

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZTALMY 50 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорална суспензия съдържа 50 mg ганаксолон (ganaxolone).

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml перорална суспензия съдържа:

- 0,92 mg натриев бензоат
- 0,00068 mg бензоена киселина
- 0,00023 mg бензилов алкохол
- 1,02 mg метилпарахидроксибензоат
- 0,2 mg пропилпарахидроксибензоат

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZTALMY е показан за допълнително лечение на епилептични пристъпи, свързани с дефицит на гена, кодиращ циклин-зависима киназа подобен белтък 5 (CDKL5) (CDD), при пациенти на възраст от 2 до 17 години. Приемът на ZTALMY може да бъде продължен при пациенти на възраст 18 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекари с опит в лечението на епилепсия.

Дозировка

Деца и юноши

ZTALMY трябва да се титрира постепенно, за да се постигне индивидуален клиничен отговор и поносимост. При пациент, който не понася добре показанията в таблиците по-долу стъпки на дозиране, може да бъде поддържана по-ниска доза за допълнителен период преди да се премине към следващата доза. Ако пациентите не понасят добре следващата доза, те могат да се върнат към предишната по-ниска доза.

Препоръчва се общата дневна доза да се приема на 3 равни части в рамките на деня. Ако пациентът не понася добре това разпределение, дозата може да се адаптира за овладяване на симптомите (напр. сънливост), при условие че се прилага общата дневна доза.

Пациенти с тегло ≤ 28 kg

Препоръчителната максимална дневна доза е 63 mg/kg/ден, разделена на три равни части през 8 часа. Обикновено е необходима минимална доза от 33 mg/kg/ден.

Препоръчителната схема за титриране при пациенти с максимално тегло 28 kg е показана по-долу:

Седмица	Доза (прием 3 пъти	ml/kg на единична доза	Обща дневна доза
Седмица 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Седмица 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Седмица 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Седмица 4 — продължаване на приема	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Пациенти с тегло > 28 kg

Препоръчителната максимална дневна доза е 1 800 mg дневно, разделена в три равни части през 8 часа. Обикновено е необходима минимална доза от 900 mg/ден.

Препоръчителната схема за титриране за пациенти с тегло над 28 kg е показана по-долу:

Седмица	Доза (прием 3 пъти дневно)	ml на единична доза	Обща дневна доза
Седмица 1	150 mg	3	450 mg
Седмица 2	300 mg	6	900 mg
Седмица 3	450 mg	9	1350 mg
Седмица 4 — продължаване на приема	600 mg	12	1800 mg

Възрастни

Ефикасността и безопасността на започването на лечение със ZTALMY при пациенти на възраст над 17 години все още не са установени. При юноши, при които е доказана ясна полза от лечението, то може да продължи и в зряла възраст. Започването на лечение при възрастни обаче не се препоръчва, тъй като при тази популация ефикасността и безопасността все още не са установени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Прекратяване на лечението

Ако се налага лечението със ZTALMY да се прекрати, дозата трябва да се намали постепенно. При пациенти с тегло 28 kg или по-малко намаляването на общата дневна доза трябва да бъде с 15 mg/kg на всеки четири дни. При пациенти с тегло над 28 kg намаляването на общата дневна доза трябва да бъде с 450 mg на всеки четири дни. При спешен случай ZTALMY може се спре незабавно и без низходящо титриране на дозата, но низходящото титриране се препоръчва, за да се сведе до минимум рискът от повишена честота на пристъпите и епилептичен статус.

Пропуснати дози

Пропуснатата доза може да се приеме до 4 часа преди следващата планирана доза. Когато следващата доза трябва да се приложи в рамките на по-малко от 4 часа, се препоръчва дозата да се прескочи и да се продължи със следващата планирана доза.

Специални популации

Старческа възраст

Няма информация за употребата на ZTALMY при пациенти със CDD, които са на възраст 65 и повече години. Дозите при пациенти в старческа възраст трябва да се определят внимателно въз основа на клиничния статус и съпътстващите лекарствени продукти. При започване на лечение при пациенти в старческа възраст се препоръчва внимателно клинично наблюдение.

Бъбречно увреждане

ZTALMY може да се прилага при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане без корекция на дозата. Няма опит при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест. Не е известно дали ZTALMY се диализира (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена степен (клас В по Child-Pugh) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) началната таргетна доза трябва да бъде една трета от препоръчителната таргетна доза. Титрирането на дозата трябва да се извършва, както е описано в таблиците по-долу.

Дозата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане с тегло 28 kg или по-малко е показана по-долу:

Седмица	Доза (прием 3 пъти дневно)	ml/kg на единична доза	Обща дневна доза
Седмица 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Седмица 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Седмица 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Седмица 4 — продължаване на приема	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Дозата при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане с тегло над 28 kg е показана по-долу:

Седмица	Доза (прием 3 пъти дневно)	ml на единична доза	Обща дневна доза
Седмица 1	50 mg	1	150 mg
Седмица 2	100 mg	2	300 mg
Седмица 3	150 mg	3	450 mg
Седмица 4 — продължаване на приема	200 mg	4	600 mg

Въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимостта може да се обмислят по-високи или по-ниски дози при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на ZTALMY при кърмачета на възраст под 6 месеца. Безопасността и ефикасността на ZTALMY при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за перорално приложение. Липсват данни за възможността за приложение чрез ентерална сонда.

ZTALMY трябва да се приема по време на или малко след хранене, като всяка доза трябва да се прилага със сходни видове храна, ако това е възможно (вж. точка 5.2). Не смесвайте с храни или напитки преди приложение.

ZTALMY трябва да се прилага само със спринцовки за перорални форми за многократна употреба, предоставени във всяка опаковка за по-точно дозиране.

Всяка спринцовка за перорални форми за многократна употреба с обем 12 ml е градуирана на стъпки по 0,25 ml (всяка стъпка от 0,25 ml съответства на 12,5 mg ганаксолон), а всяка спринцовка за перорални форми за многократна употреба с обем 3 ml е градуирана на стъпки по 0,1 ml (всяка стъпка от 0,1 ml съответства на 5 mg ганаксолон). Изчислената доза трябва да се закръгли до най-близкото деление. Ако изчислената доза е 3 ml (150 mg) или по-малко, трябва да се използва по-малката спринцовка за перорално приложение 3 ml. Ако изчислената доза е над 3 ml (150 mg), трябва да се използва по-голямата спринцовка за перорално приложение 12 ml.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сънливост и седация

ZTALMY причинява сънливост и седация (вж. точки 4.5 и 4.8).

Други депресанти на централната нервна система (ЦНС), включително съпътстващо прилагани противогърчови лекарствени продукти, опиоиди, антидепресанти и алкохол, могат да потенцират сънливостта и седацията.

