

DOSERING OG TITRERING AV ONTOZRY

ONTOZRY er indisert for **adjuvant behandling** av **fokale epilepsianfall** med eller uten sekundær generalisering hos voksne pasienter med epilepsi som **ikke har blitt tilstrekkelig kontrollert til tross for** en historikk med behandling med **minst 2 antiepileptiske legemidler**.¹

1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.1.

 **Angelini**
Pharma

nordic.medinfo@angelinipharma.com

 **ONTOZRY**[®]
senobamat

ONTOZRY har en dobbel virkningsmekanisme som påvirker både eksitoriske og inhibitoriske neurotransmittere.^{2,3}

ONTOZRY har vist seg å redusere gjentakende nevronal avfiring ved å forsterke inaktivering av natriumkanaler og hemme den persistente natriumstrømmen.^{2,3}

ONTOZRY er også en positiv allosterisk modulator av undertyper av γ -aminosmørsyre (GABAA)-ionekanalene som ikke binder seg til benzodiazepinbindesteden.^{2,3}

Den eksakte virkningsmekanismen ved fokale anfall er ukjent²



1. Legemiddelverket, <https://www.legemiddelsok.no/>

2. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 5.1 3. Guignet M, Campbell A and S H White. Cenobamate (XCOPRI): Can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? 2020;61(11):2329–2339.

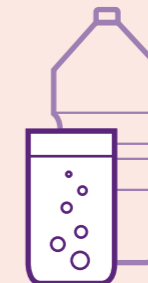
En gang daglig når som helst¹

Startdose



Skal **titreres gradvis** til en vedlikeholdsdose på 200 mg

Peroral administrasjon



Skal tas med et **glass vann**, med eller uten mat, fortrinnsvis på **samme tidspunkt** hver dag

Glemte doser

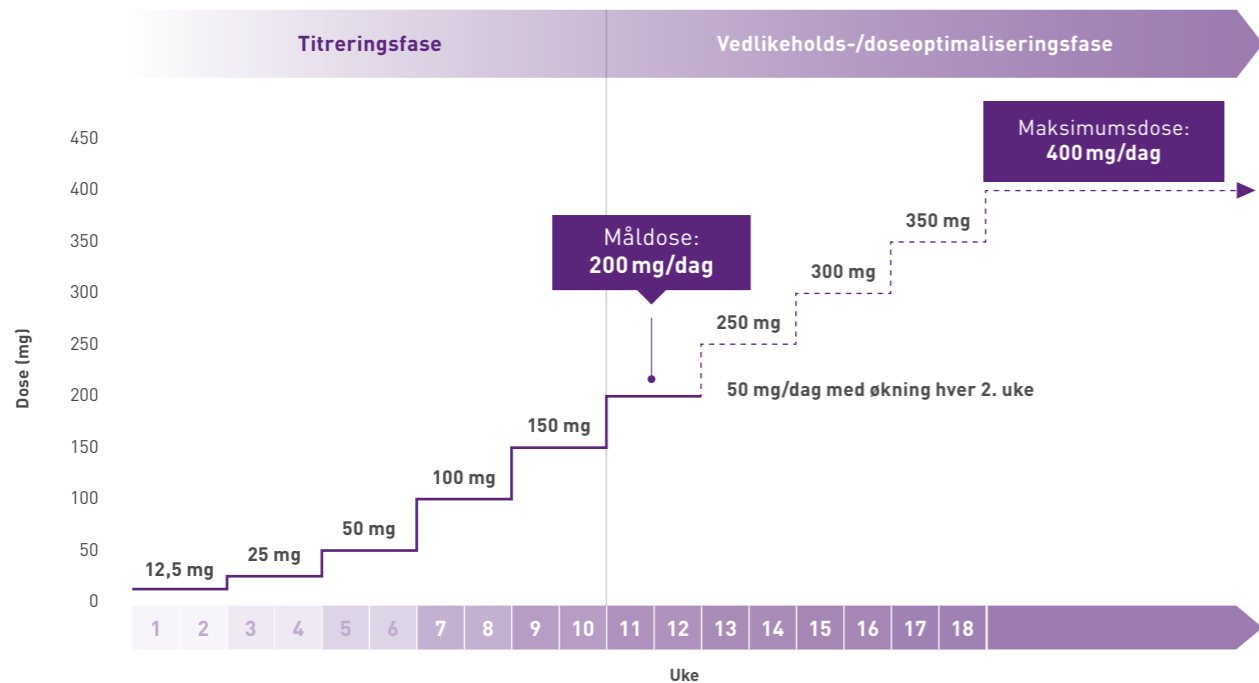


Hvis pasienten glemmer en dose, anbefales det at de tar en enkelt dose så snart de husker det, med mindre det er **mindre enn 12 timer før deres neste planlagte dose**

1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.2.

