Los datos de seguridad del conjunto de datos de los ensayos doble ciego agrupados y de todas las fases 2/3, junto con los datos de Farmacocinética de un estudio de fase 1, no mostraron riesgos de seguridad adicionales en sujetos ancianos de ≥ 65 años en el inicio del estudio. Los subgrupos adicionales por edad para los sujetos que alcanzaron los ≥ 65 años durante la participación en el estudio mostraron resultados similares para las reacciones adversas de estos 87 sujetos en comparación con los 51 sujetos que tenían ≥ 65 años al inicio del estudio (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se espera que los síntomas de sobredosis sean coherentes con las reacciones adversas conocidas de Ontozry e incluyan somnolencia, cansancio, mareos. No existe un antídoto específico disponible para los efectos de cenobamato. Se indica un cuidado general de apoyo al paciente que incluye la monitorización de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Mecanismo de acción

Cenobamato es una pequeña molécula con un mecanismo de acción dual. Es un modulador alostérico positivo de los subtipos del canal iónico del ácido γ -aminobutírico (GABA_A) que no se une al sitio de unión de las benzodiazepinas. Cenobamato también ha demostrado reducir la descarga neuronal repetitiva al aumentar la inactivación de los canales de sodio e inhibir el componente persistente de la corriente de sodio. Se desconoce el mecanismo de acción exacto mediante el cual cenobamato ejerce sus efectos terapéuticos en pacientes con crisis de inicio focal.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

En un estudio sobre el QT controlado con placebo en voluntarios sanos, se ha observado un acortamiento dependiente de la dosis del intervalo QTcF con cenobamato. La media del $\Delta\Delta\text{QTcF}$ es de -10,8 [IC: -13,4, -8,2] ms para 200 mg una vez al día y de -18,4 [IC: -21,5, -15,2] ms para 500 mg una vez al día (1,25 veces la dosis máxima recomendada). No se observaron reducciones del intervalo QTc por debajo de 340 ms (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de cenobamato como tratamiento adyuvante en las crisis de inicio focal se estudió en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con epilepsia de inicio focal que no habían sido controlados de forma adecuada a pesar de tener antecedentes de tratamiento con antiepilépticos. Los pacientes fueron tratados con de uno a tres medicamentos antiepilépticos simultáneos que permanecieron estables durante el curso del tratamiento del estudio doble ciego. La dosis diaria de cenobamato osciló entre 100 y 400 mg/día.

El estudio tuvo un periodo basal prospectivo de 8 semanas, durante el cual fue necesario que los pacientes tuvieran al menos 3 o 4 crisis de inicio focal por cada 28 días sin que ningún periodo sin crisis superara las 3 o 4 semanas, seguido de un periodo de tratamiento de 18 semanas que incluía 12 semanas con una dosis fija. Los antiepilépticos tomados con más frecuencia en el momento de la inclusión en el estudio fueron levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina y lacosamida. Todos los sujetos que entraron en el estudio siguieron teniendo crisis, a pesar de que la mayoría tenía antecedentes de tratamiento con dos o más antiepilépticos. Más del 80 % de los pacientes tomaban dos o más antiepilépticos simultáneos en el momento de la inclusión en el estudio. Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 3.

En el estudio se compararon las dosis de cenobamato 100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día con un placebo, además del tratamiento habitual. Los sujetos continuaron el tratamiento estable de uno a tres antiepilépticos de base. Los pacientes comenzaron con una dosis diaria de 50 mg y posteriormente aumentaron en 50 mg/día cada semana hasta alcanzar los 200 mg/día, y entonces los sujetos aleatorizados a 400 mg/día aumentaron en 100 mg/día cada semana.

En la tabla 3 se muestra la proporción de pacientes que mostraron una reducción del 50 % o más en la frecuencia de las crisis con respecto al inicio.

