

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 50 mg ganaxolon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral suspension indeholder:

- 0,92 mg natriumbenzoat
- 0,00068 mg benzoesyre
- 0,00023 mg benzylalkohol
- 1,02 mg methylparahydroxybenzoat
- 0,2 mg propylparahydroxybenzoat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension.

Hvid til offwhite suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZTALMY er indiceret til supplerende behandling af epileptiske anfald forbundet med manglende CDKL5 (cyclin-dependent kinase-like 5) (CDD) hos patienter i alderen 2 til 17 år. Behandling med ZTALMY kan fortsættes hos patienter på 18 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ZTALMY bør indledes og overvåges af læger, der har erfaring med behandling af epilepsi.

Dosering

Børn og unge

ZTALMY bør titreres gradvist for at opnå klinisk respons og tolerance hos den enkelte. Patienter, der ikke tåler dosistrinnene i tabellerne nedenfor, kan fortsætte med den lavere dosis i nogle dage mere, før de går videre til næste dosis. Hvis den næste dosis stadig ikke tolereres, kan patienten sættes tilbage på den tidligere lavere dosis.

Det anbefales, at den totale daglige dosis administreres i 3 lige store doser i løbet af dagen. Hvis patienten ikke tåler dette, kan dosen tilpasses, så symptomerne (f.eks. somnolens) håndteres, forudsat at der administreres den fulde daglige dosis.

Patienter på ≤ 28 kg

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 63 mg/kg/dag, fordelt på tre doser (hver 8. time). Sædvanligvis kræves en minimumsdosis på 33 mg/kg/dag.

Den anbefalede titreringsplan for patienter, der vejer 28 kg eller derunder, er vist nedenfor:

Uge	Dosis (givet 3 gange dagligt)	ml/kg pr. enkeltdosis	Total daglig dosis
Uge 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Uge 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Uge 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Uge 4 – fortsat	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patienter på > 28 kg

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 1 800 mg, fordelt på tre separate doser (hver 8. time). Normalt kræves der en minimumsdosis på 900 mg dagligt.

Den anbefalede titreringsplan for patienter, der vejer over 28 kg, er angivet nedenfor:

Uge	Dosis (givet 3 gange dagligt)	ml pr. enkeltdosis	Total daglig dosis
Uge 1	150 mg	3	450 mg
Uge 2	300 mg	6	900 mg
Uge 3	450 mg	9	1 350 mg
Uge 4 – fortsat	600 mg	12	1 800 mg

Voksne

Virkingen og sikkerheden af at initiere behandling af patienter over 17 år med ZTALMY er endnu ikke klarlagt. Hos unge, for hvem der er påvist en klar behandlingsfordel, kan behandlingen fortsættes ind i voksenalderen. Det anbefales dog ikke at initiere behandlingen hos voksne, da virkingen og sikkerheden endnu ikke er klarlagt hos denne population (se pkt. 5.1 og 5.2)

Seponering

Hvis ZTALMY skal seponeres, bør dosis aftrappes gradvist. Hos patienter på 28 kg eller derunder bør den samlede daglige dosis nedsættes med 15 mg/kg hver fjerde dag. Hos patienter på over 28 kg bør den samlede daglige dosis nedsættes med 450 mg hver fjerde dag. I en nødsituation kan ZTALMY seponeres øjeblikkeligt uden nedtitrering; aftrapning anbefales imidlertid for at minimere risikoen for øget forekomst af krampeanfald og status epilepticus.

Glemte doser

Glemte doser kan tages op til 4 timer før næste planlagte dosis. Når den næste dosis skal tages inden for 4 timer, anbefales det at springe dosen over og fortsætte med den næste planlagte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Hos patienter på 65 år eller derover med CDD foreligger ingen oplysninger om anvendelse af ZTALMY. Doser hos ældre patienter bør vælges med omhu ud fra klinisk status og samtidig medicinering. Tæt klinisk overvågning anbefales ved initiering af behandling af ældre.

Nedsat nyrefunktion

ZTALMY kan uden dosisjustering administreres til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring hos patienter med terminal nyresygdom. Det vides ikke, om ZTALMY er dialyserbart (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat (Child-Pugh A) eller moderat nedsat (Child-Pugh B) leverfunktion (se pkt. 4.4).

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) bør den indledende måldosis være halvdelen af den anbefalede måldosis. Dosisitreringen bør foretages som det fremgår af nedenstående tabel(ler).

Dosen hos patienter på 28 kg eller derunder med svært nedsat leverfunktion er angivet nedenfor:

Uge	Dosis (givet 3 gange dagligt)	ml/kg pr. enkeltdosis	Total daglig dosis
Uge 1	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
Uge 2	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
Uge 3	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
Uge 4 – fortsat	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Dosen hos patienter på over 28 kg med svært nedsat leverfunktion er angivet nedenfor:

Uge	Dosis (givet 3 gange dagligt)	ml pr. enkeltdosis	Total daglig dosis
Uge 1	75 mg	1,5	225 mg
Uge 2	150 mg	3	450 mg
Uge 3	225 mg	4,5	675 mg
Uge 4 – fortsat	300 mg	6	900 mg

Højere eller lavere doser kan overvejes hos patienter med svært nedsat leverfunktion ud fra individuel klinisk respons og tolerance.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af ZTALMY hos spædbørn under 6 måneder. Sikkerheden og virkningen af ZTALMY hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til oral anvendelse. Der foreligger ingen data om muligheden af administration gennem en enteral ernæringssonde.