Суицидно поведение и идеация

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства (АЕЛ) при няколко показания, се съобщава за суицидно поведение и идеация. Метаанализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания с АЕЛ показва малък повишен риск от суицидно поведение и идеация. Механизмът на този риск не е известен. Наличните данни не изключват възможността за повишен риск и при ганаксолон.

Болногледачите на пациентите трябва да бъдат посъветвани да следят за признаци на суицидно поведение и идеация или за самонараняване по време на лечението, както и когато се налагат промени в терапевтичната схема. Болногледачите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци на суицидно поведение, идеация или самонараняване.

Употреба на алкохол

Данните при модели при животни показват, че ганаксолон усилва ефектите на алкохола. Пациентите не трябва да употребяват алкохол по време на лечението (вж. точка 4.5).

Индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение със силни индуктори на цитохром P450 (CYP) 3A4, например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, рифампицин и жълт кантарион трябва да се избягва, тъй като те могат да намалят експозицията на ганаксилон (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) се наблюдава повишение на експозицията на ганаксолон (вж. точка 5.2). При тези пациенти се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Злоупотреба

При ZTALMY съществува потенциал за злоупотреба (вж. точка 5.3).

Зависимост

Не е възможно да се оцени физическата зависимост по време на клинични изпитвания с ганаксолон. Въз основа на проучванията при животни се предполага, че внезапното прекратяване на ганаксолон може да причини абстинентни симптоми (вж. точки 5.1 и 5.3). Поради това се препоръчва дозата ганаксолон да се понижава постепенно съгласно препоръките за дозиране, освен ако симптомите не изискват незабавно прекратяване на приложението (вж. точка 4.2).

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всяка дневна доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,92 mg натриев бензоат и 0,00068 mg бензоена киселина във всеки ml. Бензоатът и бензоената киселина могат да усилят жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородени бебета (на възраст до 4 седмици).

Този лекарствен продукт съдържа 0,00023 mg бензилов алкохол във всеки ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Бензиловият алкохол е свързан с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречени „синдром на задушаване“) при малки деца. Не прилагайте на новородено дете (на възраст до 4 седмици), освен по препоръка от Вашия лекар. Да не се използва повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен по препоръка от Вашия лекар или фармацевт. Повишен риск, дължащ се на натрупване при малки деца. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако сте бременна или кърмите, или ако имате чернодробно или бъбречно заболяване. Това е необходимо, тъй като във Вашето тяло могат да се натрупат големи количества бензилов алкохол и да причинят нежелани реакции (наречени „метаболитна ацидоза“).

Този лекарствен продукт съдържа 1,02 mg метилпарахидроксибензоат и 0,2 mg пропилпарахидроксибензоат във всеки ml. Веществата метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение със силен индуктор на CYP3A4 ще намали експозицията на ганаксолон.

Съпътстващото приложение на рифампицин намалява AUC_{0-inf} на ганаксолон с приблизително 57-68 %. Ензим-индуциращите антиепилептици (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон) и жълтият кантарион могат да доведат до подобни по-ниски плазмени експозиции на ганаксолон. При пациенти на установена доза ганаксолон или при пациенти, които започват или повишават дозата на съпътстващи ензим-индуциращи антиепилептични лекарства или жълт кантарион, може да се наложи увеличаване на дозата. Въпреки това не превишавайте максималната дневна доза (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на ганаксолон с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A4, увеличава площта под кривата плазмена концентрация/време на ганаксолон (AUC) със 17 % при здрави участници (C_{max} остава непроменена). Не се очаква промените в експозицията на ганаксолон при едновременно приложение със силни, умерени или слаби инхибитори на CYP3A4 да са клинично значими.

Инхибитори на UGT

Ганаксолон е субстрат за UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B15. Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с ганаксолон в комбинация с инхибитори на UGT, като валпроат. Може да е необходимо намаляване на дозата на ганаксолон и/или инхибитора на UGT, когато се прилагат в комбинация.

Перорални контрацептиви

Потенциалното взаимодействие на ганаксолон с перорални контрацептиви не е изследвано.

Взаимодействие с етанол

Съпътстващото приложение с депресанти на ЦНС (включително алкохол) може да увеличи риска от седация и сънливост (вж. точка 4.4). По време на лечението на пациентите трябва да се забрани употребата на алкохол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на ганаксолон при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

ZTALMY не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Ганаксолон и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Въз основа на средния прием на кърма изчислената максимална относителна доза ганаксолон при кърмачета е приблизително 1 % от дозата при майката. Ефектът на ганаксолон върху новородените/кърмачетата е неизвестен. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови лечението на ZTALMY, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на ганаксолон върху фертилитета при хора. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приемът на ZTALMY повлиява в умерена до голяма степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да причини сънливост, седация и свързани със седацията нежелани реакции, например умора и атаксия, както и други събития, свързани с ЦНС, като замаяност (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не използват машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в клиничните изпитвания при пациенти със CDD включват сънливост (29,4 %) и пирексия (23,5 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при ганаксолон в клинични изпитвания при пациенти със CDD със средна продължителност на експозицията 411,5 дни (N = 102), са изброени в таблицата по-долу по системо-органен клас и честота.

Честотата се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система	Сънливост	Седация Хиперсомния Летаргия Изтичане на слюнка
Стомашно-чревни нарушения		Хиперсаливация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	

Описание на избрани нежелани реакции

Сънливост и седация

Приемът на ZTALMY може да причини сънливост и седация. В плацебо-контролирано проучване при CDD честотата на сънливост и седация е съответно 31,4 % и 3,9 % при пациенти, лекувани със ZTALMY, в сравнение със съответно 15,7 % и 3,9 % при пациенти, лекувани с плацебо. Тези нежелани реакции се появяват в ранен етап от лечението и са свързани с дозата. Симптомите могат да намалеят при продължително лечение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични изпитвания по отношение на предозиране. Съобщава се, че нежеланите събития от страна на централната нервна система (напр. сънливост, седация) са зависими от дозата.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да му бъде приложено подходящо симптоматично лечение, включително наблюдение на жизнените показатели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептици, други антиепилептици, АТС код: N03AX27

Механизъм на действие

Ганаксолон е метилов аналог на ендогенния невростероид алопрегнанолон. Ганаксолон е невроактивен стероид, който положително и алостерично модулира рецепторите на гама-аминомаслена киселина тип А (GABA_A) в ЦНС, като взаимодейства с център на разпознаване, който се различава от това на други алостерични модулатори на GABA_A рецепторите.