Tabla 3: Proporción de pacientes que muestran una respuesta del 50 % o más en el estudio C017

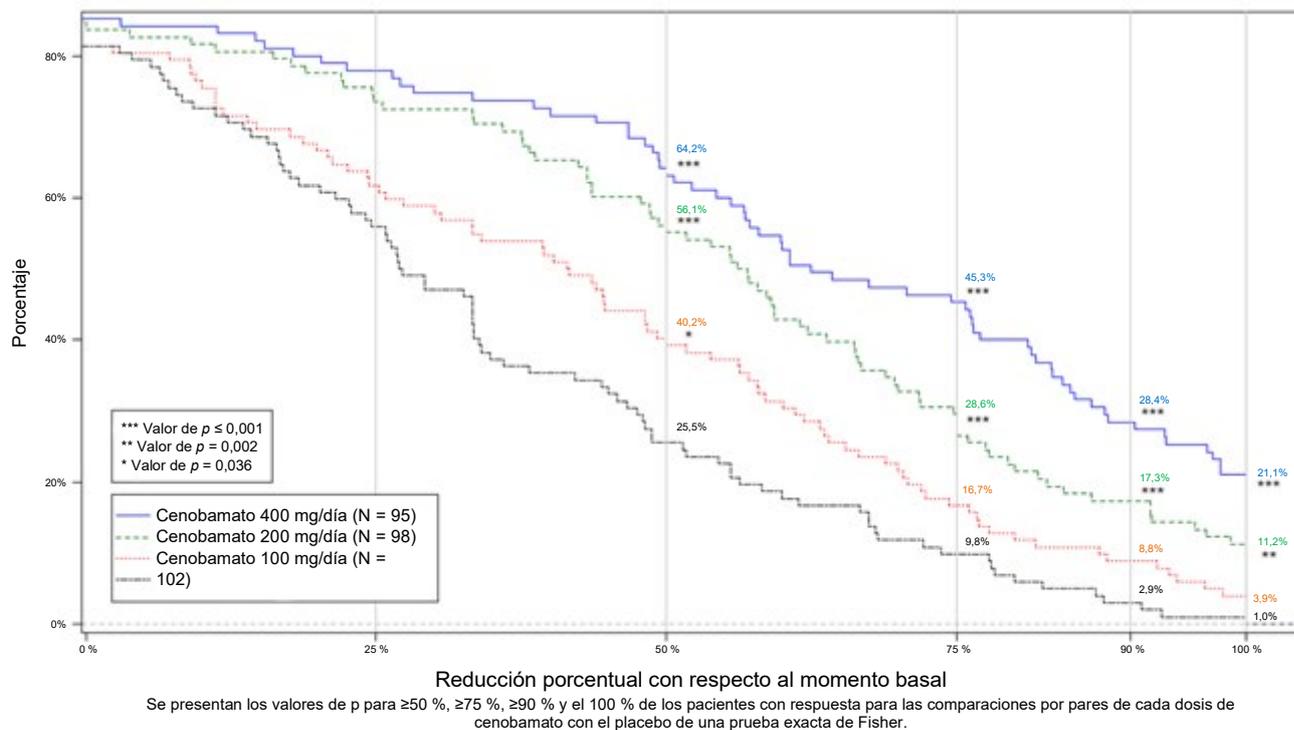
Estudio	Tratamiento habitual y placebo	Tratamiento habitual y cenobamato		
		100 mg/día	200 mg/día	400 mg/día
Estudio C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
Tasa de respuesta del 50 % ¹	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)

Diferencia cenobamato placebo		14,7 % (p = 0,036)	30,6 % (p <0,001)	38,7 % (p <0,001)
-------------------------------	--	-----------------------	----------------------	----------------------

¹Más de 12 semanas de tratamiento de dosis fija a doble ciego

En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes por categoría de respuesta a las crisis durante la fase de mantenimiento con criterios de respuesta cada vez más estrictos.

Figura 1: Distribución acumulada de la reducción porcentual de las crisis con respecto al momento basal por grupo de tratamiento en el periodo de dosis fija de 12 semanas del estudio



En el estudio, 4 de los 102 (3,9 %) pacientes del grupo de 100 mg/día de cenobamato, 11 de los 98 (11,2 %) pacientes del grupo de 200 mg/día de cenobamato, 20 de los 95 (21,1 %) pacientes del grupo de 400 mg/día de cenobamato y 1 de los 102 (1 %) pacientes del grupo de placebo no presentó crisis (100 % de reducción de las crisis) durante la fase de dosis fija de 12 semanas. Se observaron respuestas similares en las subpoblaciones con una frecuencia de crisis superior o inferior a la mediana y una duración de la enfermedad superior o inferior a la mediana.