ZTALMY skal tages sammen med et måltid eller kort tid efter, og hver dosis bør om muligt administreres sammen med samme type mad (se pkt. 5.2). Må ikke blandes med mad eller drikkevarer før administration.

ZTALMY bør kun administreres ved hjælp af de medfølgende genbrugelige orale doseringssprøjter i pakningen af hensyn til nøjagtigheden af dosis.

Hver 12 ml genbrugelige orale sprøjte er kalibreret i 0,25 ml intervaller (hvert 0,25 ml interval svarer til 12,5 mg ganaxolon), og hver 3 ml genbrugelige orale doseringssprøjte er kalibreret i 0,1 ml intervaller (hvert 0,1 ml interval svarer til 5 mg ganaxolon). Den beregnede dosis rundes op/ned til nærmeste målestreg på skalaen. Hvis den beregnede dosis er 3 ml (150 mg) eller derunder, skal den mindre 3 ml orale sprøjte anvendes. Hvis den beregnede dosis er over 3 ml (150 mg), skal den større 12 ml orale sprøjte anvendes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det/de aktive stof(fer) eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Somnolens og sedation

ZTALMY medfører somnolens og sedation (se pkt. 4.5 og 4.8).

Andre CNS-depressiva, herunder samtidigt anvendte krampestillende midler, opioider, antidepressiva og alkohol, kan forstærke den søvndyssende og sederende effekt.

Selvmoedsadfærd og selvmordstanker

Der er rapporteret om selvmordsadfærd og selvmordstanker hos patienter i behandling med antiepileptiske lægemidler til flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har vist en lille øget risiko for selvmordsadfærd og selvmordstanker. Mekanismen bag denne risiko kendes ikke. De foreliggende data udelukker ikke muligheden af en øget risiko med ganaxolon.

Patientens omsorgsgiver bør rådes til at overvåge tegn på selvmordsadfærd og selvmordstanker og selvskadende adfærd under behandlingen og ved ændringer i behandlingsregimet. Omsorgsgivere bør rådes til at søge lægehjælp ved tegn på selvmordsadfærd, selvmordstanker eller selvskadende adfærd.

Indtagelse af alkohol

I dyremodeller er det påvist, at ganaxolon forstærker virkningen af alkohol. Patienter bør ikke indtage alkohol under behandlingen (se pkt. 4.5).

CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af stærke cytokrom P450 3A4-induktorer (CYP 3A4-induktorer), f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, rifampicin og prikbladet perikon, bør undgås, da de kan reducere eksponeringen for ganaxolon (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Der er iagttaget en forhøjet eksponering for ganaxolon hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2). Hos sådanne patienter anbefales det at justere dosen (se pkt. 4.2).

Misbrug

ZTALMY har potentiale for misbrug (se pkt. 5.3).

Afhængighed

Det var ikke muligt at vurdere fysisk afhængighed under kliniske forsøg med ganaxolon; dyreforsøg tyder på, at brat seponering af ganaxolon kan medføre abstinenssymptomer (se pkt. 5.1 og 5.3). Det anbefales derfor, at ganaxolon aftrappes i henhold til doseringsanbefalingerne, medmindre symptomerne nødvendiggør øjeblikkelig seponering (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. daglig dosis og er således stort set natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,92 mg natriumbenzoat og 0,00068 mg benzoesyre pr. ml. Benzoatsalte og benzoesyre kan medføre øget gulsot af hud og øjne hos nyfødte (indtil 4 ugers-alderen).

Dette lægemiddel indeholder 0,00023 mg benzylalkohol pr. ml. Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner. Benzylalkohol har været forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, herunder vejrtrækningsbesvær ("gaspingsyndrom"), hos små børn. Giv det ikke til dit nyfødte barn (op til 4-ugers alderen), medmindre lægen anbefaler det. Må ikke anvendes hos små børn (under 3 år) i mere end en uge, medmindre lægen eller apotekspersonalet anbefaler det. Øget risiko som følge af akkumulering hos små børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Det skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i kroppen og forårsage bivirkninger (såkaldt "metabolisk acidose").

Dette lægemiddel indeholder 1,02 mg methylparahydroxybenzoat og 0,2 mg propylparahydroxybenzoat pr. ml. Methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat kan medføre allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af en stærk CYP3A4-induktor vil reducere eksponeringen for ganaxolon.

Samtidig brug af rifampicin nedsatte ganaxolons AUC_{0-inf} med ca. 57-68 %. Enzyminducerende antiepileptika (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og primidon) og prikbladet perikon kan medføre en tilsvarende nedsættelse af plasmaeksponeringen for ganaxolon. Hos patienter, der får ganaxolon i stabil dosis, eller en samtidig initiering eller dosisstigning med enzyminducerende antiepileptika eller prikbladet perikon, kan det være nødvendigt at forhøje dosis, dog uden at overskride den maksimale daglige dosis (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ganaxolon og den stærke CYP3A4-hæmmer itraconazol øgede AUC for ganaxolon med 17 % hos raske forsøgspersoner (uden ændring i C_{max}). Ændringerne i eksponeringen for ganaxolon ved samtidig administration af stærke, moderate eller svage CYP3A4-hæmmere forventes ikke at have klinisk betydning.