Точният механизъм, по който се проявяват терапевтичните ефекти на ганаксолон при лечението на пристъпи, свързани със CDD, не е известен, но се счита, че антиконвулсивните му ефекти са резултат от това модулиране на функцията на GABA_A рецепторите, което осигурява постоянно или тонично модулиране на GABA-медираната инхибиторна невротрансмисия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността за лечение на пристъпи, свързани със CDD при пациенти на възраст 2 и повече години, е установена в едно двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при пациенти на възраст от 2 до 19 години (Проучване 1042-CDD-3001).

Пациентите, включени в проучване 1042-CDD-3001, имат потвърден чрез генетичен тест патогенен или вероятен патогенен вариант на CDKL5, техните пристъпи не са контролирани в достатъчна степен от най-малко 2 предходни съпътстващи АЕЛ и са имали най-малко 16 първични пристъпа за 28 дни във всеки едномесечен период по време на двумесечния период преди скрининга.

В проучването са включени общо 101 пациенти (51 на плацебо и 50 на изпитвано лекарство). Пациентите са предимно от женски пол (79,2 %, в съответствие с демографските характеристики на CDD) и на възраст между 2 и 19 години (средно [стандартно отклонение (SD)]: 7,26 [4,55]), като повечето от тях са педиатрични пациенти (деца на възраст от 2 до 11 години [82,2%] и юноши [16,8 %]), а при 96 % от пациентите са прилагани съпътстващи АЕЛ. Средният брой (СО) на съпътстващите АЕЛ, използвани от участниците, е 2,2 (1,14) в групата на плацебо и 2,6 (1,40) в групата на ганаксолон. Най-честите (≥ 10 пациенти) съпътстващи АЕЛ са валпроат, леветирацетам, клобазам и вигабатрин.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентната промяна спрямо изходното ниво в 28-дневната честота на големи двигателни пристъпи по време на 17-седмичната фаза на двойнослепо лечение. Големите двигателни пристъпи включват двустранни тонични, двустранни клонични, атонични, генерализирани тонично-клонични и фокални до двустранни тонично-клонични пристъпи. При изходно ниво средният брой (СО) на големите двигателни пристъпи за 28 дни е 104,8 (173,53) за групата на плацебо и 117,2 (138,62) за групата на ганаксолон.

В края на 13-седмичната фаза на поддържаща терапия съществува статистически значима разлика в медианата на процентната промяна спрямо изходното ниво на честотата на двигателните пристъпи при пациентите, лекувани с ганаксолон, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (вж. таблица 1).

Таблица 1 Проучване 1042-CDD-3001. Промяна в честотата на големи двигателни пристъпи за 28 дни в 13-седмичната фаза на поддържаща терапия

	Плацебо	Ганаксолон
28-дневна честота на пристъпите за видовете първични пристъпи, N	51	49
13-седмична поддържаща терапия, средна процентна промяна (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
p-стойност от тест на Wilcoxon		0,0097
Честота на отговор, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Разлика (95 % ДИ)		18,6 (2,0, 34,9)
p-стойност ^a		0,0283

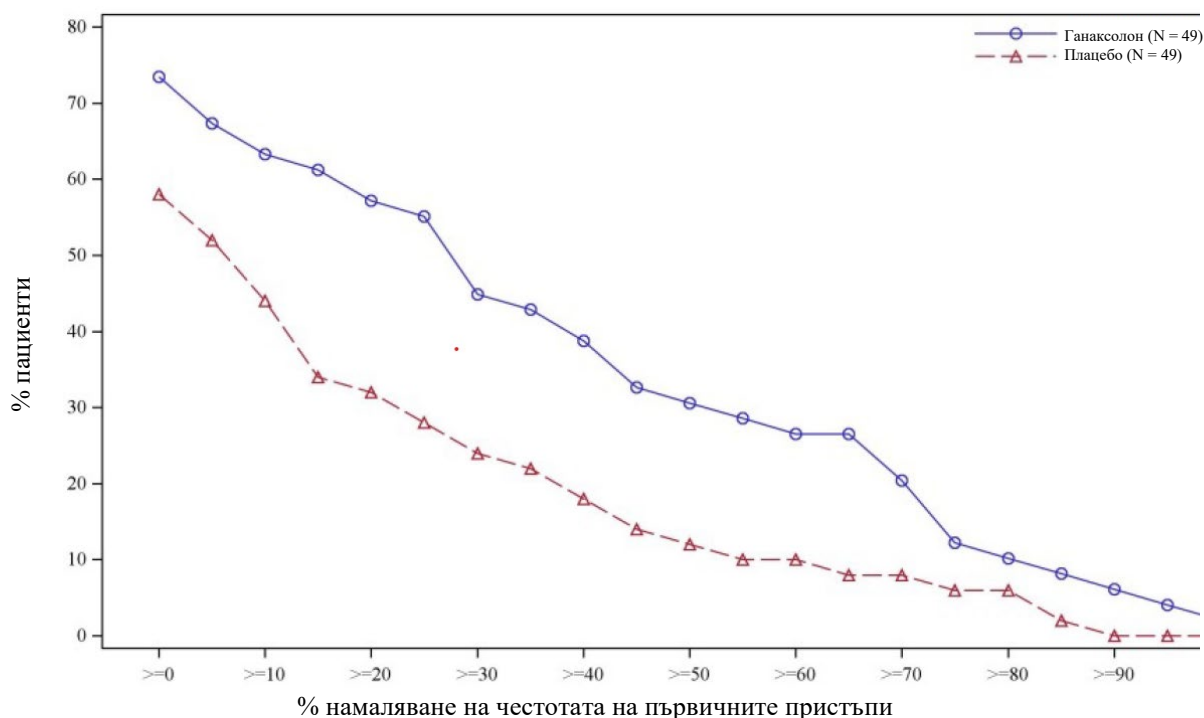
ДИ = 95 % доверителен интервал.

^a Отговорът се определя като намаление от поне 50 % спрямо изходното ниво при 28-дневната честота на първичните пристъпи. P-стойността се основава на точния тест на Fisher.

Кривата на кумулативния отговор показва, че ганаксолон води до по-голямо намаление на честотата на пристъпите в сравнение с плацебо при всяка честота на отговор (вж. фигура 1).

Фигура 1

Проучване 1042-CDD-3001. Криви на кумулативния отговор при 28-дневна честота на типовете първични пристъпи — 13-седмична фаза на поддържаща терапия, популация, подлежаща на лечение



Отворени данни

Пациентите със CDD, които са участвали в двойносляпата фаза на 1042-CDD-3001, могат да продължат участието си в проучването и в отворена фаза на продължение. Основната цел на отворената фаза на продължение на проучването е установяване на дългосрочната безопасност и поносимост на ганаксолон. За да влязат във фазата на удълженото отворено проучване, пациентите са подложени на сляпо кръстосано титриране до максимална дневна доза от 63 mg/kg/ден при пациенти с тегло < 28 kg или 1 800 mg/ден при пациенти с тегло поне 28 kg. Докладвани са данни за 88 пациенти, участвали в отворената разширена фаза и приемали ганаксолон за период до 4,25 години. Общо 63,6 % от пациентите прекратяват участието си в проучването по време на отворената разширена фаза, главно поради оттегляне по участник/родител (17,0 %), липса на ефикасност (18,2 %) и нежелани събития (11,4 %).

