▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ontozry 12,5 mg Tabletten
Ontozry 25 mg Filmtabletten
Ontozry 50 mg Filmtabletten
Ontozry 100 mg Filmtabletten
Ontozry 150 mg Filmtabletten
Ontozry 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ontozry 12,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 12,5 mg Cenobamat.

Ontozry 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Cenobamat.

Ontozry 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Cenobamat.

Ontozry 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Cenobamat.

Ontozry 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Cenobamat.

Ontozry 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Cenobamat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 12,5 mg Tablette enthält 39,7 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 25 mg Filmtablette enthält 79,3 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 50 mg Filmtablette enthält 158,7 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 100 mg Filmtablette enthält 108,7 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 150 mg Filmtablette enthält 163 mg Lactose-Monohydrat.
Jede 200 mg Filmtablette enthält 217,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ontozry 12,5 mg Tablette

Tablette

Ontozry 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg Filmtablette

Filmtablette

Ontozry 12,5 mg Tablette

Unbeschichtete, runde, weiße bis cremefarbene Tablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „12“ auf der anderen Seite

Ontozry 25 mg Filmtablette

Runde, braune Filmtablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „25“ auf der anderen Seite

Ontozry 50 mg Filmtablette

Runde, gelbe Filmtablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „50“ auf der anderen Seite

Ontozry 100 mg Filmtablette

Runde, braune Filmtablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „100“ auf der anderen Seite

Ontozry 150 mg Filmtablette

Hellorange, runde Filmtablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „150“ auf der anderen Seite

Ontozry 200 mg Filmtablette

Hellorange, ovale Filmtablette mit der Prägung AV auf einer Seite und „200“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Anfangsdosis von Cenobamat beträgt 12,5 mg pro Tag und wird schrittweise auf die empfohlene Zieldosis von 200 mg pro Tag titriert. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf maximal 400 mg pro Tag erhöht werden. Der empfohlene Titrationsplan ist in Tabelle 1 angegeben. Dieser sollte wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen bei Epilepsie

Behandlungsphase	Dosis (pro Tag, oral)	Dauer
Einleitung der Behandlung	12,5 mg	Wochen 1 und 2
	25 mg	Wochen 3 und 4
Titration	50 mg	Wochen 5 und 6
	100 mg	Wochen 7 und 8
	150 mg	Wochen 9 und 10
Zieldosis	200 mg	Wochen 11 und 12 und danach
Dosisoptimierung	Einige Patienten, die keine optimale Anfallskontrolle erreichen, können von Dosen über 200 mg (erhöht in Schritten von 50 mg/Tag alle zwei Wochen) bis zu einem Maximum von 400 mg täglich profitieren.	

Versäumte Dosen
Wenn Patienten eine Dosis versäumen, wird empfohlen, eine Einzeldosis einzunehmen, sobald sie sich daran erinnern, es sei denn, der Zeitraum bis zur nächsten regulär geplanten Dosis beträgt weniger als 12 Stunden.

Behandlungsabbruch
Es wird empfohlen, die Behandlung schrittweise (d. h. über mindestens 2 Wochen) abzusetzen, um das Potenzial für Rebound-Anfälle zu minimieren, es sei denn, Sicherheitsbedenken erfordern ein abruptes Absetzen.

Ältere Personen (65 Jahre und älter)
Die Anzahl von Probanden ab dem Alter von 65 Jahren in klinischen Studien mit Cenobamat war nicht ausreichend, um festzustellen, ob sie anders ansprechen als jüngere Patienten. Es wurde berichtet, dass bei älteren Patienten, die antiepileptische Arzneimittel einnehmen, häufiger unerwünschte Reaktionen wie Ermüdung, Gangstörung, Sturz, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Schwindel und Somnolenz auftreten. Im Allgemeinen sollte die Dosisauswahl für einen älteren Patienten vorsichtig erfolgen, in der Regel beginnend am unteren Ende des Dosierungsbereichs, um die größere Häufigkeit von verminderter Leber- oder Nierenfunktion und von Begleiterkrankungen sowie die möglichen Wechselwirkungen bei Patienten mit Polypharmazie zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 30 bis < 90 ml/min) oder schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung sollte Cenobamat mit Vorsicht angewendet werden, und es kann eine Reduzierung der Zieldosis erwogen werden. Die maximal empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 300 mg/Tag. Cenobamat sollte bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung
Die Exposition gegenüber Cenobamat war bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung erhöht. Eine Änderung der Anfangsdosis ist nicht erforderlich; eine Verringerung der Zieldosen um bis zu 50 % muss jedoch gegebenenfalls in Betracht gezogen werden. Die maximal empfohlene Dosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung beträgt 200 mg/Tag. Cenobamat sollte nicht bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cenobamat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 Monaten bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Cenobamat sollte in der Regel einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt als orale Einzeldosis eingenommen werden. Es sollte jedoch vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Es kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tablette sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Tabletten können nicht genau geteilt werden, da es keine Bruchlinie gibt und die Genauigkeit der Dosis nicht gewährleistet werden kann.
Die Tablette kann als Ganzes eingenommen oder zerkleinert werden. Die zerkleinerte Tablette kann mit Wasser gemischt und oral oder über eine nasogastrale Sonde verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Verabreichung von zerkleinerten Tabletten über eine nasogastrale (NG) Sonde