Estudio abierto a largo plazo

La mayoría de los sujetos eligieron entrar en la extensión abierta del estudio (98,9 %). El 80 % de los sujetos permanecieron en el estudio durante al menos 12 meses y el 58 %, durante al menos 60 meses. Se recopilaron datos adicionales sobre la frecuencia de las crisis que eran coherentes con los resultados de la fase del estudio realizada a doble ciego.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ontozry en uno o más subgrupos de la población pediátrica con epilepsia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cenobamato se absorbe bien (por lo menos el 88 % en función de la recuperación en orina) después de la administración oral, con una mediana del $T_{\text{máx}}$ que oscila entre 1 y 4 horas después de la administración de una dosis única o múltiple en condiciones de ayuno en el rango de 10 a 400 mg. La administración conjunta con una comida de alto contenido graso (800-1000 kcal con 50 % de grasa) no mostró ningún efecto significativo en la tasa y el grado de absorción de cenobamato.

Distribución

El volumen aparente de distribución (V_d/F) de cenobamato después de la administración oral es de aproximadamente 40-50 l. La unión de cenobamato a las proteínas plasmáticas es del 60 % e independiente de la concentración *in vitro*. Cenobamato se une principalmente a la albúmina humana.

Biotransformación

Cenobamato es ampliamente metabolizado. La vía metabólica principal es la glucuronidación a través de UGT2B7 y en menor medida por UGT2B4. Las vías menores para el metabolismo de cenobamato incluyen la oxidación a través de CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6, y en menor medida de CYP2C19 y CYP3A4/5.

Eliminación

Cenobamato y sus metabolitos se eliminan principalmente a través de la orina. La excreción a través de las heces solo representa el 5,2 % de la dosis. Más del 50 % de la dosis se excreta en el plazo de 72 horas. La semivida terminal aparente de cenobamato en plasma fue de 50-60 horas en el intervalo terapéutico de 100 mg/día a 400 mg/día. El estado estacionario se alcanza a los 14 días.

Linealidad/No linealidad

La $C_{\text{máx}}$ de cenobamato aumentó proporcionalmente con el aumento de las dosis tras dosis orales únicas de 5 mg a 750 mg y dosis orales múltiples de 50 mg a 500 mg/día. La exposición en estado estacionario ($C_{\text{máx}}$ y AUC) aumenta proporcionalmente con el aumento de las dosis en el intervalo terapéutico (de 100 mg a 400 mg), pero las dosis inferiores a 100 mg/día se pueden eliminar más rápido.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El AUC de las concentraciones plasmáticas de cenobamato fue de 1,4 a 1,5 veces más alta en los sujetos con insuficiencia renal leve (CL_{cr} de 60 a <90 ml/min) y moderada (CL_{cr} de 30 a <60 ml/min) después de una única dosis oral de 200 mg de cenobamato en comparación con los controles sanos. En sujetos con insuficiencia renal grave (CL_{cr} <30 ml/min), el AUC de las concentraciones plasmáticas de cenobamato no cambió significativamente en comparación con los controles sanos después de una dosis única oral de 100 mg de cenobamato (ver sección 4.2). No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis en la farmacocinética de cenobamato.

Insuficiencia hepática

El AUC de las concentraciones plasmáticas de cenobamato fue 1,9 veces y 2,3 veces más alto en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, tras una única dosis oral de 200 mg de cenobamato en comparación con los controles sanos emparejados (ver sección 4.2). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de cenobamato.

Sexo

No se observó ninguna diferencia en la farmacocinética de cenobamato entre los pacientes masculinos y femeninos.

Etnia

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de la etnia en la farmacocinética de cenobamato en un análisis farmacocinético de la población de los datos agrupados de los estudios clínicos de sujetos clasificados como asiáticos, negros, caucásicos, hispanos u otros.