UGT-hæmmere

Ganaxolon er et substrat for UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B15. Der er ikke udført formelle lægemiddelinteraktionsstudier med ganaxolon i kombination med UGT-hæmmere som valproat. Dosisreduktion af ganaxolon og/eller UGT-hæmmeren kan være nødvendig, når de gives i kombination.

Perorale antikonceptiva

Den potentielle interaktion mellem ganaxolon og perorale antikonceptionsmidler er ikke undersøgt.

Interaktion med ethanol

Samtidig brug af CNS-depressiva (herunder alkohol) kan øge risikoen for sedation og somnolens (se pkt. 4.4). Patienterne bør forbydes at indtage alkohol under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data om anvendelse af ganaxolon hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

ZTALMY frarådes under graviditet og hos fødedygtige kvinder, der ikke anvender antikonception.

Amning

Ganaxolon og metabolitter heraf udskilles i modermælk. Baseret på en gennemsnitlig mælkeindtagelse er den beregnede maksimale relative dosis til spædbørn af ganaxolon ca. 1 % af den materielle dosis. Ganaxolons virkning på nyfødte/spædbørn, der ammes, er ukendt, og det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for brystbarnet.

Det skal afgøres, om amning skal ophøre, eller behandling med ZTALMY undlades, under hensyn til fordelene ved amning for barnet og de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om ganaxolons indvirkning på fertiliteten. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ZTALMY påvirker i moderat til høj grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan forårsage somnolens, sedation og sedationsrelaterede bivirkninger som træthed og ataksi samt andre CNS-relaterede hændelser som svimmelhed (se pkt. 4.4). Patienterne bør frarådes at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske forsøg hos CDD-patienter er somnolens (29,4 %) og pyreksi (23,5 %).

Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger indberettet med ganaxolon i kliniske forsøg hos patienter med CDD med en gennemsnitlig eksponeringsvarighed på 411,5 dage (N = 102) er anført i tabellen nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori angives bivirkningerne efter aftagende alvorlighed.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Døsighed	Sedation Hypersomni Letargi Savlen
Mave-tarm-kanalen		Ptyalisme
Almene symptomer og reaktioner på	Pyreksi	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Somnolens og sedation

ZTALMY kan forårsage somnolens og sedation. I et placebokontrolleret studie vedrørende CDD var forekomsten af somnolens og sedation henholdsvis 31,4 % og 3,9 % hos patienter behandlet med ZTALMY, sammenholdt med henholdsvis 15,7 % og 3,9 % hos patienter behandlet med placebo. Disse bivirkninger optræder tidligt i behandlingen og er dosisrelaterede. Symptomerne kan aftage ved fortsat behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Med hensyn til overdosering er erfaringerne fra kliniske forsøg begrænsede. Bivirkninger i centralnervesystemet (f.eks. somnolens, sedation) er beskrevet at være dosisafhængige. I tilfælde af overdosering skal patienten observeres, og der skal gives passende symptomatisk behandling, herunder overvågning af vitaltegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptica, andre antiepileptica, ATC-kode: N03AX27.

Virkningsmekanisme

Ganaxolon er en methylanalog til det endogene neurosteroid allopregnanolon. Ganaxolon er et neuroaktivt steroid, der fuldstændigt og allosterisk modulerer receptorerne for gamma-aminobutyrat type A (GABA_A) i CNS ved at interagere med en genkendelsessekvens, der adskiller sig fra andre allosteriske GABA_A-receptormodulatorer.

Den nøjagtige mekanisme, hvorved ganaxolon udøver sine terapeutiske virkninger ved behandling af krampeanfald i forbindelse med CDD, er ukendt men dets antiepileptiske virkninger menes at skyldes denne modulation af GABA_A-receptorfunktionen, der frembringer konstant eller tonisk modulation af GABA-medieret inhibitorisk neurotransmission.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen ved behandling af anfald forbundet med CDD hos patienter på 2 år og derover blev fastlagt i et enkelt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie hos patienter i alderen 2 til 19 år (studie 1042-CDD-3001).

Patienterne, der indgik i studie 1042-CDD-3001 havde en CDKL5-variant, der var molekylært bekræftet eller antageligt patogen; deres anfald blev ikke tilstrækkeligt kontrolleret med mindst 2 tidligere samtidige AED-lægemidler, og de havde mindst 16 anfald af primær anfaldstype pr. 28 dage i hver 1-måned-periode i de 2 måneder forud for screeningen.

I alt indgik 101 patienter i studiet (51 patienter på placebo og 50 patienter på forsøgsmedicin). Patienterne var for størstedelen kvindelige (79,2 %, svarende til demografien ved CDD) og mellem 2 og 19 år (gennemsnit [standardafvigelse (SD)]: 7,26 [4,55]); heraf var de fleste pædiatriske (børn i alderen 2-11 år [82,2 %] eller unge [16,8 %]), og 96 % af patienterne fik samtidig behandling med antiepileptika. Det gennemsnitlige (SD) antal samtidige antiepileptika, der blev anvendt af forsøgspersonerne, var 2,2 (1,14) i placebogruppen og 2,6 (1,40) i ganaxolongruppen. De hyppigste (≥ 10 patienter) samtidige antiepileptika var valproat, levetiracetam, clobazam og vigabatrin.