Die zerkleinerten Ontozry Tabletten können mit Wasser gemischt und wie folgt auch über eine nasogastrale Ernährungssonde (NG-Sonde) verabreicht werden:

1. Zerkleinern Sie die entsprechende Anzahl an Tabletten für die verordnete Dosis.
2. Mischen Sie die zerkleinerten Tabletten und 25 ml Wasser in einem geeigneten Behälter.
3. Schütteln Sie den Behälter, um die zerdrückten Tabletten zu suspendieren.
4. Stellen Sie sicher, dass keine Partikel im Behälter verbleiben, und verabreichen Sie die Suspension mit einer Spritze in die NG-Sonde.
5. Füllen Sie die Katheterspitzen-Spritze erneut mit 10 ml Wasser, schwenken Sie sie leicht und verabreichen Sie die Suspension mit einer Spritze in die NG-Sonde.
6. Überprüfen Sie visuell, keine Partikel in der Spritze verbleiben. Wenn Partikel verbleiben, wiederholen Sie Schritt 5.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Familiäres Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Suizidgedanken und suizidales Verhalten wurden bei Patienten berichtet, die mit Antiepileptika, einschließlich Cenobamat, behandelt wurden. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika hat ebenfalls ein geringfügig erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -verhalten gezeigt. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt. Daher sollten die Patienten auf Anzeichen suizidaler Gedanken und Verhaltensweisen überwacht werden und eine angemessene Behandlung sollte erwogen werden.
Patienten (und Betreuern von Patienten) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen für suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde in Verbindung mit Cenobamat berichtet, wenn mit höheren Dosen begonnen und schnell titriert wurde (wöchentliche oder schnellere Titration) (siehe Abschnitt 4.8). Als Cenobamat mit 12,5 mg/Tag begonnen und alle zwei Wochen titriert wurde, wurden in einer offenen Sicherheitsstudie mit 1 340 Epilepsiepatienten keine Fälle von DRESS gemeldet.
Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Zu den Symptomen von DRESS gehören typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, Fieber, Hautausschlag in Verbindung mit einer Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien der Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es ist wichtig zu beachten, dass es frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, geben kann, auch wenn ein Ausschlag nicht evident ist. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cenobamat sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung erwogen werden.

Leberschaden

Bei Patienten, die mit Cenobamat behandelt wurden, wurden erhöhte Leberenzymwerte und seltene Fälle von schwerem Leberschaden einschließlich Leberversagen berichtet. Viele dieser Fälle traten im Zusammenhang mit einer Polytherapie mit weiteren Antiepileptika auf (siehe Abschnitt 4.8).

Serumtransaminasen (ALT und AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin sollten vor Beginn der Behandlung mit Cenobamat bestimmt und während der Therapie überwacht werden. Wenn ein Leberschaden vermutet oder festgestellt wird, sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Cenobamat in Betracht gezogen werden.

QT-Zeit-Verkürzung

Unter Cenobamat wurde eine dosisabhängige Verkürzung des QTcF-Intervalls beobachtet. Reduktionen des QTcF-Intervalls unter 340 ms wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien gab es keine Hinweise darauf, dass die Kombination von Cenobamat mit anderen Antiepileptika zu einer weiteren QT-Zeit-Verkürzung führte. Ärzte sollten bei der Verordnung von Cenobamat in Kombination mit anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die QT-Zeit verkürzen, Vorsicht walten lassen.

Das familiäre Short-QT-Syndrom ist ein seltenes genetisches Syndrom, das mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Tod und ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Kammerflimmern, verbunden ist. Cenobamat darf bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cenobamat wird in großem Umfang metabolisiert, hauptsächlich durch Glucuronidierung und in geringerem Maße durch Oxidation.

Cenobamat kann die Exposition von Arzneimitteln verringern, die hauptsächlich von CYP3A4 und 2B6 metabolisiert werden. Cenobamat kann die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die hauptsächlich von CYP2C19 metabolisiert werden. Wenn die Behandlung mit Cenobamat begonnen oder abgebrochen oder die Dosis geändert wird, kann es 2 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

ZNS-Depressiva
Die gleichzeitige Einnahme von Cenobamat mit anderen ZNS-Depressiva, einschließlich Alkohol, Barbituraten und Benzodiazepinen, kann das Risiko neurologischer Nebenwirkungen erhöhen. Daher müssen die Dosen von Barbituraten und Benzodiazepinen bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat auf der Grundlage des individuellen Ansprechens möglicherweise reduziert werden, wie klinisch angemessen.

