

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película
Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película
Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película
Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película
Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ontozry 12,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 12,5 mg de cenobamato.

Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de cenobamato.

Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de cenobamato.

Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de cenobamato.

Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cenobamato.

Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de cenobamato.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 12,5 mg contém 39,7 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido revestido por película de 25 mg contém 79,3 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 158,7 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 108,7 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 163 mg de lactose (mono-hidratada).
Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém 217,4 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Ontozry 12,5 mg comprimido

Comprimido

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg e de 200 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película

Ontozry 12,5 mg comprimido

Comprimido redondo branco a esbranquiçado não revestido com AV num lado e “12” no outro lado

Ontozry 25 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, redondo castanho com AV num lado e “25” no outro lado

Ontozry 50 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, redondo amarelo com AV num lado e “50” no outro lado

Ontozry 100 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, redondo castanho com AV num lado e “100” no outro lado

Ontozry 150 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, redondo, de cor laranja clara com AV num lado e “150” no outro lado

Ontozry 200 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, oval, de cor laranja clara com AV num lado e “200” no outro lado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ontozry é indicado para o tratamento adjuvante de convulsões epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária em doentes adultos com epilepsia que não foram adequadamente controlados apesar de um historial de tratamento com pelo menos 2 medicamentos antiepiléticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose inicial recomendada de cenobamato é 12,5 mg por dia, titulada gradualmente para a dose alvo recomendada de 200 mg por dia. Com base na resposta clínica, a dose pode ser aumentada para um máximo de 400 mg por dia.

O calendário de titulação recomendado é fornecido na tabela 1, que não deve ser excedido devido ao potencial para reações adversas graves (ver secção 4.8).

Tabela 1: Dosagem recomendada em adultos com convulsões focais em epilepsia

Fase de tratamento	Dose (por dia, oral)	Duração
Início do tratamento	12,5 mg	Semanas 1 e 2
	25 mg	Semanas 3 e 4
Titulação	50 mg	Semanas 5 e 6
	100 mg	Semanas 7 e 8
	150 mg	Semanas 9 e 10
Dose alvo	200 mg	Semanas 11 e 12 e em diante
Otimização da dose	Alguns doentes, que não atinjam o controlo ideal das convulsões, podem beneficiar de doses acima de 200 mg (aumentada em incrementos de 50 mg/dia a cada duas semanas) até um máximo de 400 mg diariamente.	

Doses esquecidas

Se os doentes falharem uma dose, recomenda-se que tomem uma única dose assim que se lembrarem, a não ser que faltem menos de 12 horas até à sua próxima dose habitual programada. .

Descontinuação

Recomenda-se que a descontinuação seja realizada gradualmente para minimizar o potencial de crises de ressalto (i.e., ao longo de pelo menos 2 semanas), a menos que as preocupações de segurança requeiram interrupção abrupta.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Os ensaios clínicos com cenobamato não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 ou mais anos de idade de forma a ser possível determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens. Tem sido notificado que indivíduos idosos a tomar medicamentos antiepiléticos têm uma maior incidência de reações adversas como fadiga, perturbação da marcha, queda, ataxia, perturbação no equilíbrio, tonturas e sonolência. De uma forma geral, a seleção de dose para um doente idoso deve ser cautelosa, começando normalmente na extremidade inferior do intervalo de dosagem, refletindo uma maior frequência de diminuição da função hepática ou renal e de doença concomitante, bem como o potencial de interações em doentes polimedicados (ver secção 4.4).

Compromisso renal

O cenobamato deve ser utilizado com cuidado e pode ser considerada a redução da dose alvo em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 30 a <90 ml/min) ou grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). A dose máxima recomendada para doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou grave é de 300 mg/dia. O cenobamato não deve ser utilizado em doentes com doença renal terminal ou doentes submetidos a hemodiálise.

Compromisso hepático

A exposição ao cenobamato foi maior em doentes com doença hepática crónica. Não é necessária alteração da dose de início; no entanto, pode ser necessário considerar uma diminuição até 50% das doses alvo. A dose máxima recomendada para doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada é de 200 mg/dia. O cenobamato não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ontozry em crianças entre os 0 meses e os 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

O cenobamato deve normalmente ser tomado uma vez por dia como dose única oral, em qualquer altura. No entanto, este deve ser tomado preferencialmente à mesma hora, todos os dias. Pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2). O comprimido deve ser engolido com um copo de água. Os comprimidos não podem ser divididos com precisão, pois não existe ranhura e a precisão da dose não pode ser garantida.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Síndrome de QT curto familiar (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação suicida

Foi notificada ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos incluindo cenobamato. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados por placebo de medicamentos antiepilépticos mostrou também um pequeno risco aumentado de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco é desconhecido. Por conseguinte, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida e deve ser considerado tratamento apropriado.

Os doentes (e prestadores de cuidados de doentes) devem ser encaminhados a procurar aconselhamento médico aquando do aparecimento destes sinais de ideação ou comportamento suicida.

Reação adversa ao medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS)

Foi notificada reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), que pode ser perigosa ou fatal, em associação com cenobamato quando iniciado em doses mais altas e titulado rapidamente (semanalmente ou titulação mais rápida) (ver secção 4.8). Quando o cenobamato foi iniciado a 12,5 mg/dia e titulado a cada duas semanas, num estudo de segurança em regime aberto com 1.340 doentes com epilepsia, não foram notificados casos de DRESS.

No momento da prescrição, os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de DRESS e monitorizados atentamente quanto a reações cutâneas. Os sintomas de DRESS incluem normalmente, apesar de não exclusivamente, febre, erupção cutânea associada com outro envolvimento do sistema de órgãos, linfadenopatia, anomalias nos testes de função hepática e eosinofilia. É importante notar que podem estar presentes manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre ou linfadenopatia, apesar da erupção cutânea não ser evidente. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o cenobamato deve ser imediatamente retirado e considerado um tratamento alternativo (conforme adequado).