Популация възрастни

Популацията със CDD в проучване 1042-CDD-3001 се състои предимно от педиатрични пациенти. Към момента на включване в проучването двама пациенти са на 19 години (един рандомизиран на плацебо и един на ганаксолон). Седем пациенти са навършили 18 години по време на отворената разширена фаза на проучването. При тези пациенти (n=9) медианата на процентната промяна в честотата на големите двигателни пристъпи от изходното ниво до последните 3 месеца в отворената фаза е -32,1 % (диапазон -86,2 % до 72,7 %).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ZTALMY в една или повече подгрупи на педиатричната популация при синдром на дефицит на CDKL5 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ганаксолон се абсорбира бързо, като времето за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е от 2,0 до 3,0 часа в стационарно състояние (C_{ss}). C_{ss} се постига в рамките на 2 до 3 дни. При ганаксолон се наблюдава ефект на първо преминаване през черния дроб. Абсолютната бионаличност на суспензията ганаксолон е приблизително 13 %.

При педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 6 години (средно телесно тегло 14,8 kg), на възраст от 6 до < 12 години (средно телесно тегло 22,6 kg) и на възраст от 12 до < 18 години (средно телесно тегло 36,1 kg) C_{max} е съответно 247, 269 и 293 ng/ml и AUC_{0-24} е съответно 3903, 3998 и 4106 ng*h/ml, при прилагане на доза 21 mg/kg с максимална доза 600 mg три пъти дневно. C_{max} и AUC_{0-24} при възрастни пациенти са съответно 292 ng/ml и 4100 ng*h/ml.

Едновременното приложение на ганаксолон с храна с високо съдържание на мазнини повишава C_{max} двукратно и AUC трикратно в сравнение с нивата при прием на гладно. Ефектът на различните видове храни не е известен.

Разпределение

Ганаксолон се разпределя екстензивно в организма и неговият обем на разпределение е приблизително 580 l. Свързването на ганаксолон със серумните протеини е приблизително 99 %.

Биотрансформация

Ганаксолон се метаболизира екстензивно при хората и са открити над 50 метаболита от фаза 1 и фаза 2. Метаболитният профил на ганаксолон в стационарно състояние все още не е охарактеризиран. Метаболитният профил в стационарно състояние може да се различава от този при единична доза, като се има предвид дългия полуживот ($t_{1/2}$) на ганаксолон. Ганаксолон се метаболизира чрез CYP3A4 и CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 и UGTB15.

Основният метаболит (M2) е идентифициран и не показва активност в рецептора GABA_A.

Елиминиране

Полуживотът ($t_{1/2}$) на ганаксолон в стационарно състояние е 7,8 до 10,1 часа. След единична перорална доза 300 mg [¹⁴C]-ганаксолон при здрави участници от мъжки пол, 55 % от общата радиоактивност се установява във фецеса (2 % като непроменен ганаксолон), а 18 % от общата радиоактивност се установява в урината. Метаболитите на ганаксолон могат да имат по-дълъг полуживот от ганаксолон, до 230 часа.

Ганаксолон се екскретира в кърмата, концентрациите са приблизително четири пъти по-високи от тези в плазмата (вж. точка 4.6).

Пропорционалност на дозата и кумулиране

Фармакокинетиката на ганаксолон обикновено е линейна между 200 mg и 600 mg (или педиатричния еквивалент на тези стойности). Когато дозите се приемат три пъти на ден, коефициентът на кумулиране според C_{max} и AUC_{tau} е съответно 1,5 пъти и 1,7 пъти по-висок.

Специални популации

Ефект на възраст, пол, раса

Популационните фармакокинетични анализи показват, че няма клинично значими ефекти на възрастта, пола или расата върху експозицията на ганаксолон. CL, V и максималната абсорбирана доза имат алометрична връзка с теглото. Не са наблюдавани клинично значими ефекти при деца с телесно тегло под 28 kg поради определяне на дозата на базата на теглото. Популационните фармакокинетични симулации показват, че експозицията на ганаксолон при възрастни е в обратна зависимост от телесното тегло. Клиничната значимост понастоящем е неизвестна, тъй като ефикасността и безопасността са демонстрирани само за педиатрични пациенти със CDD с ниско телесно тегло.

Педиатрична популация

Наблюдаваните фармакокинетични параметри, охарактеризиращи експозицията, при пациенти в проучване 1042-CDD-3001 са сравними във възрастовите групи от 2 до по-малко от 6 години (средно тегло 14,8 kg, n = 45), 6 до по-малко от 12 години (средно тегло 22,6 kg, n = 28) и 12 до по-малко от 18 години (средно тегло 36,1 kg, n = 16) и повече от 18 години (средно тегло 35,1 kg, n = 2). Липсват фармакокинетични данни при деца на възраст под 2 години.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ганаксолон не се променя значително при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. След перорално приложение на единична доза от 300 mg при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 15 и 30 ml/min) AUC_{0-inf} на ганаксолон намалява с 8 %, а C_{max} намалява с 11 % в сравнение със стойностите при участници с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 90 ml/min, изчислен чрез Cockcroft-Gault). Пациенти в терминален стадий на бъбречна болест не са проучени.

Чернодробно увреждане

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на ганаксолон е проучено след единична перорална доза от 300 mg. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху експозицията на ганаксолон след приложение при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) и умерена степен (клас В по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. Пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) имат приблизително 5,8 пъти повишение на AUC_{0-inf} в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Проучвания за лекарствени взаимодействия

In vitro оценка на лекарствени взаимодействия

In vitro проучвания с ганаксолон показват, че не се очакват други фармакокинетични взаимодействия. Ганаксолон не е инхибитор или индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4. *In vitro* ганаксолон не инхибира UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Ганаксолон не инхибира BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 или BSEP. Ганаксолон не е субстрат на BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 или OATP1B3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане или генотоксичност.

Токсичност при многократно прилагане

Първичните ефекти при животни са клинично наблюдавани прояви от страна на централната нервна система (напр. седация), които са дозолимитиращи и се дължат на прекомерен фармакологичен ефект.