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

Arzneimitteltyp oder Substrat	Klinische Empfehlung	Auswirkung auf PK-Parameter
Antiepileptika		
Phenytoin	Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich. Die Phenytoinkonzentrationen sollten während der Titration von Cenobamat überwacht werden, und je nach individueller Reaktion muss die Phenytoindosis möglicherweise reduziert werden.	↑ Phenytoin Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg/Tag und Phenytoin 300 mg/Tag die Cenobamat-Exposition leicht (C_{max} um -27 %, AUC um -28 %) und erhöhte die Phenytoin-Exposition (C_{max} um 67 %, AUC um 84 %).
Phenobarbital	Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich. Die Phenobarbitalkonzentrationen sollten während der Titration von Cenobamat überwacht werden, und je nach individueller Reaktion muss die Phenobarbitaldosis möglicherweise reduziert werden.	↑ Phenobarbital Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden bewirkte die gleichzeitige Gabe von Cenobamat 200 mg/Tag und Phenobarbital 90 mg/Tag keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Cenobamat-Exposition, führte jedoch zu einer erhöhten Phenobarbital-Exposition (C_{max} um 34 % und AUC um 37 %).
Clobazam	Eine Dosisanpassung von Cenobamat ist nicht erforderlich. Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition des aktiven Metaboliten von Clobazam (N-Desmethylclobazam), die mit der Induktion von CYP3A4 (Bildung) und der Hemmung von CYP2C19 (Elimination) zusammenhängt, muss die Dosis von Clobazam möglicherweise reduziert werden.	↑ Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Clobazam Pharmakometrische Analysen der Daten von gesunden Probanden und Patienten zeigen, dass Clobazam die Cenobamat-Exposition leicht erhöht (um 24 %).
Lamotrigin	Je nach individueller Reaktion muss die Cenobamat-Dosis möglicherweise erhöht werden.	↓ Lamotrigin Plasmakonzentrationen Pharmakometrische Analysen von Daten gesunder Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von

	Basierend auf Subpopulationsanalysen von Patienten, die gleichzeitig Lamotrigin einnehmen, können **höhere Dosen (200 – 400 mg/Tag) von Cenobamat für die Wirksamkeit erforderlich sein.**	Cenobamat mit Lamotrigin keinen Einfluss auf die Cenobamat-Exposition hatte, jedoch zu dosisabhängigen Verringerungen der Lamotrigin-Konzentrationen führte (um -21 %, -35 % und -52 % bei Cenobamat 100, 200 und 400 mg/Tag).
Carbamazepin	Es wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungsverluste beobachtet. Daher sind keine Dosisanpassungen erforderlich sowohl für Carbazepin als auch für Cenobamat.	↓ Carbamazepin Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich und Carbamazepin 200 mg zweimal täglich keine signifikante Veränderung der Cenobamat-Exposition, die Carbamazepin-Exposition war jedoch leicht reduziert (C_{max} um 23 %, AUC um 24 % reduziert).
Valproinsäure	Eine Dosisanpassung von Cenobamat oder Valproinsäure ist nicht erforderlich.	Keine klinisch relevante Wirkung von Valproinsäure In einer Studie an gesunden Probanden zeigte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 150 mg einmal täglich und Valproinsäure 1 000 mg einmal täglich keine signifikanten Veränderungen in der Exposition beider Arzneimittel. Pharmakometrische Analysen der Daten von gesunden Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat mit Valproinsäure die Cenobamat-Exposition nicht beeinflusste und keine klinisch relevanten Verringerungen der Valproinsäurekonzentration aufwies. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.
Lacosamid, Levetiracetam und Oxcarbazepin	Für Cenobamat, Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin sind keine Dosisanpassungen erforderlich.	Keine klinisch relevante Wirkung von Lacosamid, Levetiracetam und Oxcarbazepin Pharmakometrische Analysen von Daten gesunder Probanden und Patienten zeigten, dass die gleichzeitige Anwendung von Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin keinen Einfluss auf die Exposition von Cenobamat hatte und dass Cenobamat keine klinisch relevante Wirkung auf die Exposition von Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin hatte

Andere Arzneimittel

Arzneimitteltyp oder Substrat	Klinische Empfehlung	Auswirkung auf PK-Parameter
Orale Kontrazeptiva (CYP3A4)	Frauen im gebärfähigen Alter, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzliche oder alternative nicht-hormonelle Verhütungsmaßnahmen praktizieren (siehe Abschnitt 4.6).	↓ Orale Kontrazeptiva Plasmakonzentrationen Cenobamat zeigte eine dosisabhängige Induktion von CYP3A4 und reduzierte mit Cenobamat 200 mg/Tag bei gesunden Probanden die Exposition (AUC) des CYP3A4-Substrats, Midazolam 2 mg um 72 %. Da hormonale Kontrazeptiva ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert werden können, kann ihre Wirksamkeit durch die gleichzeitige Anwendung mit Cenobamat reduziert werden.
CYP3A4-Substrate	Eine Erhöhung der Dosis der von CYP3A4 metabolisierten Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.	↓ CYP3A4 Substrate Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Anwendung von