Peso corporal

Se ha estimado una disminución del 45 % de la exposición en un intervalo de peso corporal de 54 kg a 112 kg. Esta variabilidad no se considera clínicamente relevante al establecer una dosis de cenobamato. Sin embargo, puede ser necesario considerar ajustes de la dosis de cenobamato en pacientes que presenten cambios de peso en ≥ 30 % o más de su peso corporal inicial.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de cenobamato en función de la edad, según datos de sujetos de 18 a 77 años.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ontozry en pacientes menores de 18 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Sin embargo, la exposición sistémica máxima alcanzada en el estudio de carcinogénesis en ratas fue menor que en los seres humanos que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 400 mg/día.

Toxicidad en dosis repetidas

Las dosis máximas en los estudios de toxicidad por dosis repetidas estaban limitadas por los efectos exagerados del cenobamato en el SNC (incluida la hipoactividad, la marcha descoordinada, la hipotermia y el temblor). Las exposiciones sistémicas alcanzadas en el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fueron similares o inferiores a las exposiciones más bajas alcanzadas en los seres humanos tratados con la MRHD.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

En los estudios de toxicidad para la reproducción con una administración oral diaria se demostraron efectos adversos en el desarrollo embriofetal y posnatal. No se observaron efectos adversos para la fertilidad en un estudio específico en ratas. No obstante, con las exposiciones sistémicas que se midieron a los respectivos NOAEL en los estudios para analizar la fertilidad, el desarrollo embriofetal, el desarrollo pre- y posnatal estuvieron por debajo de la exposición que se obtiene en seres humanos tratados con la MRHD.

Cenobamato no mostró efectos teratogénicos al administrarse por vía oral dos veces al día en ratas hembra y una vez al día en conejos hembra durante el periodo de organogénesis. Sin embargo, la administración de cenobamato en conejas preñadas provocó un aumento de la mortalidad embriofetal en la dosis asociada a la toxicidad materna. La exposición sistémica a los respectivos NOEL (niveles sin efectos observables) fue inferior a la exposición humana a la MRHD.

Cuando se administró cenobamato a ratas hembra durante todo el embarazo y la lactancia, se observó un deterioro del comportamiento neurológico (aumento de la respuesta auditiva al sobresalto) en las crías en todas las dosis y una disminución del aumento del peso corporal antes del destete y reacciones

adversas en la función reproductiva de la hembra (disminución del número de cuerpos lúteos, implantaciones y fetos vivos) fueron observadas en las crías.

La transferencia placentaria y láctea de cenobamato fue confirmada por la presencia de cenobamato tanto en el líquido amniótico como en la sangre fetal de ratas preñadas y en la leche materna de ratas lactantes.

En la evaluación del riesgo medioambiental se demostró que cenobamato es muy persistente (vP, por sus siglas en inglés) en los medios acuáticos (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido recubierto con película y del comprimido

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E470b)
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Glicolato sódico de almidón

Recubrimiento pelicular

Comprimidos de 25 mg y 100 mg recubiertos con película

Laca de aluminio carmín de índigo (E132)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

Comprimidos de 50 mg recubiertos con película

Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

Comprimidos de 150 mg y 200 mg recubiertos con película

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/aluminio

Envase de inicio del tratamiento con Ontozry comprimidos de 12,5 mg y comprimidos de 25 mg recubiertos con película

Envase con 14 comprimidos de 12,5 mg y 14 comprimidos de 25 mg recubiertos con película

Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película

50 mg – envases de 14, 28 u 84

Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película

100 mg – envases de 14, 28 u 84

Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película

150 mg – envases de 14, 28 u 84

Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película

200 mg – envases de 14, 28 u 84

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cenobamato es muy persistente (vP) en los medios acuáticos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/03/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo

SK Biotek Co., Ltd
Daejeon Plant
325, Exporo,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
República de Corea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Alemania