Titreringsplan¹

Anbefalt startdose av ONTOZRY er **12,5 mg/dag**, titrert annenhver uke til den anbefalte måldosen på **200 mg/dag**. Basert på klinisk respons kan dosen økes til maksimalt **400 mg** daglig.



Grafisk gjengivelse av titreringsplanen som er beskrevet i preparatomtalen.

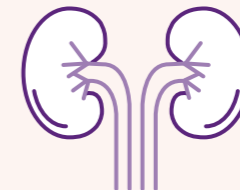
1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.2.

Spesielle populasjoner¹



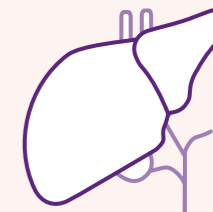
Eldre (≥ 65 år)

- Generelt bør forsiktighet utvises ved valg av dose til en eldre pasient, vanligvis med start i nedre doseringsområde. Dette skyldes den større hyppigheten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon og av samtidig sykdom, samt mulige interaksjoner hos polymedisinerte pasienter



Nedsatt nyrefunksjon

- ONTOZRY skal brukes med forsiktighet, og reduksjon av måldosen kan vurderes hos pasienter med lett til moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 30 til <90 ml/min eller <30 ml/min)
- Den **maksimale anbefalte dosen** for pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er **300 mg/dag**
- ONTOZRY skal ikke brukes hos pasienter med terminal nyresykdom eller pasienter som gjennomgår hemodialyse



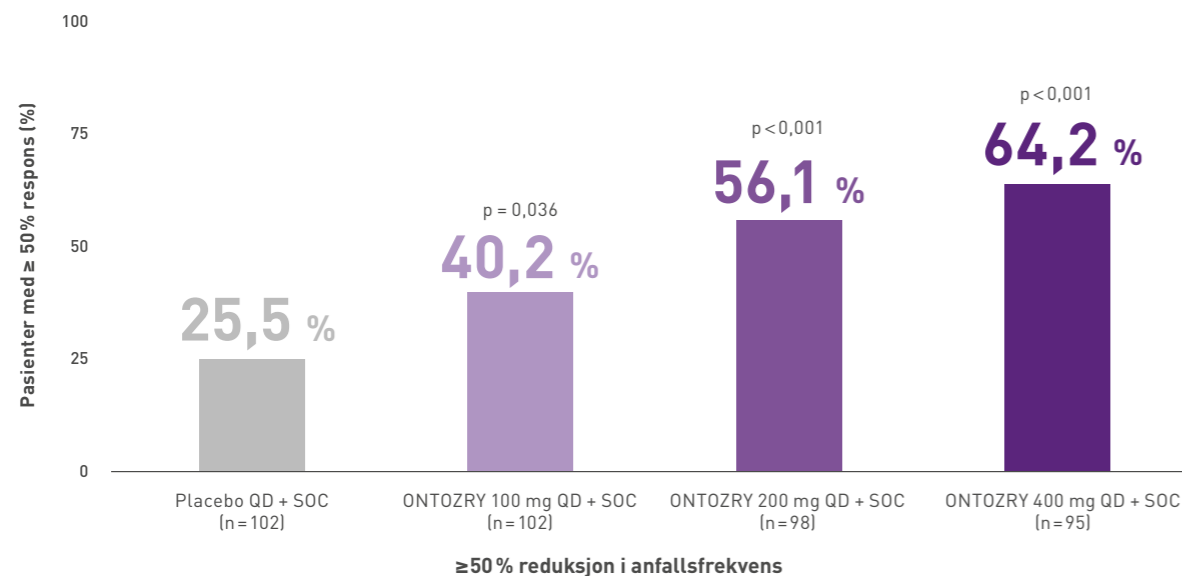
Nedsatt leverfunksjon

- Eksponeringen for ONTOZRY var forhøyet hos pasienter med kronisk leversykdom
- Endring i startdosen er ikke nødvendig; men reduksjon i måldoser på opptil 50 % må kanskje vurderes
- Den **maksimale anbefalte dosen** hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er **200 mg/dag**
- ONTOZRY bør ikke brukes til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.2.