		Cenobamat 100 und 200 mg einmal täglich die Exposition (AUC) des CYP3A4-Substrats Midazolam 2 mg um 27 % bzw. 72 %.
CYP2B6-Substrate	Eine Erhöhung der Dosis der von CYP2B6 metabolisierten Arzneimittel kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.	↓ CYP2B6 Substrate Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden reduzierte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich die Exposition des CYP2B6-Substrats, Bupropion 150 mg (C_{max} um 23 %, AUC um 39 % reduziert).
CYP2C19-Substrate	Eine Dosisreduzierung von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cenobamat erforderlich sein.	↑ CYP2C19 Substrate Plasmakonzentrationen In einer Studie an gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat 200 mg einmal täglich die Exposition des CYP2C19-Substrats, Omeprazol 20 mg (C_{max}-Erhöhung um 83 %, AUC-Erhöhung um 107 %).
OAT3-Substrate	Die gleichzeitige Anwendung von Cenobamat und Arzneimitteln, die mit OAT3 transportiert werden, können zu einer höheren Exposition dieser Arzneimittel führen.	↑ OAT3 Substrate Plasmakonzentrationen *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Cenobamat OAT3 hemmt, einen Transporter, der hauptsächlich an der Elimination bestimmter Arzneimittel beteiligt ist (z. B. Baricitinib, Cefaclor, Empagliflozin, Benzylpenicillin, Ritobegron und Sitagliptin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Cenobamat bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva anwenden, müssen während der Behandlung mit Cenobamat und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige zusätzliche oder alternative nicht-hormonelle Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Risiken im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen
Es hat sich gezeigt, dass bei den Nachkommen von behandelten Frauen mit Epilepsie die Prävalenz von Missbildungen zwei- bis dreimal so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung mit etwa 3 %. In der behandelten Population wurde bei Polytherapie eine Zunahme der Missbildungen festgestellt; es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit die Behandlung und/oder die Grunderkrankung dafür verantwortlich ist. Ein Abbruch der antiepileptischen Behandlung kann zu einer Verschlimmerung der Krankheit führen, was für die Mutter und den Fötus schädlich sein könnte.

Risiken im Zusammenhang mit Cenobamat
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ontozry bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cenobamat die Plazenta von Ratten passiert. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Spiegeln unterhalb der klinischen Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ontozry darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cenobamat aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cenobamat und bis zu 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cenobamat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Studien an Ratten zeigten, dass Cenobamat in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Vorsichtsgründen soll das Stillen während der Behandlung mit Ontozry unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Cenobamat auf die menschliche Fertilität sind unbekannt. Aufgrund der Exposition unterhalb des klinischen Niveaus sind tierexperimentelle Daten unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ontozry hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cenobamat kann Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Sehstörungen und andere Symptome im Zusammenhang mit dem ZNS verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Den Patienten wird empfohlen, kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen oder anderen potenziell gefährlichen Tätigkeiten nachzugehen, bis bekannt ist, ob Cenobamat ihre Fähigkeit zur Ausführung dieser Aufgaben beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen waren Somnolenz, Schwindelgefühl, Ermüdung, Sehstörungen und andere ZNS-bezogene Symptome.

Die Abbruchraten wegen unerwünschter Reaktionen in klinischen Studien betrugen 5 %, 6 % und 19 % bei Patienten, die randomisiert Cenobamat in Dosen von 100 mg/Tag, 200 mg/Tag und 400 mg/Tag erhielten, verglichen mit 3 % bei Patienten, die randomisiert Placebo erhielten. Die Dosis von 400 mg war stärker mit unerwünschten Reaktionen assoziiert, insbesondere, wenn sie gleichzeitig mit Clobazam eingenommen wurde.

Die unerwünschten Reaktionen, die am häufigsten zum Absetzen führten, waren in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit: Ataxie (1,6 % vs. 0,5 % Placebo), Schwindelgefühl (1,6 % vs. 0,5 % Placebo), Somnolenz (1,4 % vs. 0,5 % Placebo), Nystagmus (0,7 % vs. 0 % Placebo), Vertigo (0,7 % vs. 0 % Placebo) und Doppeltsehen (0,5 % vs. 0 % Placebo). Diese unerwünschten Reaktionen sind dosisabhängig und das Titrationsschema sollte strikt befolgt werden.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse (SOC) und nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrades angeordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100) und selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen aus klinischen Studien
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheitszustand, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Suizidgedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Somnolenz*, Anomalien der Koordination und des Gangs*, Kopfschmerzen
	Häufig	Dysarthrie, Nystagmus, Aphasie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Augenerkrankungen	Häufig	Doppeltsehen, Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag*
	Selten	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberschaden
	Häufig	Erhöhte Leberenzyme*