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA – ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ontozry 12,5 mg comprimidos
Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 12,5 mg contiene 12,5 mg de cenobamato.
Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 25 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase de inicio del tratamiento
Cada envase de 28 comprimidos para una pauta de tratamiento de 4 semanas contiene:
14 comprimidos de 12,5 mg
14 comprimidos de 25 mg recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/001 14 comprimidos de 12,5 mg y 14 comprimidos de 25 mg recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INCLUIDA EN EL ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 12,5 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Semanas 1 y 2

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER - ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INCLUIDA EN EL ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral
Semanas 3 y 4

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/001 14 comprimidos de 25 mg recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/002	14 comprimidos recubiertos con película de 50 mg
EU/1/21/1530/003	28 comprimidos recubiertos con película de 50 mg
EU/1/21/1530/004	84 comprimidos recubiertos con película de 50 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/005 14 comprimidos recubiertos con película de 100 mg
EU/1/21/1530/006 28 comprimidos recubiertos con película de 100 mg
EU/1/21/1530/007 84 comprimidos recubiertos con película de 100 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/008 14 comprimidos recubiertos con película de 150 mg
EU/1/21/1530/009 28 comprimidos recubiertos con película de 150 mg
EU/1/21/1530/0010 84 comprimidos recubiertos con película de 150 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de cenobamato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1530/011 14 comprimidos recubiertos con película de 200 mg
EU/1/21/1530/012 28 comprimidos recubiertos con película de 200 mg
EU/1/21/1530/013 84 comprimidos recubiertos con película de 200 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ontozry 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película
cenobamato

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Angelini Pharma S.p.A ((logotipo))

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ontozry 12,5 mg comprimidos

Ontozry 25 mg comprimidos recubiertos con película

Ontozry 50 mg comprimidos recubiertos con película

Ontozry 100 mg comprimidos recubiertos con película

Ontozry 150 mg comprimidos recubiertos con película

Ontozry 200 mg comprimidos recubiertos con película

cenobamato

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ontozry y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ontozry
3. Cómo tomar Ontozry
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ontozry
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ontozry y para qué se utiliza

Ontozry contiene el principio activo cenobamato. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados “antiepilépticos”. Estos medicamentos se utilizan para tratar la epilepsia, una afección que provoca convulsiones o ataques epilépticos debido a una actividad anómala en el cerebro.

Ontozry se utiliza en combinación con otros medicamentos antiepilépticos en pacientes adultos con epilepsia en quienes no se ha logrado un control suficiente a pesar de haber recibido tratamiento al menos con 2 antiepilépticos, para tratar un tipo de epilepsia que cursa con crisis de inicio focal, con o sin generalización secundaria. Las crisis de inicio focal son las causadas por una actividad anómala del cerebro que comienzan en una parte de este situada en un lado, y la generalización secundaria significa que esa actividad anómala se extiende a ambos lados del cerebro. Este medicamento solo se puede utilizar en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ontozry

No tome Ontozry

- si es alérgico al cenobamato o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha nacido con problemas cardíacos, con cambios en la actividad eléctrica del corazón, relacionados con una enfermedad rara llamada síndrome del QT corto familiar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ontozry o durante el tratamiento si:

- Tiene pensamientos de hacerse daño o de quitarse la vida. Algunas personas tratadas con medicamentos antiepilépticos, como Ontozry, han tenido pensamientos de hacerse daño o de quitarse la vida. Si en algún momento tiene pensamientos de este tipo, póngase en contacto con su médico de inmediato.
- Experimenta una reacción cutánea grave, que puede cursar con fiebre y otros síntomas similares a los de la gripe, erupción cutánea en la cara, erupción cutánea que se extiende a otras zonas del cuerpo, glándulas inflamadas (aumento de los ganglios linfáticos); y elevación del nivel de enzimas hepáticas y de un tipo de glóbulo blanco (eosinofilia) en los análisis de sangre.

Niños y adolescentes

El uso de Ontozry en niños y adolescentes menores de 18 años no está recomendado, ya que no se ha investigado en este grupo.