Signifikant redusert anfallsfrekvens^{*,‡,1,2}

Andel pasienter med $\geq 50\%$ responsrate under den 12-ukers vedlikeholdsperioden i C017-studien[§]



Tilpasset etter Krauss GL et al., Lancet Neurol. 2020 og preparatomtale for Ontozry 06/2023.

* vs. placebo + standardbehandling. ‡ dvs. andel av pasientene som oppnådde $\geq 50\%$ reduksjon i anfallsfrekvens i forhold til basislinjen.

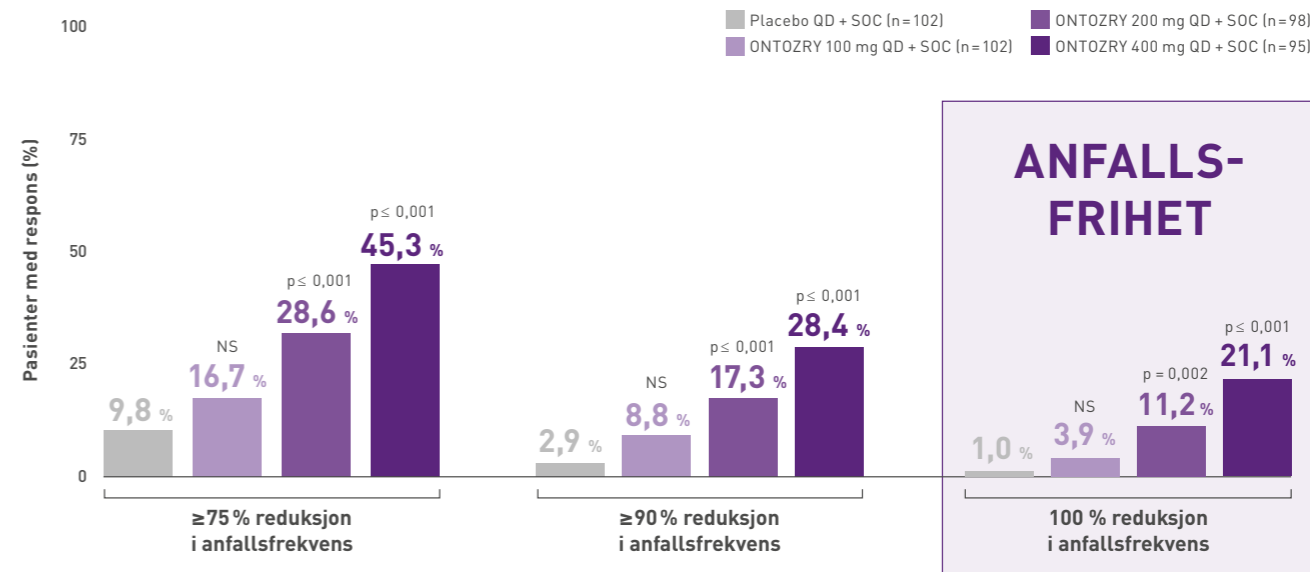
§ Endret intention-to-treat vedlikeholdsfase-populasjon.

NS: ikke signifikant; QD: en gang daglig; SOC: standardbehandling med opptil 3 samtidige anfallsforebyggende legemidler.

1. Gregory L Krauss, Pavel Klein, Christian Brandt et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate [YKP3089] in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020;19(1):38-48. 2. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 5.1.

Ontozry reduserer anfallsfrekvensen^{*,1,2}

$\geq 75\%$, $\geq 90\%$ og 100% anfallsreduksjon i forhold til basislinjen under den 12-ukers vedlikeholdsperioden i C017-studien^{**}




Tilpasset etter Krauss GL et al., Lancet Neurol. 2020 og preparatomtale for Ontozry 06/2023.

* vs. placebo + standardbehandling. ** Sekundært effektmål, endret intention-to-treat vedlikeholdsfase-populasjon.

1. Gregory L Krauss, Pavel Klein, Christian Brandt et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate [YKP3089] in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020;19(1):38-48. 2. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 5.1.