Encurtamento do QT

Foi observado um encurtamento do intervalo QTcF dependente da dose com cenobamato. Não foram observadas reduções do intervalo QTcF abaixo dos 340 mseg (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos não foi encontrada evidência de que a combinação de cenobamato com outros medicamentos antiepiléticos conduziu a um encurtamento adicional do QT. Os médicos devem avaliar com precaução a prescrição de cenobamato em combinação com outros medicamentos conhecidos por encurtarem o QT.

A síndrome de QT curto familiar é uma síndrome genética rara, que está associada a um maior risco de morte súbita e arritmias ventriculares, particularmente fibrilhação ventricular. O cenobamato não pode ser utilizado em doentes com síndrome de QT curto familiar (ver secção 4.3).

Contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros tais como intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cenobamato é extensamente metabolizado, principalmente pela glucuronidação, com a oxidação a contribuir num menor grau.

O cenobamato pode reduzir as exposições de produtos principalmente metabolizados pelo CYP3A4 e 2B6. O cenobamato pode aumentar as exposições de produtos principalmente metabolizados pelo CYP2C19. Quando iniciar ou interromper o tratamento com cenobamato ou existir alteração da dose, pode demorar 2 semanas para atingir o novo nível de atividade enzimática.

Interações farmacodinâmicas

Depressores do sistema nervoso central (SNC)

A utilização concomitante de cenobamato com outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool, barbitúricos e benzodiazepinas pode aumentar o risco de reações neurológicas adversas. Por conseguinte, com base na resposta individual, pode ser necessário reduzir as doses de barbitúricos e benzodiazepinas, conforme clinicamente apropriado, quando utilizados concomitantemente com cenobamato.

Interações com outros antiepilépticos

Fenitoína

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 200 mg/dia e fenitoína 300 mg/dia reduziu ligeiramente as exposições a cenobamato ($C_{\text{máx}}$ em -27%, AUC em -28%) e aumentou as exposições a fenitoína ($C_{\text{máx}}$ em 67%, AUC em 84%). Não é necessário ajuste da dose de cenobamato. As concentrações de fenitoína devem ser monitorizadas durante titulação de cenobamato, e com base na resposta individual, a dose de fenitoína poderá ter de ser reduzida.

Fenobarbital

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 200 mg/dia e fenobarbital 90 mg/dia não causou alterações clinicamente significativas na exposição a cenobamato, mas conduziu a um aumento de exposições de fenobarbital ($C_{\text{máx}}$ em 34% e AUC em 37%). Não é necessário ajuste da dose de cenobamato. As concentrações de fenobarbital devem ser monitorizadas durante a titulação de cenobamato, e com base na resposta individual, a dose de fenobarbital poderá ter de ser reduzida.

Clobazam

As análises farmacométricas de dados de participantes saudáveis e doentes preveem que clobazam aumente ligeiramente as exposições a cenobamato (em 24%). Não é necessário ajuste da dose de cenobamato.

Devido a um possível aumento na exposição do metabolito ativo de clobazam (N-desmetilclobazam), relacionados com a indução do CYP3A4 (formação) e a inibição do CYP2C19 (eliminação), a dose de clobazam pode ter de ser reduzida.

Lamotrigina

As análises farmacométricas de dados de participantes saudáveis e doentes mostraram que a administração concomitante de cenobamato com lamotrigina não teve qualquer efeito nas exposições a cenobamato, mas resultou em diminuições dependentes da dose nas concentrações de lamotrigina (em -21%, -35%, e -52% para cenobamato 100, 200, e 400 mg/dia). Com base em análises de subpopulação de doentes a tomar concomitantemente lamotrigina, podem ser necessárias doses superiores (200 - 400 mg/dia) de cenobamato para eficácia quando coadministrado com lamotrigina. Dependendo da resposta individual, a dose de cenobamato pode precisar de ser aumentada.

Carbamazepina

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 200 mg uma vez por dia e carbamazepina 200 mg duas vezes por dia não revelou qualquer alteração significativa na exposição de cenobamato, mas as exposições de carbamazepina foram ligeiramente reduzidas (C_{\max} reduzida em 23%, AUC reduzida em 24%). Não foram observadas diminuições clinicamente significativas da eficácia nas análises de subpopulação de doentes a tomar concomitantemente carbamazepina. Por conseguinte, não são necessários ajustes de dose.

Ácido valpróico

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 150 mg uma vez por dia e ácido valpróico 1.000 mg uma vez por dia não demonstrou alterações significativas das exposições de qualquer um dos medicamentos.

As análises farmacométricas de dados de participantes saudáveis e doentes indicaram que a administração concomitante de cenobamato com ácido valpróico não afetou as exposições de cenobamato e não provocou reduções clinicamente relevantes da concentração de ácido valpróico. Não são necessários ajustes de dose.

Lacosamida, levetiracetam e oxcarbazepina

As análises farmacométricas de dados de participantes saudáveis e doentes indicaram que a administração concomitante com lacosamida, levetiracetam ou oxcarbazepina não afeta a exposição de cenobamato, e o cenobamato não teve um efeito clinicamente relevante sobre as exposições de lacosamida, levetiracetam ou oxcarbazepina. Não são necessários ajustes de dose para cenobamato, lacosamida, levetiracetam ou oxcarbazepina.

Outros medicamentos

Contraceptivos orais

O cenobamato mostrou uma indução do CYP3A4 dependente da dose, reduzindo as exposições (AUC) do substrato do CYP3A4, midazolam 2 mg em 72% com cenobamato 200 mg/dia em participantes saudáveis. Uma vez que os contraceptivos hormonais também podem ser metabolizados pelo CYP3A4, a sua eficácia pode ser reduzida pelo uso concomitante com cenobamato. Por conseguinte, as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar concomitantemente contraceptivos orais devem praticar medidas de controlo de natalidade não hormonais adicionais ou alternativas (ver secção 4.6).