Otros medicamentos y Ontozry

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Tomar Ontozry junto con otros medicamentos puede afectar al funcionamiento de dichos medicamentos o al funcionamiento de Ontozry. No empiece a utilizar ni deje de utilizar otros medicamentos sin consultar antes con su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario ajustarle la dosis:

- Medicamentos para ayudarle a conciliar el sueño, como barbitúricos o benzodiazepinas.
- Otros medicamentos para tratar la epilepsia, como clobazam, fenitoína y fenobarbital, lamotrigina.
- Medicamentos de control de la natalidad (anticonceptivos orales), ya que pueden ser menos eficaces cuando se combinan con Ontozry. Es posible que su médico le recete métodos alternativos para evitar el embarazo mientras toma este medicamento y hasta 4 semanas después de suspender el tratamiento con este medicamento.
- Medicamentos que son transformados en el organismo por grupos concretos de enzimas como midazolam (un medicamento que se utiliza para detener las crisis convulsivas [repentinas], agudas y prolongadas, para sedación y para trastornos del sueño), el bupropión (un medicamento que se utiliza para intentar dejar de fumar), el omeprazol (un medicamento que se utiliza para tratar la pirosis o la úlcera de estómago), el baricitinib (un medicamento que se utiliza para tratar la inflamación dolorosa de las articulaciones o el eccema cutáneo), el cefaclor (un antibiótico), la empagliflozina (un medicamento que se utiliza para tratar la elevación de la glucosa en sangre en la diabetes), la bencilpenicilina (un antibiótico), el ritobegrón (un medicamento que se utiliza para tratar la vejiga hiperreactiva), la sitagliptina (un medicamento que se utiliza para controlar la elevación de la glucosa en sangre en la diabetes).

Uso de Ontozry con alcohol

No debe tomar este medicamento con alcohol. Ontozry puede potenciar los efectos del alcohol como el cansancio o la somnolencia y, por lo tanto, no debe beber alcohol si toma Ontozry.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Durante el embarazo, tome Ontozry únicamente si usted y su médico deciden que es absolutamente necesario. Deberá utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras reciba cenobamato y hasta 4

semanas después de dejar de tomarlo. Pídale a su médico que le asesore sobre los métodos anticonceptivos eficaces.

Debe dejar de amamantar mientras toma Ontozry.

Conducción y uso de máquinas

- Es posible que experimente somnolencia, mareos, cansancio y puede experimentar una disminución de la capacidad visual mientras toma Ontozry.
- Estos efectos son más probables al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis.
- No debe conducir vehículos, hacer ciclismo ni utilizar herramientas o máquinas si su capacidad de reacción se ha visto reducida y hasta que sepa cómo le afecta el medicamento.

Ontozry contiene lactosa

Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Ontozry

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tomará Ontozry junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

La dosis recomendada es

Comenzará el tratamiento con Ontozry tomando un comprimido de 12,5 mg al día durante las 2 primeras semanas y, después, un comprimido de 25 mg una vez al día durante las 2 semanas siguientes. A continuación, la dosis se le irá ajustando gradualmente cada 2 semanas hasta llegar a la dosis óptima para usted. Su médico calculará la dosis diaria adecuada para usted, que quizá deba ajustarse con el tiempo.

La dosis diaria recomendada es de entre 200 mg y 400 mg una vez al día.

Forma de administración

Debe tomar la dosis recomendada una vez al día aproximadamente a la misma hora. Puede tomar Ontozry a cualquier hora del día o por la noche, con alimentos o entre horas.

Debe tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. No parta los comprimidos por la mitad porque no son adecuados para dividir en dos dosis iguales.

Si toma más Ontozry del que debe

Consulte a su médico. Es posible que sienta mareos, cansancio y somnolencia.

Si olvidó tomar Ontozry

Tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, si han transcurrido menos de 12 horas desde que la tenía que haber tomado. Si han transcurrido más de 12 horas, omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Ontozry

No reduzca la dosis ni deje de tomar Ontozry sin consultárselo a su médico. Su médico le explicará cómo interrumpir el tratamiento con Ontozry reduciendo gradualmente la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico de inmediato si padece alguno de los siguientes efectos adversos graves:

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas):

- Reacción cutánea grave que puede cursar con fiebre y otros síntomas similares a los de la gripe, erupción cutánea en la cara, erupción cutánea que se extiende a otras zonas del cuerpo o inflamación de las glándulas (aumento de los ganglios linfáticos). Elevación del nivel de enzimas hepáticas y de un tipo de glóbulo blanco (eosinofilia) en los análisis de sangre.