Virningen blev hovedsageligt bedømt på den procentvise ændring fra baseline af hyppigheden af større motoriske anfald i 28 dage i løbet af den dobbeltblindede behandlingsfase på 17 uger. Større motoriske anfald omfatter bilateralt toniske, bilateralt kloniske, atoniske, generaliserede tonisk-kloniske og fokalt til bilateralt tonisk-kloniske anfald. Ved baseline var gennemsnitlige antal (SD) af større motoriske anfald i løbet af 28 dage 104,8 (173,53) for placebo og 117,2 (138,62) for ganaxolon.

Ved afslutningen af vedligeholdelsesfasen på 13 uger var der en statistisk signifikant forskel mellem den mediane procentvise ændring fra baseline i hyppigheden af større motoriske anfald hos patienter, behandlet med ganaxolon og patienter på placebo (se tabel 1).

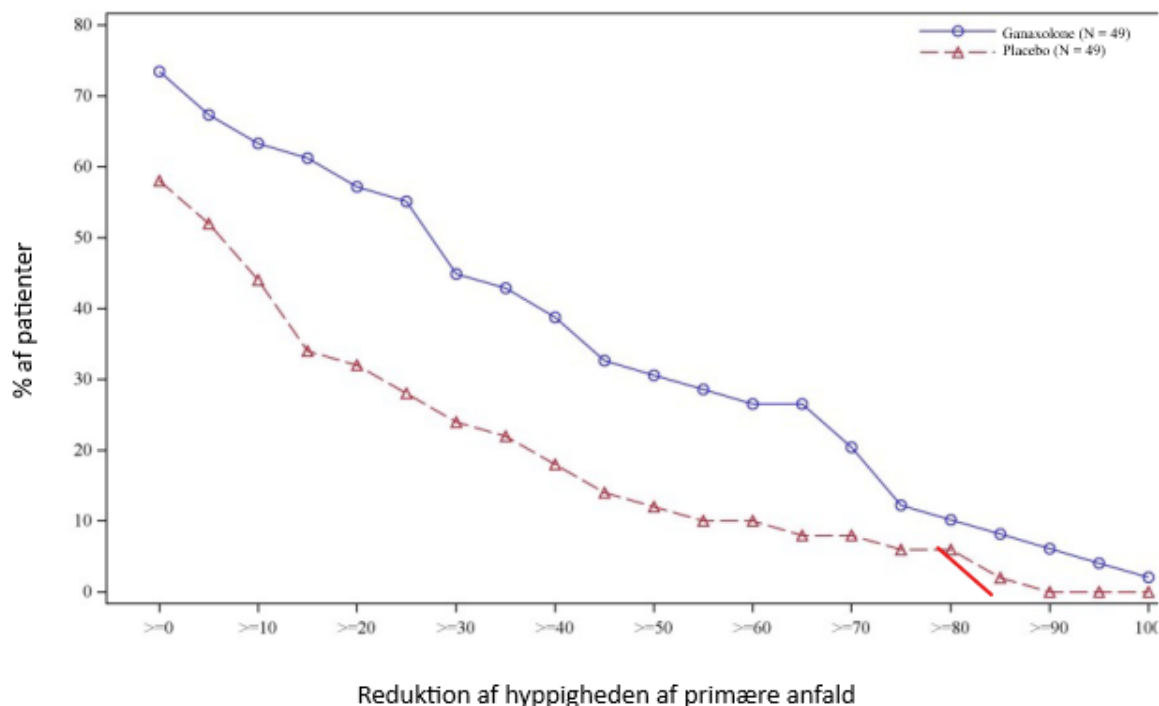
Tabel 1 Studie 1042-CDD-3001 Ændring i hyppigheden i løbet af 28 dage af større motoriske anfald i vedligeholdelsesfasen på 13 uger

	Placebo	Ganaxolon
Hyppighed af primære krampeanfald i løbet af 28 dage N	51	49
median procentuel ændring (SD) i vedligeholdelsesfasen på 13 uger	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
p-værdi i Wilcoxon-test		0,0097
Responstrate, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
forskel (95 % konfidensinterval)		18,6 (2,0; 34,9)
p-værdi ^a		0,0283

CI = 95 % konfidensinterval.

^a Respons defineres som en reduktion på mindst 50 % i forhold til baseline i hyppighed af primære krampeanfald i løbet af 28 dage. P-værdien er baseret på Fishers eksakte test.

Kurven over kumulativ respons viser, at ganaxolon medførte større reduktion end placebo i anfaldshyppigheden ved alle responstrater (se figur 1).

Figur 1**Studie 1042-CDD-3001 Kumulative respondentkurver over hyppigheden af typer af primære krampeanfald løbet af 28 dage i 13-ugers vedligeholdelsesfasen, intent-to-treat-populationen**Data fra åbent studie

CDD-patienter, der deltog i den dobbeltblindede fase af 1042-CDD-3001, kunne fortsætte i studiet og deltage i en åben forlængelsesfase. Det primære mål for den åbne forlængelsesfase var ganaxolons langsigtede sikkerhed og tolerabilitet. I den åbne forlængelsesfase undergik patienterne en blindet krydstitrering til en maksimal daglig dosis på 63 mg/kg/dag hos patienter <28 kg eller 1 800 mg/dag hos patienter på mindst 28 kg. Der er angivet data for 88 patienter, som deltog i den åbne forlængelsesfase og modtog ganaxolon i op til 3,5 år. I alt 47,7 % af patienterne trådte ud af studiet i den åbne forlængelsesfase, hovedsagelig som følge af tilbagetrækning foretaget af forsøgspersonen/forælderen (17,0 %), manglende virkning (15,9 %), og bivirkninger (11,4 %).