*Gruppierte Begriffe: **Somnolenz:** Somnolenz, Ermüdung, Sedierung und Hypersomnie; **Anomalien der Koordination und des Gangs**: Schwindelgefühl, Vertigo, Gleichgewichtsstörung, Ataxie, Gangstörung und anormale Koordination; **Überempfindlichkeit**: Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Augenlidödem; **Hautausschlag:** Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz; **Erhöhte Leberenzyme**: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberenzyme erhöht, Leberfunktion anormal, Transaminasen erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach Beginn der Einnahme von Cenobamat in Studien mit hohen Anfangsdosen (50 mg oder 100 mg einmal täglich) und wöchentlicher oder schnellerer Titration wurden drei Fälle von DRESS berichtet. Als Cenobamat mit 12,5 mg/Tag begonnen und alle zwei Wochen titriert wurde, wurden in einer offenen Sicherheitsstudie mit 1 340 Epilepsiepatienten keine Fälle von DRESS berichtet.

Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome von DRESS informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Zu den Symptomen von DRESS gehören typischerweise, wenn auch nicht ausschließlich, Fieber, Hautausschlag in Verbindung mit einer Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien der Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es ist wichtig zu beachten, dass es frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber

oder Lymphadenopathie, geben kann, auch wenn ein Ausschlag nicht evident ist. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cenobamat sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung erwogen werden. Ontozry sollte immer mit 12,5 mg einmal täglich begonnen und nicht schneller als einmal alle zwei Wochen titriert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.).

Leber- und Gallenerkrankungen
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cenobamat wurde über Leberschäden, einschließlich eines deutlichen Anstiegs der Lebertransaminasen und des Bilirubins, sowie über Leberversagen berichtet. Viele dieser Fälle traten im Zusammenhang mit einer Polytherapie mit weiteren Antiepileptika auf. In den meisten Fällen führte eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Cenobamat zu einer raschen Normalisierung der Serumtransaminasen (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit
Bei vier (0,9 %) mit Cenobamat behandelten Patienten und einem (0,5 %) Placebo-Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis. Bei zwei Patienten in der Cenobamat-Gruppe kam es zu einer Arzneimittelüberempfindlichkeit. Bei einem mit Cenobamat behandelten Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis und bei einem mit Cenobamat behandelten Patienten zu einem Ereignis mit einem Augenlidödem. Bei dem Placebo-Patienten kam es zu einem Überempfindlichkeitsereignis. Alle Ereignisse wurden als leicht oder mittelschwer eingestuft.

Ältere Personen

Sicherheitsdaten aus den gepoolten doppelblinden Datensätzen und allen Phase-2/3-Datensätzen gemeinsam mit PK-Daten aus einer Phase-1-Studie zeigten keine zusätzlichen Sicherheitsrisiken bei älteren Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren bei Studieneintritt. Eine zusätzliche Unterteilung nach Alter bei Patienten, die bei der Studienteilnahme ≥ 65 Jahre alt waren, ergab für diese 87 Patienten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich unerwünschten Ereignissen wie bei den 51 Patienten, die bei Studieneintritt ≥ 65 Jahre alt waren (siehe Abschnitt 4.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V. aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung entsprechen voraussichtlich den bekannten Nebenwirkungen von Ontozry – dazu gehören Somnolenz, Müdigkeit und Schwindelgefühl. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen die Wirkungen von Cenobamat. Eine allgemeine unterstützende Betreuung des Patienten ist angezeigt, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Status des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika,
ATC-Code: N03AX25.

Wirkmechanismus

Cenobamat ist ein kleines Molekül mit einem dualen Wirkmechanismus. Es ist ein positiver allosterischer Modulator von Subtypen des γ-Aminobuttersäure-($GABA_A$-)Ionenkanals, der nicht an die Benzodiazepin-Bindungsstelle bindet. Es konnte auch gezeigt werden, dass Cenobamat das wiederholte neuronale Feuern reduziert, indem es die Inaktivierung von Natriumkanälen verstärkt und die persistente Komponente des Natriumstroms hemmt. Der genaue Wirkmechanismus, mit dem Cenobamat seine therapeutische Wirkung bei Patienten mit fokalen Anfällen ausübt, ist unbekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie
In einer placebokontrollierten QT-Studie an gesunden Freiwilligen wurde eine dosisabhängige Verkürzung des QTcF-Intervalls mit Cenobamat beobachtet. Die mittlere ΔΔQTcF beträgt -10,8 [KI: -13,4, -8,2] ms bei 200 mg einmal täglich und -18,4 [KI: -21,5, -15,2] ms bei 500 mg einmal täglich (das 1,25-Fache der maximal empfohlenen Dosis). Reduktionen des QTc-Intervalls unter 340 ms wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Cenobamat als Begleittherapie bei fokalen Anfällen wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an erwachsenen Patienten mit fokaler Epilepsie untersucht, die trotz einer Antiepileptika-Behandlung in der Vorgeschichte nicht ausreichend kontrolliert wurden. Die Patienten wurden mit ein bis drei begleitenden Antiepileptika behandelt, die im Verlauf der doppelblinden Studienbehandlung stabil blieben. Die tägliche Dosis von Cenobamat reichte von 100 bis 400 mg/Tag.