Substratos do CYP3A4

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 100 e 200 mg uma vez por dia reduziu as exposições (AUC) do substrato do CYP3A4, midazolam 2 mg em 27% e 72%, respetivamente. Pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 quando utilizado concomitantemente com cenobamato.

Substratos do CYP2B6

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 200 mg uma vez por dia reduziu as exposições do substrato do CYP2B6, bupropiom 150 mg (C_{\max} reduzido em 23%, AUC em 39%). Pode ser necessário um aumento da dose de medicamentos metabolizados pelo CYP2B6 quando utilizado concomitantemente com cenobamato.

Substratos de CYP2C19

Num estudo em participantes saudáveis, a administração concomitante de cenobamato 200 mg uma vez por dia aumentou as exposições do substrato do CYP2C19, omeprazol 20 mg (C_{\max} aumentada em 83%, AUC aumentada em 107%). Pode ser necessária uma redução da dose de medicamentos metabolizados pelo CYP2C19 quando utilizado concomitantemente com cenobamato.

Substratos OAT3

Estudos in vitro demonstraram que o cenobamato inibe o OAT3, um transportador predominantemente envolvido na eliminação de determinados medicamentos (por exemplo, baricitinib, cefaclor, empagliflozina, penicilina G, ritobegron e sitagliptina). Por conseguinte, a administração concomitante de cenobamato e medicamentos transportados pelo OAT3 pode resultar numa exposição mais elevada destes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O cenobamato não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos. Por conseguinte, as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar concomitantemente contraceptivos orais devem praticar medidas de controlo de natalidade não hormonais adicionais ou alternativas durante o tratamento com cenobamato e até 4 semanas após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

Riscos relacionados com epilepsia e medicamentos antiepilépticos em geral

Foi mostrado que na descendência de mulheres com epilepsia tratadas, a prevalência de malformações é duas a três vezes maior que a taxa de aproximadamente 3% na população geral. Na população tratada, foi observado um aumento em malformações com politerapêutica; no entanto, não foi elucidado até que ponto o tratamento e/ou a condição subjacente é a responsável. A descontinuação de tratamentos antiepilépticos pode resultar em exacerbação da doença que pode ser prejudicial para a mãe e para o feto.

Riscos relacionados com cenobamato

Não existem dados adequados sobre a utilização de Ontozry em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram que o cenobamato atravessa a placenta dos ratos. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva a níveis inferiores à exposição clínica (ver secção 5.3). Ontozry não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com cenobamato. As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com cenobamato e até 4 semanas após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.5).

Amamentação

Desconhece-se se o cenobamato ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em ratos revelaram excreção do cenobamato no leite materno (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente em amamentação. Como medida de precaução, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ontozry.

Fertilidade

Os efeitos de cenobamato na fertilidade humana são desconhecidos. Os dados em animais são insuficientes devido à exposição ter sido inferior aos níveis clínicos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ontozry sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. O cenobamato pode causar sonolência, tonturas, fadiga, visão reduzida e outros sintomas relacionados com o SNC, que podem influenciar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes são aconselhados a não conduzir veículos, operar maquinaria complexa ou realizar outras atividades potencialmente perigosas até que seja conhecido se cenobamato afeta a sua capacidade para realizar estas tarefas (ver secção 4.5).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais vulgarmente notificadas foram sonolência, tonturas, fadiga e dor de cabeça.

As taxas de descontinuação devido a reações adversas em ensaios clínicos foram de 5%, 6% e 19% para doentes aleatorizados para receber cenobamato em doses de 100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia respetivamente, em comparação com 3% em doentes aleatorizados para receber placebo. A dose de 400 mg foi mais associada a reações adversas especialmente quando tomada concomitantemente com clobazam.

As reações adversas que mais frequentemente conduziram à descontinuação, em ordem decrescente de frequência, foram: ataxia (1,6% vs 0,5% de placebo), tonturas (1,6% vs 0,5% de placebo), sonolência (1,4% vs 0,5% de placebo), nistagmo (0,7% vs. 0 % placebo), vertigem (0,7% vs. 0 % placebo) e diplopia (0,5% vs. 0 % placebo). Estas reações adversas são dependentes da dose e o esquema de titulação deve ser estritamente seguido.

Lista tabular das reações adversas

As reações adversas registadas em estudos clínicos estão enumeradas na tabela 2 por classes de sistemas de órgãos (SOC) e por frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Lista tabular das reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas em ensaios clínicos
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade*
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Estado confusional, Irritabilidade
	Pouco frequentes	Ideação suicida
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência*, Perturbações na coordenação e na marcha*, Cefaleia
	Frequentes	Disartria, Nistagmo, Afasia, Défice de memória
Afeções oculares	Frequentes	Diplopia, Visão turva
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação, Diarreia, Náuseas, Vômitos, Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea*
	Raros	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento das enzimas hepáticas*

*Termos agrupados: **Sonolência:** Sonolência, Fadiga, Sedação e Hipersónia; **Perturbações na coordenação e na marcha:** Tonturas, Vertigem, Perturbação do equilíbrio, Ataxia, Perturbação da marcha e coordenação anormal; **Hipersensibilidade:** Hipersensibilidade, Hipersensibilidade ao medicamento, Edema das pálpebras; **Erupção cutânea:** Erupção cutânea, Erupção cutânea eritematosa, Erupção cutânea generalizada, Erupção cutânea macular, Erupção cutânea maculopapular, Erupção cutânea morbiliforme, Erupção cutânea papular, Erupção cutânea prurítica; **Aumento das enzimas hepáticas:** Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada, Enzimas hepáticas aumentadas, Função hepática anormal, Aumento das transaminases.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foram notificados três casos de DRESS no prazo de 2 a 4 semanas do início de cenobamato em estudos com elevadas doses de início (50 mg ou 100 mg uma vez por dia) e semanalmente ou com uma mais rápida titulação. Quando o cenobamato foi iniciado a 12,5 mg/dia e titulado a cada duas semanas, num estudo de segurança em regime aberto com 1.340 doentes com epilepsia, não foram comunicados casos de DRESS.