В 12-месечното проучване за токсичност при многократно прилагане при кучета е наблюдавано зависимо от дозата увеличение на сърдечната честота при $\geq 3 \text{ mg/kg/ден}$ (подобно на нивата на клинична експозиция) и са наблюдавани случаи на синусова тахикардия при по-високи дози. Не са установени промени в QTc интервалите, параметрите на кръвното налягане или хистопатологичната корелация.

Канцерогенност/генотоксичност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ганаксолон. Ганаксолон не се счита за генотоксичен.

Репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието

Проучванията за репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието са с ограничена стойност, тъй като нивата на експозиция са далеч под клинично значимите нива.

В проучването за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове се наблюдават промени в естралната цикличност.

В комбинираното проучване за ембриофетално развитие и в проучването за пренатално и постнатално развитие при плъхове продължителността на бременността е леко удължена и са настъпили леки забавяния в растежа на потомството и свързаните с него основни етапи на развитието.

Проучвания при плъхове в период на лактация показват, че ганаксолон и неговите метаболити се екскретират в кърмата с концентрации, които обикновено са по-високи в кърмата, в сравнение с плазмата.

Не е известно дали ганаксолон преминава през плацентата.

Ювенилна токсичност

Хистологичните промени при ювенилни плъхове са сходни с тези при възрастни плъхове на база експозиция (AUC). Седация настъпва при по-ниски експозиции при възрастни, отколкото при ювенилни животни. Понижено наддаване на телесно тегло и забавяне на половото съзряване настъпват при ювенилни мъжки и женски индивиди, без ефект върху естралната цикличност или върху фертилитета или репродуктивните параметри. Нивата на експозиция при ювенилни животни са подобни или по-ниски от нивата на клинична експозиция.

Прилагането на ганаксолон предизвиква дозозависимо увеличение на невродегенерацията в множество области на мозъка, което съответства на находките при други GABA модулатори. В 13-седмично проучване при ювенилни животни не са наблюдавани функционални, невроповеденчески последици от този ефект. Нивата на експозиция при ювенилни животни са подобни или по-ниски от нивата на клинична експозиция.

Злоупотреба

При ганаксолон и бензодиазепините се наблюдава споделен вътрешен/субективен интероцептивен сигнал и поддържано в зависимост от дозата самостоятелно приложение в модел на поощрение при гризачи, което предполага, че ганаксолон има стимулиращи характеристики, подобно на бензодиазепините.

Зависимост

Проучванията при животни предполагат, че внезапното прекъсване на ганаксолон може да причини абстинентни симптоми.

Проучвания с метаболити

На базата на *in vitro* данни не може да се изключи потенциален хормонален ефект на метаболита М2 при клинични експозиции. В 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане с пряко приложение на М2 е наблюдавана ацинарна атрофия и намалена секреция в простатната жлеза и в семенните мехурчета при мъжки плъхове, които са свързани с намалено тегло на простатната жлеза. Това се наблюдава при нива, които са малко над нивата на клинична експозиция, и клиничното значение остава неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза (E464)

Поливинилов алкохол (E1203)

Натриев лаурилсулфат (E487)

Метилпарахидроксибензоат (E218)

Пропилпарахидроксибензоат (E216)

Натриев бензоат (E211)

Лимонена киселина, безводна (E330)

Натриев цитрат дихидрат (E311)

Изкуствен аромат на череша (включително пропиленгликол [E1520] и бензилов алкохол [E1519])

Сукралоза (E955)

Симетиконова емулсия (симетикон, полисорбат 65, метилцелулоза, полиетиленгликомоностеарат, глицерол моностеарат, ксантанова гума, бензоена киселина [E210], сорбинова киселина и пречистена вода)

Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Да се използва в рамките на 30 дни след първото отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца капачка от полипропилен (PP), индукционно запечатана с фолио, опакована в картонена опаковка, заедно с калибрани спринцовки за перорални форми за многократна употреба (бутало от HDPE и полипропиленов цилиндър) и адаптер(и) за бутилка (полиетилен с ниска плътност).

Всяка опаковка съдържа:

- една бутилка 110 ml с две спринцовки за перорални форми 3 ml, две спринцовки за перорални форми 12 ml и един адаптер за бутилка; или
- пет бутилки 110 ml с пет спринцовки за перорални форми 12 ml и пет адаптера за бутилки.

Всяка спринцовка с обем 12 ml е градуирана на стъпки по 0,25 ml, а всяка спринцовка с обем 3 ml е градуирана на стъпки по 0,1 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него (включително всички използвани/неизползвани адаптери за бутилки и спринцовки за перорални форми за многократна употреба) трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1743/001
EU/1/23/1743/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 26 юли 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Швеция

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dunkalk, A91 P9KD
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, алинея 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уеб портал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZTALMY 50 mg/ml перорална суспензия
ганаксолон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 50 mg ганаксолон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216), натриев бензоат (E211), изкуствен аромат на череша (включително бензилов алкохол [E1519]), симетикон емулсия (включително бензоена киселина [E210]). За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
опаковка с 1 бутилка:

1 x 110 ml бутилка

2 x 12 ml спринцовки за перорални форми за многократна употреба

2 x 3 ml спринцовки за перорални форми за многократна употреба

1 адаптер за бутилка

опаковки с 5 бутилки:

5 x 110 ml бутилки

5 x 12 ml спринцовки за перорални форми за многократна употреба

5 адаптера за бутилки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Преди употреба да се разклати добре.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Изхвърлете неизползваното количество 30 дни след първото отваряне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1743/001
EU/1/23/1743/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ZTALMY

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZTALMY 50 mg/ml перорална суспензия
ганаксолон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 50 mg ганаксолон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: E218, E216, E211, E1519, E210. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
110 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение
Преди употреба да се разклати добре.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Изхвърлете 30 дни след първото отваряне.
Изхвърлете до: __/__/__

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Immedica Pharma AB

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ZTALMY 50 mg/ml перорална суспензия ганаксолон (ganaxolone)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да помогнете, като съобщите за всички нежелани реакции, които може да получите вие или пациентът. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или тези на Вашето дете.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вж. точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZTALMY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди да приемете ZTALMY
3. Как да приемате ZTALMY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZTALMY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZTALMY и за какво се използва

ZTALMY съдържа активното вещество ганаксолон — невроактивен стероид, който действа, като се свързва със специфични рецептори, и спира настъпването на епилептични пристъпи в мозъка.

ZTALMY се използва за лечение на рядко епилептично нарушение, наречено „дефицит на гена, кодиращ циклин-зависима киназа подобен белтък 5 (CDKL5) (CDD), при пациенти на възраст от 2 до 17 години. Ако ZTALMY помага за лечението на Вашите пристъпи, употребата му може да продължи, когато Вие или Вашето дете навършите 18 години.