Die Studie umfasste einen 8-wöchigen prospektiven Baselinezeitraum, in dem die Patienten mindestens 3 oder 4 partielle Anfälle pro 28 Tage haben mussten, wobei die anfallsfreie Zeit 3 bis 4 Wochen nicht überschreiten durfte, gefolgt von einem 18-wöchigen Behandlungszeitraum, einschließlich 12 Wochen mit fester Dosis. Die zum Zeitpunkt des Studieneintritts am häufigsten einge-

nommenen Antiepileptika waren Levetiracetam, Lamotrigin, Carbamazepin und Lacosamid. Alle Patienten, die in die Studie eintraten, hatten weiterhin Anfälle, obwohl die Mehrheit in der Vergangenheit bereits mit zwei oder mehr Antiepileptika behandelt worden war. Mehr als 80 % der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie gleichzeitig zwei oder mehr Antiepileptika ein. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Studie verglich die Dosen von Cenobamat 100 mg/Tag, 200 mg/Tag und 400 mg/Tag mit Placebo, zusätzlich zur Standardbehandlung. Die Patienten setzten die stabile Behandlung mit ein bis drei Hintergrund-Antiepileptika fort. Die Patienten, die zu 400 mg/Tag randomisiert worden waren, erhielten zunächst eine tägliche Dosis von 50 mg, die anschließend jede Woche um 50 mg/Tag erhöht wurde, bis 200 mg/Tag erreicht waren, und dann jede Woche um 100 mg/Tag.

Tabelle 3 zeigt den Anteil der Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline um 50 % oder mehr reduziert wurde.

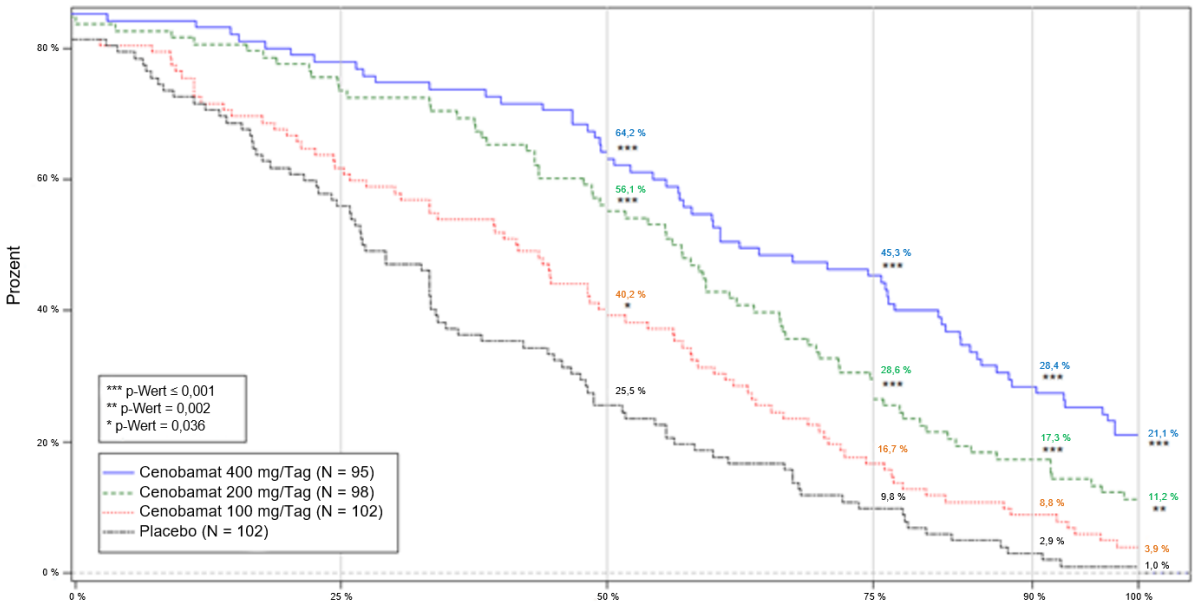
Tabelle 3: Anteil der Patienten, die in Studie C017 ein Ansprechen von 50 % oder mehr zeigten

Studie	Standardversorgung und Placebo	Standardversorgung und Cenobamat		
		100 mg/Tag	200 mg/Tag	400 mg/Tag
Studie C017				
	n = 102	n = 102	n = 98	n = 95
50 % Ansprechrate[1]	26 (25,5 %)	41 (40,2 %)	55 (56,1 %)	61 (64,2 %)
Unterschied Cenobamat – Placebo		14,7 % (p = 0,036)	30,6 % (p < 0,001)	38,7 % (p < 0,001)

[1]Über 12 Wochen doppelblinde Behandlung mit fester Dosierung

Abbildung 1 zeigt den Prozentsatz der Patienten nach Kategorie des Ansprechens der Anfälle während der Erhaltungsphase mit zunehmend strengeren Kriterien für das Ansprechen.