No momento da prescrição médica, os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de DRESS e monitorizados atentamente para reações cutâneas. Os sintomas de DRESS incluem normalmente, apesar de não exclusivamente, febre, erupção cutânea associada com outro envolvimento do sistema de órgãos, linfadenopatia, anomalias nos testes de função hepática e eosinofilia. É importante notar que podem estar presentes manifestações precoces de hipersensibilidade, tais como febre ou linfadenopatia, apesar da erupção cutânea não ser evidente. Se aparecerem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o cenobamato deve ser imediatamente retirado e considerado um tratamento alternativo (conforme adequado). Ontozry deve ser sempre iniciado em 12,5 mg uma vez por dia e titulado não mais rápido do que uma vez a cada duas semanas (ver secções 4.2 e 4.4.).

Hipersensibilidade

Quatro (0,9%) doentes tratados com cenobamato e um (0,5%) doente placebo sofreram um acontecimento de hipersensibilidade. Dois doentes no grupo de dose de cenobamato manifestaram acontecimentos de hipersensibilidade ao medicamento. Um doente tratado com cenobamato manifestou um acontecimento de hipersensibilidade e 1 doente tratado com cenobamato manifestou um acontecimento de edema na pálpebra. O doente placebo manifestou um acontecimento de hipersensibilidade. Todos os acontecimentos foram classificados como ligeiros ou moderados.

Idosos

O conjunto dos dados de segurança do ensaio de dupla ocultação e de todos os ensaios de Fase 2/3, juntamente com dados de farmacocinética de um estudo de Fase 1 não revelaram riscos de segurança adicionais em indivíduos idosos ≥ 65 anos de idade à entrada no estudo. A divisão adicional por subgrupos de idade para os participantes que tinham ≥ 65 anos de idade durante a participação no estudo mostrou resultados semelhantes relativamente às reações adversas nestes 87 participantes comparados com os 51 participantes que tinham ≥ 65 anos de idade aquando da entrada no estudo (ver secção 4.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Espera-se que os sintomas de sobredosagem sejam consistentes com as reações adversas conhecidas de Ontozry e incluem sonolência, fadiga, tonturas. Não está disponível nenhum antídoto específico para os efeitos de cenobamato. São indicados cuidados gerais de apoio para o doente incluindo monitorização de sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepilépticos, outros agentes antiepilépticos, código ATC: N03AX25.

Mecanismo de ação

O cenobamato é uma pequena molécula com um mecanismo de ação duplo. É um modulador alostérico positivo de subtipos do canal iônico de ácido γ -aminobutírico (GABA_A), que não se liga ao local de ligação de benzodiazepinas. O cenobamato também tem demonstrado reduzir o disparo neuronal repetitivo ao melhorar a inativação dos canais de sódio e inibindo a persistente componente da corrente de sódio. É desconhecido o mecanismo de ação preciso pelo qual o cenobamato exerce os seus efeitos terapêuticos em doentes com convulsões focais.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo de QT controlado por placebo em voluntários saudáveis, foi observada uma diminuição do intervalo QTcF dependente da dose com cenobamato. A $\Delta\Delta$ QTcF média é -10,8 [IC: -13,4, -8,2] mseg para 200 mg uma vez por dia e -18,4 [IC: -21,5, -15,2] mseg para 500 mg uma vez por dia (1,25 vezes o máximo de dosagem recomendada). Não foram observadas reduções do intervalo QTc abaixo dos 340 mseg (ver secção 4.4).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de cenobamato como terapêutica adjuvante em convulsões focais foi estudada num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes adultos com epilepsia focal-inicial que não foi adequadamente controlada apesar de terem um histórico de tratamento com medicamentos antiepilépticos. Os doentes foram tratados com um a três medicamentos antiepilépticos concomitantes que permaneceram estáveis durante o curso do tratamento do estudo em dupla ocultação. A dose diária de cenobamato variou entre 100 a 400 mg/dia. O estudo teve um período prospetivo de situação basal de 8 semanas, durante o qual os doentes tinham de ter, pelo menos, 3 ou 4 episódios convulsivos parciais em 28 dias, com nenhum período sem episódios convulsivos que excedesse 3 a 4 semanas, seguido por um período de tratamento de 18 semanas, incluindo 12 semanas em dose fixa. Os medicamentos antiepilépticos mais frequentemente tomados no momento de entrada no estudo foram levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina e lacosamida. Todos os participantes que iniciaram o estudo continuaram a ter convulsões, apesar de uma maioria ter tido um histórico de tratamento com 2 ou mais medicamentos antiepilépticos. Mais de 80% dos doentes estavam a tomar dois ou mais medicamentos antiepilépticos concomitantes no momento da inclusão no estudo. Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela 3.

O estudo comparou doses de cenobamato 100 mg/dia, 200 mg/dia e 400 mg/dia com o placebo, tomados para além do padrão de tratamento. Os participantes continuaram o tratamento estável com um a três medicamentos antiepilépticos concomitantes. Os doentes iniciaram uma dose diária de 50 mg e subsequentemente aumentada em 50 mg/dia a cada semana, até alcançarem os 200 mg/dia e depois, aumentada em 100 mg/dia a cada semana, em participantes aleatorizados, até 400 mg/dia.

A tabela 3 apresenta a proporção de doentes que apresentaram uma redução de 50% ou mais da frequência de convulsões desde a situação basal.