ZTALMY се използва в комбинация с други антиепилептични лекарства.

Това лекарство ще намали броя на ежедневните епилептични пристъпи, които Вие или Вашето дете може да получите.

2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди да приемете ZTALMY

Не приемайте ZTALMY ако сте алергични към ганаксолон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZTALMY, ако:

- **Вие или Вашето дете усещате сънливост**
ZTALMY може да предизвика унесеност или сънливост или чувство за прекалено спокойствие и отпуснатост (седация). Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZTALMY, ако имате някакви опасения относно тези ефекти или ако приемате депресанти на централната нервна система, като други лекарства за лечение на пристъпи, опиоиди, антидепресанти или алкохол, тъй като те могат да увеличат сънливостта и седативните ефекти на ZTALMY.
- **Вие или Вашето дете сте имали мисли за самонараняване или идеация**
Ако забележите необичайни промени в настроението или поведението си или си мислите за самонараняване или идеация, **незабавно се свържете с Вашия лекар.**
Ако се грижите за дете със CDD, следете за необичайни промени в настроението или поведението му или за всичко, което показва, че може да мисли за самонараняване или идеация. **Ако забележите такива промени, незабавно се свържете с Вашия лекар.**
- **Вие или Вашето дете имате анамнеза на зависимост от алкохол или лекарства**
При ZTALMY съществува потенциал за злоупотреба или неправилна употреба. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZTALMY, ако имате анамнеза на злоупотреба с алкохол или лекарства.
- **Вие или Вашето дете имате тежки чернодробни проблеми**
Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно по време на лечението и може да намали дозата на ZTALMY.

Деца и юноши

ZTALMY не трябва да се прилага при деца на възраст под 2 години, тъй като няма информация за употребата при деца под тази възраст.

Други лекарства и ZTALMY

Трябва да съобщите на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Приемането на ZTALMY с някои други лекарства може да причини нежелани реакции, да повлияе на действието на другите лекарства или да повлияе на действието на ZTALMY.

Не трябва да започвате или да спирате приема на други лекарства, без първо да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи корекция на Вашата доза ZTALMY:

- Лекарствата, съдържащи валпроат, които се използват за лечение на епилепсия, може да наложат приема на по-ниска доза ZTALMY;
- Лекарствата, които могат да намалят действието на ZTALMY, може да изискват по-висока доза ZTALMY:
- други антиепилептични или антиконвулсивни лекарства като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и примидон;
- антибиотици като рифампицин;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) — билково средство, използвано за лека депресия.

Взаимодействието между това лекарство и пероралните контрацептиви не е изследвано. Говорете с Вашия лекар, ако приемате перорални контрацептиви.

ZTALMY с алкохол

Не трябва да се приема алкохол, тъй като той може да увеличи сънливостта и седативните ефекти на ZTALMY.

Бременност

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

ZTALMY не се препоръчва, ако сте бременна или жена с детероден потенциал, и не използвате контрацепция.

Кърмене

Не използвайте ZTALMY по време на кърмене, освен ако Вашият лекар не реши, че ползите от приема на ZTALMY превишават потенциалните рискове.

Шофиране и работа с машини

ZTALMY може да Ви накара да почувствате унесеност/сънливост. Ако сте засегнати, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини, докато не се почувствате по-добре.

ZTALMY съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всеки ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ZTALMY съдържа натриев бензоат и бензоена киселина

Това лекарство съдържа 0,92 mg натриев бензоат и 0,00068 mg бензоена киселина във всеки ml. Натриевият бензоат и бензоената киселина могат да усилят жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородени бебета (на възраст до 4 седмици).

ZTALMY съдържа бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 0,00023 mg бензилов алкохол във всеки ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Бензиловият алкохол е свързан с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречени „синдром на задушаване“) при малки деца. Не прилагайте на новородено дете (на възраст до 4 седмици), освен по препоръка от Вашия лекар. Да не се използва повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен по препоръка от Вашия лекар или фармацевт. Повишен риск, дължащ се на натрупване при малки деца. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако сте бременна или кърмите, или ако имате чернодробно или бъбречно заболяване. Това се дължи на факта, че във Вашето тяло могат да се натрупат големи количества бензилов алкохол и да причинят нежелани реакции (наречени „метаболитна ацидоза“).

ZTALMY съдържа метилпарахидроксибензоат и пропи парахидроксибензоат

Този лекарствен продукт съдържа 1,02 mg метилпарахидроксибензоат и 0,2 mg пропи парахидроксибензоат във всеки ml, които могат да причинят алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

3. Как да приемате ZTALMY

ZTALMY се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на епилепсия. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарството представлява перорална суспензия (течност за поглъщане). Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже колко (в ml) от пероралната суспензия да приемате всеки ден и колко пъти дневно трябва да я приемате.

Вашият лекар ще изчисли дозата според телесното Ви тегло. Може да започнете с ниска доза, която Вашият лекар постепенно ще увеличава с времето.

Ако имате тежка степен на чернодробно увреждане, Вашият лекар ще започне с по-ниска доза и ще следва различна схема за повишаване на дозата.

Пациенти с тегло **по-малко или равно** на 28 kg

При Вас или Вашето дете дозата Ви се увеличава постепенно в продължение на 4 седмици, докато не получите препоръчителната максимална дневна доза от 63 mg/kg/ден, с прием в три отделни дози на всеки 8 часа.

Пациент с тегло **над** 28 kg

При Вас или Вашето дете дозата Ви се увеличава постепенно в продължение на 4 седмици, докато не получите препоръчителната максимална дневна доза от 1 800 mg/ден, разделена на три равни части през 8 часа.

Препоръчва се да приемате дозата на 3 равни части през деня. Въпреки това ZTALMY може да Ви накара да се чувствате сънливи и Вашият лекар може да реши да приемате по-ниска доза през деня и по-висока доза вечер, за да се избегнат ефекти на сънливост през деня.

Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни за Вашата доза или ако смятате, че може да се наложи да я промените.

Как да приемате ZTALMY

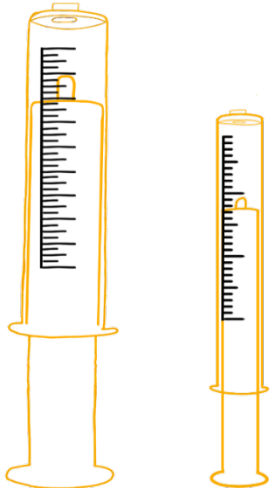
- Приемайте лекарството по време на или малко след хранене
- Ако е възможно, опитайте се да го приемате със сходни видове храна (напр. със сходно съдържание на мазнини), така че всеки път да постигате еднакъв ефект.
- Не смесвайте ZTALMY с храна или напитки
- За да сте сигурни, че приемате точната доза, използвайте спринцовките за перорални форми за многократна употреба, предоставени във всяка опаковка.