Abbildung 1: Kumulative Verteilung der prozentualen Reduktion der Anfälle gegenüber Baseline nach Behandlungsgruppe in der 12-wöchigen Phase mit fester Dosis in der Studie



P-Wert bei>= 50 %, >= 75 %, >= 90 % und >= 100 %für den paarweisen Vergleich jeder Cenobamatdosis mit Placebo aus einem Fischer-Exakt-Test.

Anfallsfreiheit (100 %ige Reduktion der Anfälle) erreichten in der Studie 4 von 102 (3,9 %) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 100 mg/Tag, 11 von 98 (11,2 %) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 200 mg/Tag, 20 von 95 (21,1 %) Patienten in der Gruppe mit Cenobamat 400 mg/Tag und 1 von 102 (1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe während der 12-wöchigen Phase mit fester Dosis. Ähnliches Ansprechen wurde bei Subpopulationen beobachtet, die größer oder kleiner als die mediane Anfallshäufigkeit und größer oder kleiner als die mediane Krankheitsdauer waren.

Offene Langzeitstudie

Die Mehrheit der Patienten entschied sich für die Teilnahme an der offenen Verlängerung von Studie 1 (98,9 %). 80 % der Patienten blieben mindestens 12 Monate und 58 % mindestens 60 Monate in der Studie. Es wurden zusätzliche Daten zur Anfallshäufigkeit gesammelt, die mit den Ergebnissen aus dem doppelblinden Teil der Studie übereinstimmten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Ontozry eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Epilepsie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cenobamat wird nach oraler Anwendung gut resorbiert (mindestens 88 % bezogen auf den Nachweis im Urin), wobei die mediane T_{max} zwischen 1 und 4 Stunden nach Einnahme einer oder mehrerer Dosen unter Nüchternbedingungen im Bereich von 10 bis 400 mg liegt.
Die gleichzeitige Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (800 - 1 000 kcal mit 50 % Fett) zeigte keine signifikante Wirkung auf die Rate und das Ausmaß der Resorption von Cenobamat.
Die Plasmaexposition von mit Wasser vermischten zerkleinerten Cenobamat-Tabletten, die entweder oral oder über eine nasogastrale Sonde verabreicht wurden, war mit der von ganzen Tabletten vergleichbar (Konfidenzintervalle für AUC und C_{max} innerhalb von 80 – 125 %). Die mediane T_{max} für zerkleinerte Tabletten beträgt 0,5 Stunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Cenobamat nach oraler Anwendung beträgt etwa 40 - 50 l. Die Plasmaproteinbindung von Cenobamat beträgt 60 % und ist unabhängig von der Konzentration *in vitro*. Cenobamat bindet primär an humanes Albumin-Protein.

Biotransformation

Cenobamat wird weitgehend metabolisiert. Der primäre Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung über UGT2B7 und in geringerem Maße über UGT2B4. Zu den kleineren Stoffwechselwegen für Cenobamat gehört die Oxidation über CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 und in geringerem Maße über CYP2C19 und CYP3A4/5.

Elimination

Cenobamat und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Die Exkretion via Fäzes machte nur 5,2 % der Dosis aus. Mehr als 50 % der Dosis wurde innerhalb von 72 Stunden ausgeschieden. Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Cenobamat im Plasma betrug 50 bis 60 Stunden innerhalb des therapeutischen Bereichs von 100 mg/Tag bis 400 mg/Tag. Ein Steady State wird nach 14 Tagen erreicht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{max} von Cenobamat stieg proportional mit steigenden Dosen nach einmaliger oraler Gabe von 5 bis 750 mg und mehrmaliger oraler Gabe von 50 bis 500 mg/Tag. Steady-State-Expositionen (C_{max} und AUC) nahmen mit steigenden Dosen im therapeutischen Bereich (100 bis 400 mg) proportional zu, aber Dosen unter 100 mg/Tag werden möglicherweise schneller abgebaut.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Die Plasma-AUC von Cenobamat war bei Patienten mit leichter (CL_{cr} 60 bis < 90 ml/min) und mittelschwerer (CL_{cr} 30 bis < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung nach einer einmaligen oralen Cenobamat-Dosis von 200 mg im Vergleich zu gesunden Kontrollen 1,4- bis 1,5-fach höher. Bei Patienten mit schwerer (CL_{cr} < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung veränderte sich die Plasma-AUC für Cenobamat nach einmaliger oraler Dosis von 100 mg Cenobamat im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht signifikant (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Cenobamat wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Die Plasma-AUC von Cenobamat war bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer einmaligen oralen Cenobamat-Dosis von 200 mg im Vergleich zu passenden gesunden Kontrollen 1,9- und 2,3-fach höher (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Cenobamat wurde nicht untersucht.

Geschlecht
Es wurde kein Unterschied in der Pharmakokinetik von Cenobamat zwischen männlichen und weiblichen Patienten beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit
In einer Analyse zur Populations-PK von gepoolten Daten aus klinischen Studien von Patienten, die als asiatisch, schwarz, kaukasisch, hispanisch oder andere kategorisiert wurden, wurde kein klinisch signifikanter Effekt der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Cenobamat festgestellt.