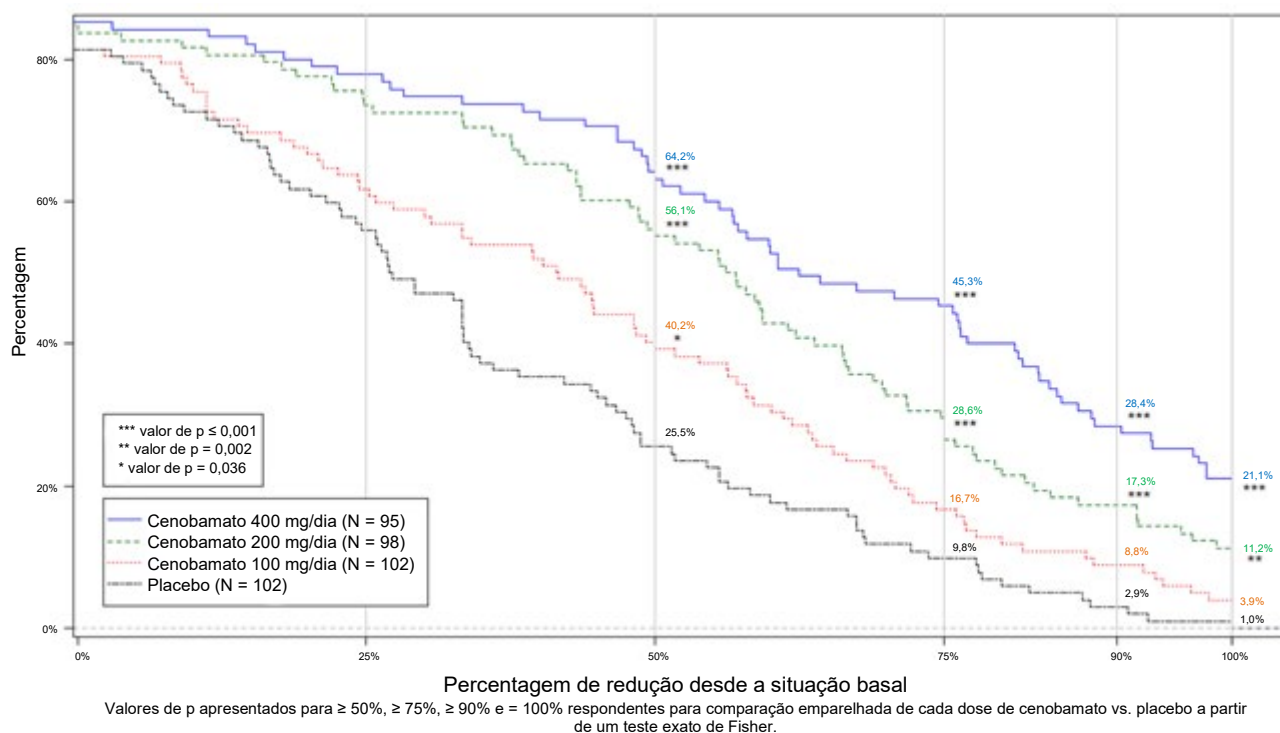
Tabela 3: Proporção de doentes que apresentam uma resposta de 50% ou mais no estudo C017

Estudo	Padrão de tratamento e placebo	Padrão de tratamento e cenobamato		
		100 mg/dia	200 mg/dia	400 mg/dia
Estudo C017				
	n=102	n=102	n=98	n=95
Taxa de Resposta a 50% ¹	26 (25,5%)	41 (40,2%)	55 (56,1%)	61 (64,2%)
Diferença cenobamato placebo		14,7% (p=0,036)	30,6% (p < 0,001)	38,7% (p < 0,001)

¹Durante 12 semanas de tratamento de dose fixa em dupla ocultação

A figura 1 mostra a percentagem de doentes por categoria de resposta de convulsão, durante a fase de manutenção com critérios para resposta cada vez mais rigorosos.

Figura 1: Distribuição cumulativa da redução percentual de convulsões desde a situação basal por grupo de tratamento no período de 12 semanas de dose fixa no Estudo



No estudo, 4 de 102 (3,9%) doentes no grupo de cenobamato a 100 mg/dia, 11 de 98 (11,2%) doentes no grupo de cenobamato a 200 mg/dia, 20 de 95 (21,1%) doentes no grupo de cenobamato a 400 mg/dia e 1 de 102 (1%) dos doentes no grupo placebo ficaram livres de convulsões (100% de redução de convulsões) durante a fase de dose fixa de 12 semanas. Foram observadas semelhantes respostas em subpopulações superiores ou inferiores à mediana da frequência de convulsão, e igual ou inferior à mediana de duração da doença.

Estudo de longo prazo em regime aberto

A maioria dos participantes escolheram entrar na extensão em regime aberto do Estudo 1 (98,9%). 80% dos participantes continuaram no estudo durante, pelo menos, 12 meses e 58% durante, pelo menos, 60 meses. Foram recolhidos dados adicionais de frequência de convulsões e foram consistentes com os resultados da parte de dupla ocultação do estudo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ontozry num ou mais subgrupos da população pediátrica em epilepsia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cenobamato é bem absorvido (pelo menos 88% com base na recuperação de urina) após a administração oral, com mediana T_{\max} de 1 a 4 horas após dose de administração única ou múltipla sob condição de jejum no intervalo de 10 a 400 mg.

A administração concomitante com uma refeição rica em gorduras (800-1,000 kcal com 50% de gordura) não revelou qualquer efeito significativo sobre a taxa e a extensão da absorção de cenobamato.

Distribuição

O volume aparente de distribuição (Vd/F) de cenobamato após administração oral é de cerca de 40-50 L. A ligação às proteínas plasmáticas de cenobamato é 60% e independente da concentração *in vitro*. O cenobamato liga-se principalmente à proteína albumina humana.

Biotransformação

O cenobamato é extensamente metabolizado. A principal via metabólica é glucuronidação através de UGT2B7 e em menor extensão por UGT2B4. As pequenas vias para o metabolismo de cenobamato incluem a oxidação através de CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 e, em menor extensão, pelo CYP2C19 e CYP3A4/5.

Eliminação

O cenobamato e os seus metabolitos são eliminados principalmente através da urina. A excreção através das fezes contabiliza apenas 5,2% da dose. Mais de 50% da dose foi excretada no prazo de 72 horas. A semivida terminal aparente de cenobamato no plasma foi de 50-60 horas dentro do intervalo terapêutico de 100 mg/dia a 400 mg/dia. O estado estacionário é atingido aos 14 dias.