Legemiddelinteraksjoner med andre anfallsforebyggende legemidler¹

Ved bruk samtidig med ONTOZRY var det ikke nødvendig med dosejustering for:

<p>Ingen dosejustering nødvendig</p> 	Karbamazepin	Okскарbazepin
	Lakosamid	Valproinsyre
	Levetiracetam	

Anbefalte dosejusteringer avhengig av individuell pasientrespons

Samtidige anfallsforebyggende legemidler	ONTOZRY
Lamotrigin	Avhengig av individuell respons kan det være nødvendig å øke doseringen av ONTOZRY
Klobazam Kan kreve dosereduksjon	Ingen dosejustering er nødvendig
Fenobarbital Kan kreve dosereduksjon basert på individuell respons; fenobarbitalkonsentrasjonen bør overvåkes under titrering av ONTOZRY	Ingen dosejustering er nødvendig
Fenytoin Kan kreve dosereduksjon basert på individuell respons; fenytoinkonsentrasjonen bør overvåkes under titrering av ONTOZRY	Ingen dosejustering er nødvendig

1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.5.

Les pkt. 4.5 i preparatomtalen før igangsetting av behandling for å få oversikt over alle interaksjonsdata for Ontozry.

Bivirkninger rapportert i kliniske studier angitt etter organklassifisering og frekvens¹

Liste over bivirkninger i tabellform

ORGANKLASSESYSTEM	Frekvens	Bivirkninger fra kliniske studier
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens*, unormal koordinasjon og gange*, hodepine
	Vanlige	Dysartri, nystagmus, afasi, hukommelsessvekkelse
Øyesykdommer	Vanlige	Diplopi, uklart syn
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast, munntørret
	Vanlige	Forvirringstilstand, irritabilitet
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Selv mordstanker
Undersøkelser	Vanlige	Økt leverenzym*
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett*
	Sjeldne	Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet*

Bivirkningene var doseavhengige.¹

* Grupperte uttrykk: **Somnolens**: Somnolens, tretthet, sedom og hypersomni; **Unormal koordinasjon og gange**: Svimmelhet, vertigo, balanseforstyrrelse, ataksi, forstyrrelse i gange og unormal koordinering; **Overfølsomhet**: Overfølsomhet, overfølsomhet overfor legemidler, øyelokkadem; **Utslett**: Utslett, erytematøst utslett, generalisert utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, morbilliformt utslett, papuløst utslett, kløende utslett; **Økt hepatisk enzym**: Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt hepatisk enzym, unormal leverfunksjon, økt transaminaser.

1. Preparatomtale for Ontozry 11/2023, pkt. 4.8.

Hvordan ONTOZRY leveres¹

Start- og titreringspakning(er) for praktisk og enkel dosetitrering hver 2. uke

Startpakning (28 dager)

- 14 x tabletter med senobamat 12,5 mg
- 14 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 25 mg

Titreringspakninger (brukes inntil optimal dose er nådd)

- 14 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 50 mg
- 14 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 100 mg
- 14 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 150 mg
- 14 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 200 mg

Vedlikeholdspakker

- Den anbefalte måldosen for ONTOZRY er 200 mg daglig
- Basert på klinisk respons kan ONTOZRY økes til en maksimal dose på 400 mg daglig

Tilgjengelige pakninger

- 28 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 50 mg
- 28 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 100 mg
- 28 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 150 mg
- 28 x filmdrasjerte tabletter med senobamat 200 mg



Tablettene er vist i naturlig størrelse.

▼ Ontozry (senobamat)

Antiepileptikum. ATC-nr.: N03AX25. Reseptgruppe C. Reseptpliktig legemiddel.

TABLETTER/TABLETTER, filmdrasjerte i kombinasjonspakning 12,5 mg og 25 mg, filmdrasjerte 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg.