Voksne

CDD-populationen i studie 1042-CDD-3001 bestod hovedsagelig af pædiatriske patienter. To patienter var 19 år gamle på tidspunktet for optagelse i studiet (én randomiseret til placebo, én til ganaxolon). Syv patienter nåede 18-års alderen i studiets åbne forlængelsesfase. For disse patienter (n=9) var den mediane procentvise ændring i hyppigheden af større motoriske anfald fra baseline til de sidste 3 måneder af den åbne fase -32,1 % (interval -86,2 % til 72,7 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ZTALMY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved sygdom forårsaget af manglende CDKL5 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ganaxolon absorberes hurtigt, med en tid til maksimal observeret plasmakoncentration (T_{max}) på 2,0 til 3,0 timer ved steady state (C_{ss}). C_{ss} nås inden for 2-3 dage. Ganaxolon undergår førstestepassage-metabolisme, og den absolutte biotilgængelighed af ganaxolonsuspensionen er ca. 13 %.

Pædiatriske patienter i alderen 2 til < 6 år (median legemsvægt 14,8 kg) i alderen 6 til < 12 år (median legemsvægt 22,6 kg) og i alderen 12 til < 18 år (median legemsvægt 36,1 kg) havde en C_{max} på henholdsvis 247, 269 og 293 ng/ml og et AUC_{0-24} på henholdsvis 3 903, 3 998 og 4 106 ng*h/ml, når de fik en dosis på 21 mg/kg med en maksimal dosis på 600 mg tre gange dagligt. C_{max} og AUC_{0-24} hos voksne patienter var henholdsvis 292 ng/ml og 4 100 ng*h/ml.

Samtidig administration af ganaxolon og et måltid med højt fedtindhold øgede C_{max} til det dobbelte og AUC til det tredobbelte i forhold til fastende niveau. Virkningen af forskellige typer mad kendes ikke.

Fordeling

Ganaxolon fordeles ekstensivt i kroppen, og dets fordelingsvolumen er ca. 580 l. Ganaxolon er ca. 99 % proteinbundet i serum.

Biotransformation

Ganaxolon metaboliseres ekstensivt hos mennesker, og der er fundet over 50 fase 1- og fase 2-metabolitter. Metabolitmønstret for Ganaxolon ved steady state er endnu ikke karakteriseret. Steady state-metabolitmønstret kan være forskelligt fra enkeltdosis-mønstret som følge af den lange $t_{1/2}$ af ganaxolon. Ganaxolon metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 og UGTB15.

Hovedmetabolitten (M2) er identificeret og viser ingen aktivitet over for GABA_A-receptoren.

Elimination

Halveringstiden ($t_{1/2}$) for ganaxolon ved steady state var 7,8-10,1 timer. Efter en oral enkeltdosis på 300 mg [¹⁴C]-ganaxolon til raske mandlige forsøgspersoner blev 55 % af den samlede radioaktivitet genfundet i fæces (2 % som uændret ganaxolon), og 18 % af den samlede dosis radioaktivitet blev genfundet i urinen. Metabolitter af ganaxolon kan have en længere $t_{1/2}$ end ganaxolon – op til 230 timer.

Ganaxolon udskilles i modermælk i koncentrationer ca. 4 gange højere end i plasma (se pkt. 4.6).

Dosisproportionalitet og akkumulering

Ganaxolons farmakokinetik er generelt lineær mellem 200 mg og 600 mg (eller den pædiatriske ækvivalent hertil). Ved dosering tre gange dagligt er akkumuleringsfaktoren for C_{max} og AUC_{tau} henholdsvis 1,5 og 1,7.

Særlige populationer

Virksomheden af alder, køn og race

Farmakokinetiske populationsanalyser har vist, at der ikke er nogen klinisk relevant virkning af alder, køn eller etnisk oprindelse på eksponeringen for ganaxolon. CL, V og den maksimale absorberede dosis følger alle et allometrisk forhold til vægten. Der er ikke iagttaget klinisk relevante virkninger hos børn med legemsvægt under 28 kg som følge af vægtbaseret dosering. Farmakokinetiske populationssimuleringer viser, at eksponeringen for ganaxolon hos voksne var omvendt korreleret med

legemsvægten. Den kliniske relevans heraf kendes ikke på nuværende tidspunkt, da virkning og sikkerhed kun er påvist hos pædiatriske CDD-patienter med lav legemsvægt.

Pædiatrisk population

De observerede farmakokinetiske eksponeringer hos patienterne i studie 1042-CDD-3001 var sammenlignelige på tværs af aldersgrupperne 2 til under 6 år (gennemsnitsvægt 14,8 kg, n = 45), 6 til under 12 år (gennemsnitsvægt 22,6 kg, n = 28) og 12 til under 18 år (gennemsnitsvægt 36,1 kg, n = 16) og over 18 år (gennemsnitsvægt 35,1 kg, n = 2). Der foreligger ingen farmakokinetiske data for børn under 2 år.