Linearidade/não linearidade

O $C_{\text{máx}}$ de cenobamato aumentou proporcionalmente com doses crescentes seguidas de dose oral única de 5 a 750 mg e múltiplas doses orais de 50 a 500 mg/dia. As exposições de estado estacionário ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aumentaram proporcionalmente com doses crescentes no intervalo terapêutico (100 a 400 mg), mas doses menores que 100 mg/dia podem ser eliminadas mais rapidamente.

Populações especiais

Compromisso renal

A AUC de cenobamato no plasma foi 1,4 a 1,5 vezes mais elevada em participantes com insuficiência renal ligeira (CL_{cr} 60 a < 90 ml/min) e moderada (CL_{cr} 30 a < 60 ml/min) após uma única dose oral de 200 mg de cenobamato em comparação com os controlos saudáveis. Em participantes com insuficiência renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min), a AUC de cenobamato no plasma não se alterou significativamente em comparação com os controlos saudáveis após dose oral única de 100 mg de cenobamato (ver secção 4.2). O efeito da hemodiálise na farmacocinética do cenobamato não foi estudado.

Compromisso hepático

A AUC de cenobamato no plasma foi 1,9 e 2,3 vezes mais elevada em doentes com insuficiência hepática ligeira e moderada, respetivamente, após uma dose oral única de 200 mg de cenobamato em comparação com a correspondência de controlos saudáveis (ver secção 4.2). O efeito de insuficiência hepática grave na farmacocinética do cenobamato não foi estudado.

Sexo

Não houve diferença observada na farmacocinética de cenobamato entre doentes do sexo masculino e feminino.

Etnia

Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo de etnia na farmacocinética de cenobamato numa análise farmacocinética da população de dados agrupados de estudos clínicos a partir de participantes classificados como Asiáticos, Africanos, Caucasianos, Hispânicos ou outros.

Peso corporal

Foi estimada uma diminuição de 45% da exposição ao longo de um intervalo de peso corporal de 54 kg a 112 kg. Esta variabilidade não é considerada clinicamente relevante ao estabelecer uma dose de cenobamato. No entanto, poderão ter de ser considerados ajustes posológicos de cenobamato em doentes que sofram alterações de peso $\geq 30\%$ do seu peso corporal inicial, ou mais.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de cenobamato com base na idade com base em dados de participantes com idades entre os 18 anos e os 77 anos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ontozry em doentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico. No entanto, a exposição sistémica máxima alcançada no estudo de carcinogenicidade em ratos foi menor do que nos seres humanos na dose máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 400 mg/dia.

Toxicidade de dose repetida

As doses máximas em estudos de toxicidade de dose repetida foram limitadas pelos efeitos exagerados de cenobamato no SNC (incluindo hipoatividade, marcha descoordenada, hipotermia e tremor). As exposições sistémicas em NOAEL (Níveis Sem Efeitos Adversos Observados) foram semelhantes ou inferiores às exposições alcançadas nos seres humanos na MRHD.

Toxicidade para reprodução e desenvolvimento

Os estudos de toxicidade reprodutiva com administração oral uma vez por dia mostraram efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal e pós-natal. Não foi observado nenhum efeito adverso na fertilidade num estudo dedicado em ratos. Porém, as exposições sistémicas nos respetivos NOAEL para os estudos de fertilidade, desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pré e pós-natal foram inferiores à exposição humana na MRHD.

O cenobamato não mostrou efeitos teratogénicos quando administrado oralmente duas vezes por dia a ratos fêmea e uma vez por dia a coelhas durante o período de organogénese. Porém, a administração de cenobamato a coelhas grávidas resultou num aumento da mortalidade embriofetal, a um nível de dose associado a toxicidade materna. A exposição sistémica nos respetivos NOEL foi inferior à exposição humana na MRHD.

Quando o cenobamato foi administrado a ratos fêmea durante a gravidez e lactação, foi observada insuficiência neuro-comportamental (aumento da resposta de alarme auditiva) na descendência em todas as doses e diminuição de ganho de peso corporal antes do desmame e foram observadas reações adversas na função reprodutiva feminina (diminuição do número de corpos lúteos, implantações e fetos vivos).

A transferência de cenobamato através da placenta e do leite foi confirmada pela presença de cenobamato quer no líquido amniótico como no sangue fetal de ratos fêmea grávidas e em leite de ratos fêmea em amamentação.

A avaliação do risco ambiental demonstrou que o cenobamato é muito persistente (vP) em sistemas aquáticos (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo dos comprimidos e comprimidos revestidos por película

Lactose mono-hidratada
estearato de magnésio (E470b)
celulose microcristalina (E460)
sílica coloidal anidra (E551)
amido glicolato de sódio

Película de revestimento

25 mg e 100 mg comprimidos revestidos por película

laca de alumínio índigo carmim (E132)
óxido de ferro vermelho (E172)
óxido de ferro amarelo (E172)
macrogol
álcool poli vinílico parcialmente hidrolisado (E1203)
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)

50 mg comprimidos revestidos por película

óxido de ferro amarelo (E172)
macrogol
álcool poli vinílico parcialmente hidrolisado (E1203)
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)

150 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película

óxido de ferro vermelho (E172)
óxido de ferro amarelo (E172)
macrogol
álcool poli vinílico parcialmente hidrolisado (E1203)
talco (E553b)
dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/alumínio

Ontozry Embalagem de início do tratamento 12,5 mg comprimidos e 25 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem de 14 comprimidos de 12,5 mg e 14 comprimidos revestidos por película de 25 mg

Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película
50 mg – embalagens de 14, 28 ou 84

Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película
100 mg – embalagens de 14, 28 ou 84

Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película
150 mg – embalagens de 14, 28 ou 84

Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película
200 mg – embalagens de 14, 28 ou 84

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O cenobamato é muito persistente (vP) em sistemas aquáticos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26/03/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