Indikasjoner: Adjuvant behandling av fokale epilepsianfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne med epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert til tross for en historikk med behandling med minst 2 antiepileptika. **Dosering: Voksne:** Anbefalt startdose er 12,5 mg daglig, titrert gradvis til anbefalt måldose på 200 mg daglig. Basert på klinisk respons kan dosen økes til maks. 400 mg daglig. **Seponering:** Bør utføres gradvis for å minimere muligheten for tilbakevendende anfall (dvs. over minst 2 uker), med mindre sikkerhetsproblemer krever umiddelbar behandlingsstopp. **Glemt dose:** Tas så snart pasienten husker det, med mindre det er <12 timer til neste planlagte dose. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Eksponering for senobamat er økt ved kronisk leversykdom. Endring i startdose er ikke nødvendig, men reduksjon i måldoser på opptil 50% må vurderes. Maks. anbefalt dose ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon er 200 mg/dag. Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Skal brukes med forsiktighet, og reduksjon av måldosen kan vurderes ved lett til moderat (Cl_{CR} 30- <90 ml/minutt) eller alvorlig (Cl_{CR} <30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Maks. anbefalt dose ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 300 mg/dag. Skal ikke brukes ved terminal nyresykdom eller hos pasienter som gjennomgår hemodialyse. **Eldre >65 år:** Forsiktighet bør utvises ved valg av dose, vanligvis med start i nedre doseringsområde pga. økt hyppighet av nedsatt lever eller nyrefunksjon og av samtidig sykdom, samt mulige interaksjoner ved polyfarmasi. **Administrering:** Skal svelges med et glass vann. Kan tas med eller uten mat. Kan ikke deles nøyaktig da det ikke er delestrek. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Familært kort QT-tid-syndrom. **Forsiktighetsregler:** **Selvordstanker:** Selvordstanker og -atferd har vært rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler, inkludert senobamat. Pasienten skal overvåkes for tegn på selvordstanker og -atferd, og egnet behandling bør vurderes. Pasienten (og omsorgspersoner) skal rådes til å søke medisinsk hjelp ved tegn på selvordstanker/-atferd. **Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS):** DRESS, som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert når senobamatbehandling startes ved høyere doser og titreres raskt (lukentlig eller raskere titrering). DRESS er ikke sett når senobamat ble startet med 12,5 mg/dag og titrert annenhver uke. Ved forskrivning skal pasienten informeres om tegn/symptomer på DRESS, og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Symptomer på DRESS inkluderer vanligvis, men ikke utelukkende, feber, utslett tilknyttet andre organsystemer, lymfadenopati, unormale leverfunksjonstester og eosinofili. Tidlige manifestasjoner av overfølsomhet, slik som feber eller lymfadenopati, kan være tilstede selv om det ikke er tydelige tegn på utslett. Ved tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene skal behandlingen stoppes umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov). **QT forkorting:** En doseavhengig forkorting av QT intervallet er sett. Forsiktighet utvises ved forskrivning av senobamat i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å forkorte QT. Skal ikke brukes ved familært kort QT-tid-syndrom (SQTS). **Hjelpetoffer:** Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Kan gi somnolens, svimmelhet, fatigue, nedsatt syn og andre CNS-relaterte symptomer som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienten anbefales å ikke kjøre bil, bruke komplekse maskiner eller delta i andre potensielt farlige aktiviteter inntil det er kjent om senobamat påvirker evnen til å utføre disse oppgavene. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse på felleskatalogen.no. **Farmakodynamiske interaksjoner:** **CNS-depressiver:** Samtidig bruk med andre CNS depressiver, deriblant alkohol, barbiturater og benzodiazepiner, kan øke risikoen for neurologiske bivirkninger. **Interaksjoner med andre antiepileptika:** **Fenytoin:** Fenytoinkonsentrasjonen bør overvåkes under titrering av senobamat, og basert på individuell respons må fenytoindosen kanskje reduseres. **Fenobarbital:** Fenobarbitalkonsentrasjon bør overvåkes under titrering av senobamat, og basert på individuell respons må fenobarbitaldosen kanskje reduseres. **Klobazam:** Pga. en mulig økt eksponering for den aktive metabolitten av klobazam (N desmetylklobazam) som er forbundet med CYP3A4-induksjon og CYP2C19-hemming, må klobazamdosens kanskje reduseres. **Lamotrigin:** Avhengig av individuell respons må senobamatdosen kanskje økes. **Karbamazepin, valproat, lakosamid, levetiracetam og okskarbazepin:** Ingen dosejustering nødvendig. **Andre legemidler:** **Orale prevensjonsmidler:** En doseavhengig CYP3A4-induksjon er sett. Fertile kvinner som bruker orale prevensjonsmidler bør bruke ekstra eller alternative ikke hormonelle prevensjonsmidler. **CYP3A4 og CYP2B6-substrater:** Doseøkning av CYP3A4- og CYP2B6-substrater kan være nødvendig ved samtidig bruk. **CYP2C19-substrater:** Dosereduksjon av CYP2C19-substrater kan være nødvendig ved samtidig bruk. **OAT3-substrater:** Samtidig bruk kan gi økt eksponering for OAT3-substrater. **Graviditet og amming:** **Graviditet:** Skal ikke brukes under graviditet hvis ikke kvinnens kliniske tilstand gjør at behandling er påkrevd. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i inntil 4 uker etter avsluttet behandling. **Amming:** Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Som en forholdsregel bør amming opphøre ved behandling. **Bivirkninger:** **Svært vanlige (>1/10):** Neurologiske: Hodepine, somnolens, unormal koordinasjon og gange. **Vanlige (>1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Diaré, forstoppelse, kvalme, munntørhet, oppkast. Hud: Utslett. Neurologiske: Afasi, dysartri, nystagmus, svekket hukommelse. Psykiske: Forvirring, irritabilitet. Undersøkelser: Økte leverenzymen. **Øye:** Diplopi, tåkesyn. **Mindre vanlige (>1/1000 til <1/100):** Hypersensitivitet, selvordstanker. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Forventes å være iht. kjente bivirkninger og inkluderer søvnighet, tretthet og svimmelhet. **Behandling:** Generell støttende behandling, inkl. overvåkning av vitale tegn og observasjon av klinisk status. **Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 11/2023. Pakninger og priser (pr. 29.01.2024): 12,5 mg og 25 mg:** 14 stk. à 12,5 mg + 14 stk. à 25 mg (blister, kombinasjonspakn.) kr. 1559,10. **50 mg:** 14 stk. (blister) kr. 834,90. 28 stk. (blister) kr. 885,90. **100 mg:** 14 stk. (blister) kr. 852,00. 28 stk. (blister) kr. 1310,70. **150 mg:** 14 stk. (blister) kr. 869,00. 28 stk. (blister) kr. 1735,60. **200 mg:** 14 stk. (blister) kr. 885,90. 28 stk. (blister) kr. 1735,60. **Byttbar:** Nei. **Refusjon:** Ja. **Blå resept:** Ja. **Refusjonsberettiget bruk:** Adjuvant behandling av fokale epilepsianfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne med epilepsi som ikke er tilstrekkelig kontrollert til tross for en historikk med behandling med minst 2 antiepileptika. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Angelini Pharma S.p.A. Viale Amelia 70, 00181, Roma, Italia. **Kontakt (repr.):** Angelini Pharma Nordics, nordics.angelinipharma.com.