Nedsat nyrefunktion

Ganaxolons farmakokinetik afveg ikke væsentligt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Efter oral administration af en enkeltdosis på 300 mg til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 15 og 30 ml/min.) var AUC_{0-inf} for ganaxolon 8 % mindre, og C_{max} 11 % mindre end for patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min, beregnet med Cockcroft-Gault-formlen). Patienter med terminal nyresygdom blev ikke undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Virningen af nedsat leverfunktion på ganaxolons farmakokinetik blev undersøgt efter en oral enkeltdosis på 300 mg. Der blev ikke observeret nævneværdig klinisk indvirkning på eksponeringen for ganaxolon efter administration til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) havde et ca. 5,8 gange højere AUC_{0-inf} end patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Studier af lægemiddelinteraktion

In vitro-vurdering af lægemiddelinteraktioner

In vitro-studier med ganaxolon viste, at der ikke kan forventes andre farmakokinetiske interaktioner. Ganaxolon er hverken en hæmmer eller induktor af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. *In vitro* hæmmede ganaxolon ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7. Ganaxolon hæmmer ikke BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP. Ganaxolon er ikke substrat for BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Toksicitet ved gentagen dosering

De primære virkninger hos dyr sås ved kliniske observationer vedrørende centralnervesystemet (f.eks. sedation), som var dosisbegrænsende og tilskrives en forstærket farmakologisk effekt.

I det toksikologiske studie med gentagen dosering i 12 måneder hos hunde blev der iagttaget en dosisafhængig stigning i hjertefrekvens ved ≥ 3 mg/kg/dag (svarende til det kliniske eksponeringsniveau), og der var tilfælde af sinustakykardi ved højere doser. Der var ingen ændringer i QTc-intervaller, blodtryksparametre eller histopatologiske korrelater.

Karcinogenicitet/genotoksicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ganaxolon. Ganaxolon anses ikke for at være genotoksisk.

Reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet

Studierne af reproduktions- og udviklingstoksicitet har begrænset værdi, da eksponeringsniveauerne lå langt under de klinisk relevante niveauer.

I studiet af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter sås forandringer i østrogencyklus.

I det kombinerede studie af embryo-føtal udvikling og præ- og postnatal udvikling hos rotter var drægtighedsperioden let forlænget, og der forekom mindre forsinkelser i afkommets vækst og relaterede udviklingsmæssige milepæle.

Studierne hos lakterende rotter viser, at ganaxolon og dets metabolitter udskilles i mælk, og at koncentrationerne generelt er højere i mælk end i plasma.

Det vides ikke, om ganaxolon krydser placenta.

Toksicitet hos unge

De histologiske forandringer hos unge rotter svarede til forandringerne hos voksne rotter baseret på AUC af eksponeringen. Sedation forekom ved lavere eksponeringer hos voksne end hos unge dyr. Hos unge mænd og kvinder forekom nedsat legemsvægtforøgelse og forsinket kønsmodning uden påvirkning af østrogencyklus eller fertilitets- og reproduktionsparametre. Eksponeringsniveauet hos unge dyr svarede til eller var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer.

Administration af ganaxolon medførte en dosisafhængig stigning i neurodegeneration i flere hjerneområder i overensstemmelse med resultaterne for andre GABA-modulatorer. Denne effekt havde ingen funktionelle neuroadfærdsmæssige konsekvenser i 13-ugers-studiet hos unge dyr. Eksponeringsniveauet hos unge dyr svarede til eller var lavere end de kliniske eksponeringsniveauer.

Misbrug

Ganaxolon deler et internt/subjektivt interoceptivt signal med benzodiazepiner og dosisafhængigt støttet selvadministration i en gnavermodel for belønning som tegn på, at ganaxolon har forstærkende egenskaber svarende til benzodiazepiners.

Afhængighed

Dyreforsøg tyder på, at pludselig seponering af ganaxolon kan medføre abstinenssymptomer.

Studier med metabolitter

På grundlag af *in vitro*-data kan en mulig hormonal virkning af metabolit M2 ved klinisk eksponering ikke udelukkes. I et 4-ugers toksicitetsstudie med gentagen dosering med direkte administration af M2 blev der hos hanrotter observeret acinær atrofi og nedsat sekretion i prostatakirtlen og vesiculæe seminales, korreleret med nedsat prostatavægt. Dette optrådte ved niveauer lidt over det kliniske eksponeringsniveau, og den kliniske relevans er fortsat ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose (E464)

Polyvinylalkohol (E1203)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Natriumbenzoat (E211)

Citronsyre, vandfri (E330)

Natriumcitratdihydrat (E311)

Kunstig kirsebæraroma (herunder propylenglycol [E1520] og benzylalkohol [E1519])

Sucralose (E955)

Simethiconemulsion (simethicon, polysorbat 65, methylcellulose, polyethylenglycolmonostearat, glycerolmonostearat, xanthangummi, benzoesyre [E210], sorbinsyre og rensset vand)

Rensset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Skal anvendes senest 30 dage efter anbrud af flasken.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske af højdensitetspolyetylen (HDPE) med børnesikret låg af polypropylen (PP), foret med induktionsfolie, pakket ind i æske sammen med kalibrerede genbrugelige orale doseringssprøjter (HDPE-stempel og polypropylencylinder) og en flaskeadapter (lavdensitetspolyethylen).

Hver æske indeholder:

- én 110 ml-flaske med to 3 ml orale doseringssprøjter, to 12 ml orale doseringssprøjter og én flaskeadapter, eller
- fem 110 ml-flasker med fem 12 ml orale doseringssprøjter og fem flaskeadaptere.