SK Biotek Co., Ltd
Fábrica de Daejeon
325, Exporo,
Yuseong-gu, Daejeon, 34124
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Swiss Caps GmbH
Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Alemanha

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos. O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM - EMBALAGEM DE INÍCIO DO TRATAMENTO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontozry 12,5 mg comprimidos
Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 12,5 mg contém 12,5 mg de cenobamato.
Cada comprimido revestido por película de 25 mg contém 25 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem de início do tratamento
Cada embalagem de 28 comprimidos para um tratamento de 4 semanas contém:
14 comprimidos de 12,5 mg
14 comprimidos revestidos por película de 25 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1530/001 14 comprimidos de 12,5 mg e 14 comprimidos revestidos por película de 25 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 12,5 mg, Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INCLUÍDA NA EMBALAGEM DE INÍCIO DO TRATAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Semanas 1 e 2

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/01/21/1530/001 14 comprimidos de 12,5 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER- EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 12,5 mg comprimidos
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INCLUÍDA NA EMBALAGEM DE INÍCIO DO TRATAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Semanas 3 e 4

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1530/001 14 comprimidos revestidos por película de 25 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1530/008	14 comprimidos revestidos por película de 150 mg
EU/1/21/1530/009	28 comprimidos revestidos por película de 150 mg
EU/1/21/1530/010	84 comprimidos revestidos por película de 150 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de cenobamato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ontozry 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película
cenobamato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Angelini Pharma S.p.A (logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ontozry 12,5 mg comprimidos

Ontozry 25 mg comprimidos revestidos por película

Ontozry 50 mg comprimidos revestidos por película

Ontozry 100 mg comprimidos revestidos por película

Ontozry 150 mg comprimidos revestidos por película

Ontozry 200 mg comprimidos revestidos por película

cenobamato

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ontozry e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ontozry
3. Como tomar Ontozry
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ontozry
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ontozry e para que é utilizado

Ontozry contém a substância ativa cenobamato. Pertence a um grupo de medicamentos chamados “antiepilépticos”. Estes medicamentos são utilizados para tratar a epilepsia, uma doença em que alguém tem convulsões ou crises por causa de atividade considerada anómala no cérebro.

Ontozry é utilizado em combinação com outros medicamentos antiepilépticos em doentes adultos com epilepsia que não está controlada de forma adequada, apesar de um historial de tratamento com pelo menos dois medicamentos antiepilépticos. Convulsões de início focal são aquelas causadas por atividade cerebral anómala que começa numa parte de um dos lados do cérebro, e generalização secundária significa que a atividade anómala se está a espalhar para ambos os lados do cérebro. O medicamento apenas pode ser utilizado em adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ontozry

Não tome Ontozry

- se tem alergia ao cenobamato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se nasceu com problemas cardíacos, com alterações na atividade elétrica do coração relacionadas com uma doença rara chamada síndrome de QT curto familiar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ontozry ou durante o tratamento se:

- tem pensamentos em se agredir ou se suicidar. Algumas pessoas a serem tratadas com medicamentos antiepilépticos, tais como Ontozry, tiveram pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver estes pensamentos em qualquer altura, contacte imediatamente o seu médico.
- tiver uma reação na pele grave que pode incluir temperatura alta e outros sintomas semelhantes a gripe, erupção cutânea no rosto, erupção cutânea espalhada por outras partes do corpo, inchaço dos gânglios (nódulos) linfáticos; e análises ao sangue que mostram aumento dos níveis de enzimas do fígado e de um tipo de glóbulo branco (eosinofilia).

Crianças e adolescentes

Ontozry não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, pois não foi investigado neste grupo.

Outros medicamentos e Ontozry

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar Ontozry com outros determinados medicamentos pode afetar a forma como os outros medicamentos funcionam ou afetar como Ontozry funciona. Não inicie ou pare outros medicamentos sem falar com o seu médico ou farmacêutico.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois a sua dose pode ter de ser ajustada:

- medicamentos usados para ajudar a adormecer, como barbitúricos e benzodiazepinas.
- outros medicamentos para tratar a epilepsia, tais como clobazam, fenitoína e fenobarbital, lamotrigina, carbamazepina, ácido valpróico, lacosamida, levetiracetam ou oxcarbazepina.
- medicamentos anticoncepcionais (contracetivos orais) uma vez que estes podem ser menos eficazes quando combinados com Ontozry. O seu médico pode prescrever métodos alternativos para evitar a gravidez enquanto toma este medicamento e até 4 semanas após ter deixado de tomar este medicamento.
- medicamentos conhecidos por serem transformados no corpo por grupos específicos de enzimas, como midazolam (um medicamento utilizado para parar crises convulsivas prolongadas agudas (súbitas) para sedação e problemas de sono), bupropiom (um medicamento utilizado para ajudar a deixar de fumar), omeprazol (um medicamento usado para tratar a azia ou úlcera do estômago), baricitinib (um medicamento utilizado para tratar a inflamação das articulações ou eczemas da pele), cefaclor (um antibiótico), empagliflozina (um medicamento utilizado para tratar os elevados níveis de glicose na diabetes), penicilina G (um antibiótico), ritobegrom (um medicamento utilizado para tratar a bexiga hiperativa), sitagliptina (um medicamento utilizado para controlar os elevados níveis de glicose na diabetes).

Ontozry com álcool

Não tome este medicamento com álcool. Ontozry pode aumentar os efeitos do álcool, tais como sentir cansaço ou sonolência, e não deve beber álcool com este medicamento.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Tome Ontozry durante a gravidez ou a amamentação somente se, em conjunto com o seu médico, decidirem que é absolutamente necessário. Tem de utilizar contraceção eficaz durante a utilização de cenobamato e até 4 semanas após deixar de tomar o medicamento. Peça aconselhamento ao seu médico em relação a métodos eficazes de contraceção.

Deve deixar de amamentar enquanto estiver a tomar Ontozry.