Además, este medicamento puede provocar los efectos adversos que se indican a continuación. Informe al médico si padece alguno de los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- adormecimiento (somnia), sedación o gran cansancio (agotamiento)
- sensación de mareo
- sensación de que todo da vueltas (vértigo)
- problemas para coordinar los movimientos, problemas para caminar o para mantener el equilibrio (ataxia, alteración de la marcha y coordinación anómala)
- dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- disminución de la memoria, confusión
- excitabilidad
- problemas para pronunciar palabras o dificultad para hablar
- movimientos rápidos e involuntarios de los ojos (nistagmo), visión borrosa, visión doble
- náuseas (mareos), vómitos, estreñimiento o diarrea
- boca seca
- erupción cutánea, picor
- hinchazón de los párpados, hinchazón de las extremidades
- elevación del nivel de ciertas enzimas hepáticas en los análisis de sangre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas
- pensamientos de autolesión o suicidio

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ontozry

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ontozry

- El principio activo es cenobamato.
Un comprimido de Ontozry de 12,5 mg contiene 12,5 mg de cenobamato.
Un comprimido de Ontozry de 25 mg recubierto con película contiene 25 mg de cenobamato.
Un comprimido de 50 mg recubierto con película contiene 50 mg de cenobamato.
Un comprimido de 100 mg recubierto con película contiene 100 mg de cenobamato.
Un comprimido de 150 mg recubierto con película contiene 150 mg de cenobamato.
Un comprimido de 200 mg contiene recubierto con película 200 mg de cenobamato.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal anhidra (E551) y estearato de magnesio (E470b).

Comprimidos de 25 mg y 100 mg recubiertos con película: laca de aluminio de índigo carmín (E132), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), macrogol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171)

Comprimidos de 50 mg recubiertos con película: óxido de hierro amarillo (E172), macrogol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171)

Comprimidos de 150 mg y 200 mg recubiertos con película: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), macrogol, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E1203), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ontozry 12,5 mg son comprimidos no recubiertos redondos, de color blanco a blanquecino, marcados con “AV” en un lado y “12” en el otro.

Ontozry 25 mg son comprimidos recubiertos con película redondos, de color marrón, marcados con “AV” en un lado y “25” en el otro.

Ontozry 50 mg son comprimidos recubiertos con película redondos, de color amarillo, marcados con “AV” en un lado y “50” en el otro.

Ontozry 100 mg son comprimidos recubiertos con película redondos, de color marrón, marcados con “AV” en un lado y “100” en el otro.

Ontozry 150 mg son comprimidos recubiertos con película de redondos color naranja claro, marcados con “AV” en un lado y “150” en el otro.

Ontozry 200 mg son comprimidos recubiertos con película, de forma ovalada y color naranja claro, marcados con “AV” en un lado y “200” en el otro.

El envase de inicio del tratamiento de Ontozry contiene 14 comprimidos de 12,5 mg y 14 comprimidos de 25 mg recubiertos con película.

Los comprimidos de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg recubiertos con película de Ontozry se comercializan en envases de 14, 28 u 84 .

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Roma - Italia

Responsable de la fabricación

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Alemania

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusiones científicas y fundamentos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de evaluación del PRAC sobre los IPS para cenobamato, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles de ensayos clínicos e informes espontáneos, incluidos 11 informes de seguridad de casos individuales con una estrecha relación temporal y una retirada positiva, el PRAC considera que una relación causal entre el cenobamato y la “ideación suicida” es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre los productos que contienen cenobamato debería modificarse en consecuencia.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Fundamentos para la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

Sobre la base de las conclusiones científicas sobre cenobamato, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo del medicamento que contiene cenobamato no cambia, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de las autorizaciones de comercialización.