Hver 12 ml-sprøjte er inddelt i intervaller på 0,25 ml, og hver 3 ml-sprøjte er inddelt i intervaller på 0,1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf (herunder brugte/ubrugte flaskeadaptere og genbrugelige orale doseringssprøjter) skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited
10 Earlsfort Terrace

Dublin 2
D02 T380
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den første PSUR for dette præparat senest 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension
ganaxolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 50 mg ganaxolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), natriumbenzoat (E211), kunstig kirsebæraroma (herunder benzylalkohol [E1519]) og simethiconemulsion (herunder benzoesyre [E210]). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension

1 flaskepakning:

1 x 110 ml flaske

2 x 12 ml genbrugelige orale doseringssprøjter

2 x 3 ml genbrugelige orale doseringssprøjter

1 flaskeadapter

5-flaskepakning:

5 x 110 ml flasker

5 x 12 ml genbrugelige orale doseringssprøjter

5 flaskeadaptere

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Omrystes grundigt inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Ikke anvendt dosis kasseres 30 dage efter anbrud.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ZTALMY

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension
ganaxolon

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 50 mg ganaxolon.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: E218, E216, E211, E1519, E210. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral suspension
110 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse
Omrystes grundigt inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Kasseres 30 dage efter anbrud.
Kasseres senest: __/__/__

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension ganaxolon

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du eller patienten får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du eller dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du eller dit barn vide, før du eller dit barn begynder at tage ZTALMY
3. Sådan skal du tage ZTALMY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ZTALMY indeholder det aktive stof ganaxolon, et neuroaktivt steroid, der virker ved at binde sig til særlige modtagere (receptorer) og forhindre hjernen i at udvikle epileptiske anfald.

ZTALMY anvendes til behandling af en sjælden sygdom, der medfører epileptiske anfald og kaldes "manglende CDKL5 (cyclin-dependent kinase-like 5) (CDD) hos patienter i alderen 2-17 år. Hvis ZTALMY hjælper mod dine anfald, kan det fortsat anvendes, når du eller dit barn fylder 18 år.

ZTALMY anvendes i kombination med andre antiepileptiske lægemidler.

Dette lægemiddel vil mindske antallet af daglige epileptiske anfald, du eller dit barn kan komme ud for.

2. Det skal du eller dit barn vide, før du eller dit barn begynder at tage ZTALMY

Tag ikke ZTALMY, hvis du er allergisk over for ganaxolon eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du eller dit barn tager ZTALMY, hvis:

- **du eller dit barn mærker døsighed**
ZTALMY kan forårsage døsighed eller søvnighed eller en følelse af at være overdrevet rolig og afslappet (sederet). Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager ZTALMY, hvis du har betænkeligheder ved disse virkninger, eller hvis du tager lægemidler, der hæmmer centralnervesystemet (CNS-depressiva) som f.eks. andre krampestillende lægemidler, opiumlignende midler (opioider), midler mod depression (antidepressiva) eller alkohol, da de

kan øge den søvnfremkaldende og beroligende virkning af ZTALMY

- **hvis du eller dit barn har haft selvmordstanker eller tanker om selvskade**
Hvis du bemærker usædvanlige ændringer i dit humør eller din adfærd eller tænker på at skade dig selv eller selvmord, **skal du straks kontakte din læge**.
Hvis du tager vare på et barn med CDD, skal du holde øje med eventuelle usædvanlige ændringer i barnets humør eller adfærd, eller om det siger noget, der kan betyde, at det tænker på selvskade eller selvmord. **Hvis du bemærker nogen af disse ting, skal du straks kontakte lægen**
- **hvis du eller dit barn tidligere har haft alkohol- eller stofmisbrug**
ZTALMY kan potentielt misbruges eller anvendes til det forkerte formål. Hvis du tidligere har haft alkohol- eller stofmisbrug, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du tager ZTALMY
- **hvis du eller dit barn har svære leverproblemer**
Lægen vil overvåge dig nøje under behandlingen og vil muligvis nedsætte din dosis af ZTALMY.

Børn og unge

ZTALMY må ikke gives til børn under 2 år, da der ikke foreligger oplysninger om anvendelse til børn under denne alder.

Brug af anden medicin sammen med ZTALMY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Hvis ZTALMY tages sammen med visse andre lægemidler, kan det medføre bivirkninger, påvirke den måde, andre lægemidler virker på, eller påvirke den måde, ZTALMY virker på.

Du må ikke begynde eller stoppe med at tage andre lægemidler uden først at tale med lægen eller apotekspersonalet.

Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn tager et eller flere af følgende lægemidler, da det kan være nødvendigt at tilpasse din dosis af ZTALMY:

- Lægemidler indeholdende valproat, som anvendes til behandling af epilepsi, kan kræve nedsættelse af din dosis af ZTALMY
- Lægemidler, der kan nedsætte virkningen af ZTALMY, kan kræve, forøgelse af din dosis af ZTALMY:
- andre antiepileptiske eller krampestillende lægemidler som carbamazepin, phenytoin, phenobarbital og primidon
- antibiotika som rifampicin
- prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), som er et naturlægemiddel til behandling af let depression.

Vekselvirkningen (interaktionen) mellem dette lægemiddel og orale svangerskabsforebyggende midler ikke undersøgt. Kontakt lægen, hvis du bruger oral svangerskabsforebyggelse.

ZTALMY med alkohol

Alkohol bør undgås, da det kan forstærke den søvnfremkaldende og beroligende virkning af ZTALMY.

Graviditet

Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug af ZTALMY frarådes, hvis du er gravid eller kan blive gravid og ikke bruger svangerskabsforebyggelse.