Condução de veículos e utilização de máquinas

- Pode sentir sonolência, tonturas ou cansaço, e a sua visão pode ficar reduzida enquanto estiver a tomar Ontozry.
- Estes efeitos são mais prováveis no início do tratamento ou após a sua dose ser aumentada.
- Não conduza, ande de bicicleta ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se as suas reações estiverem reduzidas e até saber como o medicamento o afeta a si.

Ontozry contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Ontozry

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Irá tomar Ontozry com outros medicamentos para tratar a epilepsia.

A dose recomendada

Irá começar Ontozry com uma dose diária de um comprimido de 12,5 mg durante as primeiras 2 semanas, seguido de um comprimido de 25 mg uma vez por dia nas 2 semanas seguintes. De seguida, a sua dose será ajustada gradualmente a cada 2 semanas até atingir a dose que funciona melhor. O seu médico irá elaborar a dose certa para si e pode precisar de a ajustar ao longo do tempo. A dose diária recomendada está entre os 200 mg e os 400 mg uma vez por dia.

Método de utilização

Tome a dose recomendada uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora. Pode tomar Ontozry a qualquer hora tanto de dia como de noite, com alimentos ou entre as refeições.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não parta os comprimidos ao meio porque estes comprimidos não são adequados para divisão em duas partes iguais.

Se tomar mais Ontozry do que deveria

Fale com o seu médico. Pode sentir tonturas, cansaço e sono.

Caso se tenha esquecido de tomar Ontozry

Tome a dose esquecida assim que se lembrar, se se tiverem passado menos de 12 horas da hora a que a devia ter tomado. Se já passaram mais de 12 horas, salte a dose esquecida e tome a próxima dose no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ontozry

Não reduza a dose ou pare de tomar Ontozry sem confirmar com o seu médico. O seu médico irá explicar-lhe como parar de tomar Ontozry reduzindo gradualmente a dose a tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico imediatamente se ocorrer qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- uma reação na pele grave que pode incluir febre e outros sintomas semelhantes a gripe, uma irritação no rosto, erupção cutânea espalhada por outras partes do corpo e inchaço dos gânglios (nódulos) linfáticos. Análises ao sangue podem apresentar níveis aumentados de enzimas do fígado e de um tipo de glóbulo branco (eosinofilia).

Pode ter os seguintes efeitos secundários adicionais com este medicamento. Informe o médico se tiver algum dos seguintes:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- sensação de sono (sonolência), sedação ou muito cansaço (fadiga)
- sensação de tontura
- sensação de vertigem
- ter problemas com a coordenação dos movimentos, ter problemas a andar ou a manter o equilíbrio (ataxia, perturbações da marcha, coordenação anómala)
- dor de cabeça

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- memória reduzida, confusão
- excitabilidade
- ter dificuldade ao dizer palavras ou dificuldade em falar
- movimentos rápidos e incontroláveis dos olhos (nistagmo), visão desfocada, visão dupla
- náuseas (sentir-se doente), vômitos, prisão de ventre ou diarreia
- boca seca
- erupção na pele, comichão
- inchaço das pálpebras, inchaço nos membros
- análises ao sangue que mostram aumentos de níveis de determinadas enzimas do fígado

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- reações alérgicas
- pensamentos de autoagressão ou suicídio.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ontozry

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na cartonagem e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ontozry

- A substância ativa é o cenobamato.
Um comprimido de Ontozry 12,5 mg contém 12,5 mg de cenobamato.
Um comprimido revestido por película de Ontozry 25 mg contém 25 mg de cenobamato.
Um comprimido revestido por película de 50 mg contém 50 mg cenobamato.
Um comprimido revestido por película de 100 mg contém 100 mg de cenobamato.
Um comprimido revestido por película de 150 mg contém 150 mg cenobamato.
Um comprimido revestido por película de 200 mg contém 200 mg de cenobamato.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), lactose mono-hidratada, amido glicolato de sódio, sílica coloidal anidra (E551), estearato de magnésio (E470b)

25 mg e 100 mg comprimidos revestido por película: laca de alumínio índigo carmim (E132), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), polietileno glicol 3350, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), talco (E553b), dióxido de titânio (E171)

50 mg comprimidos revestido por película: óxido de ferro amarelo (E172), polietilenoglicol 3350, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), talco, dióxido de titânio (E171)

150 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), polietileno glicol 3350, álcool polivinílico parcialmente hidrolisado (E1203), talco (E553b), dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Ontozry e conteúdo da embalagem

Ontozry 12,5 mg são comprimidos redondos brancos a esbranquiçados revestidos com AV num lado e “12” no outro lado.

Ontozry 25 mg são comprimidos revestidos por película redondos, castanhos com AV num lado e “25” no outro lado.

Ontozry 50 mg são comprimidos revestidos por película redondos, amarelos com AV num lado e “50” no outro lado.

Ontozry 100 mg são comprimidos revestidos por película redondos, castanhos com AV num lado e “100” no outro lado.

Ontozry 150 mg são comprimidos revestidos por película redondos, laranja claro com AV num lado e “150” no outro lado.

Ontozry 200 mg são comprimidos revestidos por película são ovais, laranja claro com AV num lado e “200” no outro lado.

A embalagem de iniciação de tratamento Ontozry contém 14 comprimidos de 12,5 mg e 14 comprimidos revestidos por película de 25 mg.

Ontozry 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens de 14, 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Swiss Caps GmbH

Grassingerstrasse 9
83043 Bad Aibling
Alemanha

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Anexo IV
Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o cenobamato, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis provenientes de ensaios clínicos e notificações espontâneas, incluindo 11 relatórios de segurança de casos individuais com uma relação temporal próxima e uma suspensão positiva, o PRAC considera que uma relação causal entre o cenobamato e a “ideação suicida” é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm cenobamato deve ser alterada em conformidade.

Após ter revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

Motivos para a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao cenobamato, o CHMP considera que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(m) cenobamato permanece inalterada, sujeita às alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam alterados.