Körpergewicht
Bei einen Körpergewichtsbereich zwischen 54 kg und 112 kg wurde eine Abnahme der Exposition um 45 % geschätzt. Diese Variabilität wird bei der Festlegung einer Dosis von Cenobamat nicht als klinisch relevant angesehen. Bei Patienten, bei denen Gewichtsveränderungen von ≥ 30 % ihres ursprünglichen Körpergewichts oder mehr auftreten, müssen jedoch möglicherweise Anpassungen der Cenobamat-Dosis in Betracht gezogen werden.

Ältere Personen (65 Jahre und älter)
Basierend auf den Daten von Patienten im Alter von 18 bis 77 Jahren wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Cenobamat in Bezug auf das Alter beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ontozry bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die maximale systemische Exposition, die in der Kanzerogenitätsstudie bei Ratten erreicht wurde, war jedoch geringer als die beim Menschen bei der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) von 400 mg/Tag.

Toxizität bei wiederholter Gabe
Die Höchstdosen in Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden durch die überhöhten ZNS-Wirkungen von Cenobamat (einschließlich Hypoaktivität, unkoordinierter Gang, Unterkühlung und Tremor) begrenzt. Systemische Expositionen bei NOAEL (Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) waren ähnlich oder lagen unter den Expositionen, die beim Menschen bei der MRHD erreicht wurden.

Toxizität für Reproduktion und Entwicklung

Studien zur Reproduktionstoxizität mit einmal täglicher oraler Verabreichung zeigten nachteilige Auswirkungen auf die embryo-fötale und postnatale Entwicklung. In einer speziellen Studie an Ratten wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Die systemischen Expositionen bei den jeweiligen NOAEL für die Studien zur Fertilität, zur embryo-fötalen Entwicklung sowie zur prä- und postnatalen Entwicklung lagen bei der MRHD jedoch unter der Exposition des Menschen.

Cenobamat zeigte bei zweimal täglicher oraler Verabreichung an weibliche Ratten und einmal täglich an weibliche Kaninchen während der Organogenese keine teratogenen Wirkungen. Die Verabreichung von Cenobamat an trächtige Kaninchen führte jedoch zu einer erhöhten embryo-fötalen Sterblichkeit, und zwar in einer Dosis, die mit maternaler Toxizität in Verbindung gebracht wird. Die systemische Exposition bei den jeweiligen NOEL (Dosis, bei der keine signifikanten Wirkungen beobachtet wurden) lag unter der menschlichen Exposition bei der MRHD.

Bei der oralen Verabreichung von Cenobamat an weibliche Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurden bei den Nachkommen bei allen Dosen neurologische Verhaltensstörungen (erhöhte akustische Schreckreaktion), eine verminderte Gewichtszunahme vor der Entwöhnung und nachteilige Reaktionen auf die weibliche Fortpflanzungsfunktion (verminderte Anzahl von Gelbkörpern, Implantationen und lebenden Föten) beobachtet.

Der Plazenta- und Milchdrüsentransfer von Cenobamat wurde durch das Vorhandensein von Cenobamat sowohl im Fruchtwasser als auch im fötalen Blut von trächtigen Ratten und in der Milchdrüsenmilch von säugenden Ratten bestätigt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt hat gezeigt, dass Cenobamat in aquatischen Systemen sehr persistent (vP) ist (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablette und Kern der Filmtablette:

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Filmüberzug

25 mg und 100 mg Filmtabletten
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Macrogol 4000
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

50 mg Filmtabletten
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Macrogol 4000
Poly(vinylalkohol) (E1203)

Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

150 mg und 200 mg Filmtabletten
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Macrogol 4000
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Ontozry-Packung zur Behandlungseinleitung 12,5 mg Tabletten und 25 mg Filmtabletten
Packung mit 14 Tabletten zu 12,5 mg und 14 Filmtabletten zu 25 mg

Ontozry 50 mg Filmtabletten
50 mg – Packungen mit 14, 28 oder 84

Ontozry 100 mg Filmtabletten
100 mg – Packungen mit 14, 28 oder 84

Ontozry 150 mg Filmtabletten
150 mg – Packungen mit 14, 28 oder 84

Ontozry 200 mg Filmtabletten
200 mg – Packungen mit 14, 28 oder 84

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Cenobamat ist in aquatischen Systemen sehr persistent (vP).
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die zerkleinerte Tablette kann auch über eine nasogastrale Ernährungssonde (NG) verabreicht werden; in diesem Fall kann die Tablette zu einem Pulver zerkleinert und mit Wasser (25 ml) gemischt werden.
Ausführliche Informationen zur Verabreichung über eine nasogastrale Sonde finden Sie in Abschnitt 4.2.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Angelini Pharma S.p.A
Viale Amelia 70, 00181
Rom – Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26/03/2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.euverfügbar.