Les felleskatalogtekst eller preparatomtalen (SPC) for mer informasjon, se www.felleskatalogen.no

Sist endret: 29.01.2024

Beskyttelse mot ukontrollerte fokale anfall¹⁻¹⁰

- ONTOZRY har en dobbel, komplementær virkningsmekanisme, og har dermed potensial til både å forebygge anfallsstart og begrense spredningen¹⁻⁷
- ONTOZRY + SOC* reduserte anfallsfrekvensen signifikant^{‡,8-10}
- 21 % av pasientene ble anfallsfri med ONTOZRY 400 mg + SOC^{*,8,9}
- ONTOZRY var generelt veltolerert, og de fleste bivirkninger var doseavhengige⁸
- Oral dosering en gang daglig, med 50–60 timers terminal halveringstid^{#,9}

* SOC var behandling med opptil tre samtidige anfallsforebyggende legemidler. ‡ vs. placebo + standardbehandling.

Innenfor det terapeutiske området på 100 mg/dag til 400 mg/dag.

SOC: standardbehandling.

1. Guignet M, Campbell A and S H White. Cenobamate (XCOPRI): Can preclinical and clinical evidence provide insight into its mechanism of action? 2020;61(11):2329–2339. 2. Sharma R, Nakamura M, Neupane C et al. Positive allosteric modulation of GABAA receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. Eur J Pharmacol. 2020;879:173117. 3. Nakamura M, Cho J-H, Shin H et al. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. Eur J Pharmacol. 2019;855:175–182. 4. Anderson L, Thompson CH, Hawkins NA et al. Antiepileptic Activity of Preferential Inhibitors of Persistent Sodium Current. Epilepsia. 2014;55(8):1274–1283. 5. Stafstrom CE. Persistent sodium current and its role in epilepsy. Epilepsy Curr. 2007;7(1):15–22. 6. Vreugdenhil M, Hoogland G, van Veelen CWM et al. Persistent sodium current in subicular neurons isolated from patients with temporal lobe epilepsy. Eur J Neurosci. 2004;19(10):2769–2778. 7. White HS, Brown SD, Woodhead JH et al. Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. Epilepsy Res. 1997;28(3):167–179. 8. Krauss GL, Klein P and C Brandt. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurology 2020;19(1):38–48. 9. Ontozry SmPC 11/2023, 4.1, 4.8, 5.1, 5.2. 10. Strzelczyk A, Mann C, Willems LM et al. Cenobamate for the treatment of focal epilepsies. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(18):2215–2223.



Til deg som behandler
epilepsipasienter:
hcp.harmoniamentis.no