Указания за употреба

Всяка опаковка, съдържаща една бутилка, се доставя с:

една бутилка с перорална суспензия, затворена със защитена от деца капачка

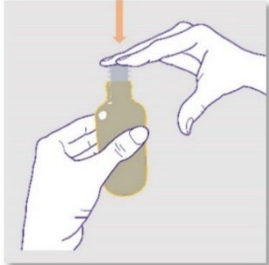


две спринцовки за перорални форми за многократна употреба 12 ml и 3 ml	
Един адаптер за бутилка	

ZTALMY се доставя също в опаковка с пет бутилки перорална суспензия, пет спринцовки за перорални форми за многократна употреба с обем 12 ml и пет адаптера за бутилки. Обърнете внимание, че опаковката, съдържаща пет бутилки от ZTALMY, не включва спринцовки за перорални форми за многократна употреба 3 ml.

- Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни как да пригответе или да приемете предписаната доза ZTALMY.
- Ще получите спринцовки за перорални форми за многократна употреба с обем 12 ml и 3 ml в опаковката с една бутилка. Ако Вашата доза е 3 ml или по-малко, използвайте по-малките спринцовки с обем 3 ml, за да вземете лекарството. Ако Вашата доза е повече от 3 ml, използвайте по-големите спринцовки с обем 12 ml за приемане на Вашата доза.
- Винаги използвайте правилната спринцовка за перорални форми за многократна употреба, предоставена със ZTALMY, за да сте сигурни, че отмервате правилно дозата ZTALMY. Не използвайте лъжичка за домакински цели. Не смесвайте ZTALMY с храна или напитки за целите на приема.
- Всяка дозираща спринцовка с обем 3 ml може да се използва в продължение на 16 последователни дни. След 16 дни изхвърлете използваната дозираща спринцовка и използвайте резервната спринцовка, съдържаща се в картонената опаковка.
- Използвайте ZTALMY в рамките на 30 дни след първото отваряне на бутилката. Върху етикета на бутилката има място, където можете да напишете датата, на която трябва да изхвърлите бутилката след отваряне, за да не я забравите.
- След 30 дни изхвърлете неизползваното количество ZTALMY и използвайте нова бутилка.

Подготвяне на бутилката:

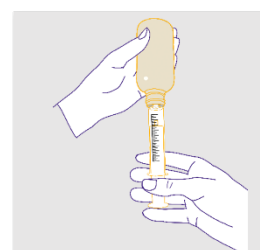
1. Хванете бутилката в ръка и я разклатете добре в продължение на 1 минута. Винаги разклащайте бутилката добре в продължение на 1 минута, след това оставете бутилката да престои в продължение на 1 минута, така че пяната, която се е образувала по време на разклащането, да се утаи преди отмерването и приема на всяка доза ZTALMY. Това Ви помага да отмерите правилното количество от лекарството. ЗАБЕЛЕЖКА: Тази стъпка важи за всяка доза от лекарството.	 An illustration showing a hand holding a small glass bottle with a white cap. The hand is shaking the bottle, indicated by curved arrows around it. The bottle contains a yellowish liquid.
2. Отстранете защитената от деца капачката на бутилката, като я натиснете, докато я завъртате наляво (обратно на часовниковата стрелка).	 An illustration showing a hand holding a small glass bottle. Another hand is shown pressing down on a red cap while the first hand turns the bottle to the left, as indicated by a curved arrow.
3. Пробийте и отлепете индукционно запечатаното фолио от бутилката. ЗАБЕЛЕЖКА: Тази стъпка важи само за първата употреба на бутилката.	 A close-up illustration of a bottle cap with a white, circular foil seal covering the opening.
4. Дръжте бутилката здраво с едната си ръка, а с другата натиснете силно адаптера в гърлото на бутилката, докато влезе изцяло в него. Ако не е вкаран докрай, адаптерът може да се освободи и да причини задушаване. ЗАБЕЛЕЖКА: Не изваждайте адаптера от гърлото на бутилката, след като е поставен.	 An illustration showing a hand holding a small glass bottle. Another hand is shown pressing a blue adapter into the neck of the bottle, as indicated by a red arrow pointing down.

Приготвяне на дозата:

5. Поставете върха на правилната спринцовка за перорални форми за многократна употреба изцяло в адаптера на бутилката и обърнете бутилката с гърлото надолу заедно с прикрепената спринцовка.

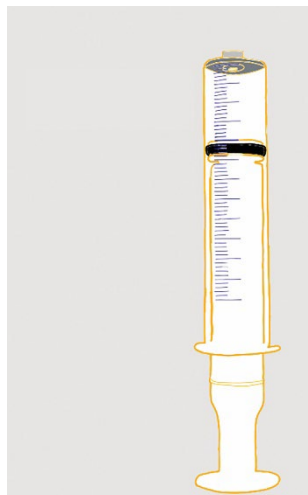
Важно е да използвате правилната спринцовка за перорални форми за многократна употреба, за да отмерите дозата:

- Ако дозата Ви е 3 ml (150 mg) или по-малко, трябва да използвате по-малката спринцовка 3 ml.
- Ако Вашата доза е повече от 3 ml (150 mg), трябва да използвате по-голямата спринцовка 12 ml.

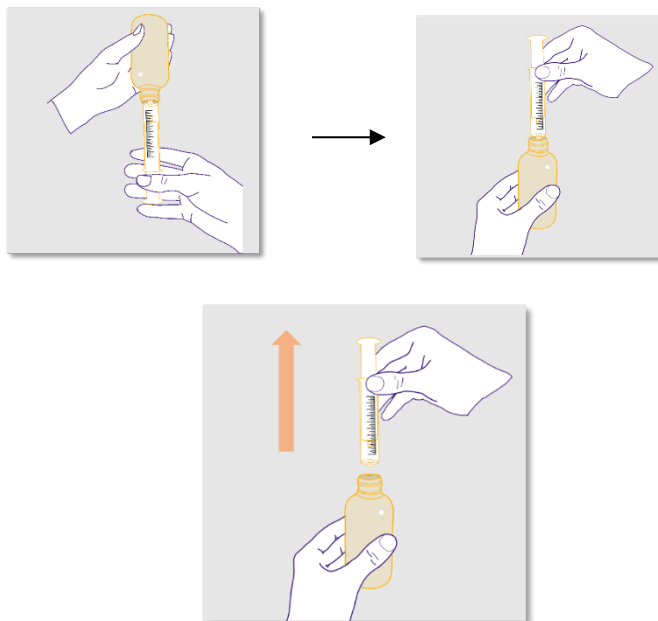


6. Бавно издърпайте буталото на спринцовката така, че необходимият обем (брой ml) от пероралната суспензия да се изтегли в спринцовката. Изравнете края на буталото с делението за необходимия обем, както е показано на фигурата.

Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, изтласкайте течността обратно в бутилката, като държите бутилката с гърлото надолу, и повторете стъпка 6, докато мехурчетата изчезнат.

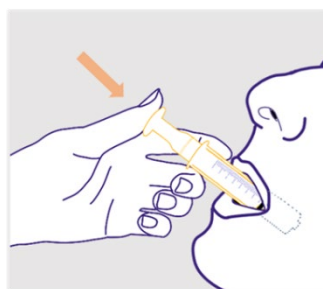


7. Обърнете бутилката с гърлото нагоре и внимателно извадете спринцовката за перорално приложение от адаптера.

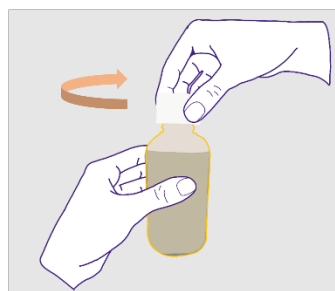


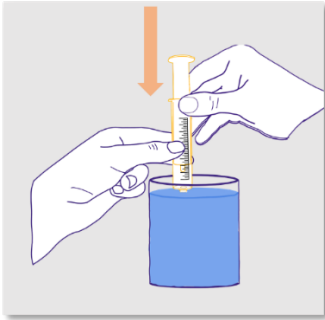
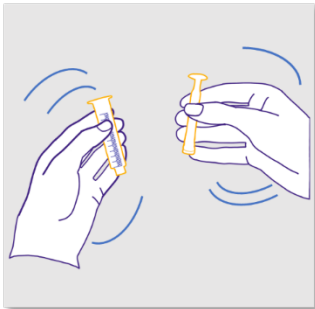
Прием или прилагане на ZTALMY:

8. Поставете върха на спринцовката за перорално приложение от вътрешната страна на бузата и леко натиснете буталото, за да впръскате лекарството. Не натискайте буталото рязко и не насочвайте лекарството към задната част на устата или гърлото.



9. Завинтете плътно защитената от деца капачка обратно върху отвора на бутилката, като въртите капачката надясно (по посока на часовниковата стрелка). Не е необходимо да отстранявате адаптера за бутилка; капачката трябва да се постави върху него.



10. Измийте спринцовката за перорално приложение веднага след употреба. Извадете буталото от цилиндъра на спринцовката и изплакнете двете части с чешмяна вода със стайна температура. Внимание: Не използвайте белина или други агресивни разтвори за почистване. Не мийте пероралната спринцовка в съдомиялна машина.	
11. Изтръскайте водата от двете части на спринцовката и ги оставете да изсъхнат поотделно до следващата употреба. Уверете се, че и двете части са напълно сухи, преди да поставите буталото обратно в цилиндъра на спринцовката за следващата употреба. Ако и двете части не са напълно сухи преди следващата доза, използвайте правилната резервна спринцовка, предоставена с опаковката. Когато използвате спринцовка с обем 12 ml, която придружава всяка бутилка, не изхвърляйте спринцовката за перорални форми за многократна употреба, докато бутилката не се изпразни. Когато използвате спринцовка с обем 3 ml, изхвърлете я след 16 дни.	
12. Повторете стъпки 1-3 и 6-12 за всяка следваща доза.	

Ако сте приели повече от необходимата доза ZTALMY

Ако случайно приемете повече от необходимата доза ZTALMY, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт, или се свържете с най-близкото болнично заведение и вземете лекарството с Вас. Възможно е да почувствате унесеност или сънливост, ако приемете твърде голямо количество от лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете ZTALMY

Ако сте пропуснали да приемете една доза, пропуснатата доза може да се приеме до 4 часа преди следващата планирана доза. Когато следващата доза трябва да се приложи в рамките на по-малко от 4 часа, се препоръчва дозата да се прескочи и да се продължи със следващата планирана доза.

Ако сте спрели приема на ZTALMY

Недейте да намалявате дозата или да спирате приема на ZTALMY, без първо да се консултирате с Вашия лекар. Рязкото спиране на това лекарство може да увеличи пристъпите Ви. Лекарят ще Ви обясни как постепенно да спрете приема на ZTALMY.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При употребата на това лекарство е възможно да получите следните нежелани реакции.

Информирайте лекаря, ако имате някоя от следните реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- усещане за унесеност или сънливост;
- висока температура.

Чести (може да засегнат повече от 1 на 100 души)

- усещане за прекалено спокойствие или отпускане;
- усещане за прекомерна умора през деня или сън по-дълго от обичайното през нощта;
- липса на енергия;
- изтичане на слюнка от устата;
- по-обилно изтичане на слюнка от обикновено.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZTALMY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Изхвърлете цялото количество неизползвано лекарство 30 дни след първото отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZTALMY

- Активното вещество е ганаксолон. Всеки ml перорална суспензия съдържа 50 mg ганаксолон.
- Другите съставки са: хипромелоза (E464), поливинилов алкохол (E1203), натриев лаурилсулфат (E487), метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216), натриев бензоат (E211), безводна лимонена киселина (E330), натриев цитрат дихидрат (E311), изкуствен аромат на череша (включително пропиленгликол [E1520] и

бензилов алкохол [E1519]), сукралоза (E955), симетиконова емулсия (симетикон, полисорбат 65, метилцелулоза, полиетилен, гликол моностеарат, глицерол моностеарат, ксантанова гума, бензоена киселина [E210], сорбинова киселина и пречистена вода), пречистена вода (вижте също точка 2 „ZTALMY съдържа натрий“, „ZTALMY съдържа натриев бензоат“, „ZTALMY съдържа бензоена киселина“, „ZTALMY съдържа бензилов алкохол“, и „ZTALMY съдържа метилпарахидроксibenзоат и пропилпарахидроксibenзоат“).

Как изглежда ZTALMY и какво съдържа опаковката

ZTALMY е бяла до почти бяла перорална суспензия. Той се предлага в пластмасова бутилка със защитена от деца капачка. Всяка бутилка съдържа 110 ml перорална суспензия.

ZTALMY се доставя в опаковки от:

- една бутилка с перорална суспензия, две спринцовки за перорално приложение 12 ml и две спринцовки за перорално приложение 3 ml, и един адаптер за бутилка; или
- пет бутилки перорална суспензия, пет спринцовки за перорални форми 12 ml и пет адаптера за бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Швеция

Производител

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dunkalk, A91 P9KD
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.