Amning

Brug ikke ZTALMY, mens du ammer, medmindre din læge afgør, at fordelene ved at tage ZTALMY opvejer de mulige risici.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ZTALMY kan gøre dig døsig/søvrig. Hvis du bliver påvirket, må du ikke køre bil, cykle eller betjene maskiner, før du føler dig mere vågen.

ZTALMY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml og er således stort set natriumfrit.

ZTALMY indeholder natriumbenzoat og benzoesyre

Dette lægemiddel indeholder 0,92 mg natriumbenzoat og 0,00068 mg benzoesyre pr. ml. Natriumbenzoat og benzoesyre kan øge gulsot af hud og øjne hos nyfødte (indtil 4-ugers alderen).

ZTALMY indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder 0,00023 mg benzylalkohol pr. ml. Benzylalkohol kan forårsage allergiske reaktioner. Benzylalkohol har været forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, herunder vejrtrækningsbesvær ("gaspingsyndrom"), hos små børn. Giv det ikke til dit nyfødte barn (op til 4-ugers alderen), medmindre lægen anbefaler det. Må ikke anvendes hos små børn (under 3 år) i mere end en uge, medmindre lægen eller apotekspersonalet anbefaler det. Øget risiko som følge af akkumulering hos små børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Grunden hertil er, at benzylalkohol kan ophobes i kroppen og kan forårsage bivirkninger (såkaldt "metabolisk acidose").

ZTALMY indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat

Dette lægemiddel indeholder 1,02 mg methylparahydroxybenzoat og 0,2 mg propylparahydroxybenzoat i hver ml, hvilket kan medføre allergiske reaktioner (eventuelt forsinkede).

3. Sådan skal du tage ZTALMY

Behandlingen med ZTALMY bør indledes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af epilepsi. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægemidlet er en væske, der skal synkes (en oral suspension. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget (i ml) af den orale suspension der skal tages hver dag, og hvor mange gange dagligt den skal tages.

Lægen vil beregne dosen ud fra din legemsvægt. Du vil muligvis begynde med at få en lav dosis, som lægen gradvist øger over tid.

Hvis du har svært nedsat leverfunktion, vil din læge begynde med en lavere dosis og følge en anden plan for tilpasning (titrering) af dosen.

Patienter på 28 kg eller mindre

Du eller dit barn vil gradvist få dosen sat op i løbet af 4 uger, indtil den når det anbefalede daglige maksimum på 63 mg/kg/dag givet som tre separate doser hver 8. time.

Patienter på over 28 kg

Du eller dit barn vil gradvis få dosen sat op i løbet af 4 uger indtil den når det anbefalede maksimum på 1 800 mg/kg/dag givet som tre separate doser hver 8. time.

Det anbefales, at du tager 3 lige store doser dagen igennem. ZTALMY kan imidlertid gøre dig søvnig, og lægen kan afgøre, at du skal have en lavere dosis om dagen og en højere dosis om aftenen for at undgå søvnfremkaldende virkning om dagen.

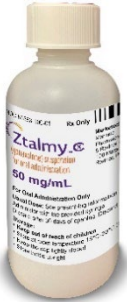
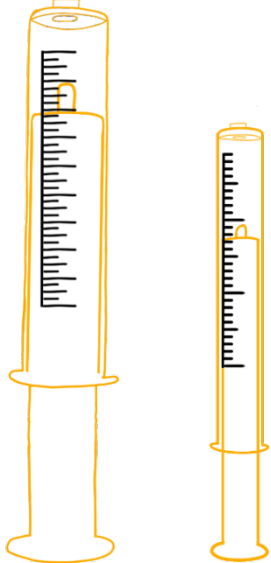
Tal med lægen, hvis du er usikker på din dosis, eller hvis du mener, det kan være nødvendigt at ændre den.

Sådan skal du tage ZTALMY

- Tag lægemidlet sammen med måltiderne eller kort tid efter
- Prøv om muligt at tage lægemidlet sammen med samme slags mad (f.eks. samme fedtindhold), så du får samme virkning hver gang
- Bland ikke ZTALMY med mad og drikke
- For at sikre en nøjagtig dosis skal du bruge de genbrugelige orale doseringsprøjter, der er vedlagt hver pakning.

Brugsanvisning

Hver enkeltflaskepakning indeholder:


Én flaske oral suspension med børnesikret låg	
To 12 ml og to 3 ml genbrugelige orale doseringsprøjter	
Én flaskeadapter	


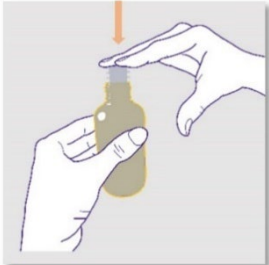


ZTALMY fås også i en pakning med fem flasker oral suspension, fem 12 ml genbrugelige orale doseringssprøjter og fem flaskeadaptore. Bemærk, at pakningen med fem flasker ZTALMY ikke indeholder en 3 ml genbrugelig oral doseringssprøjte.

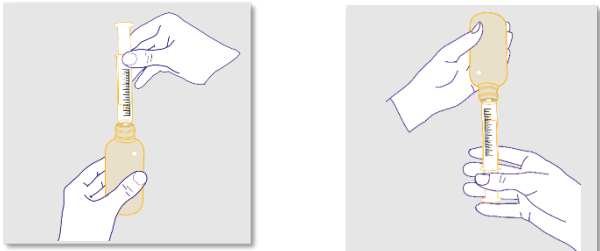
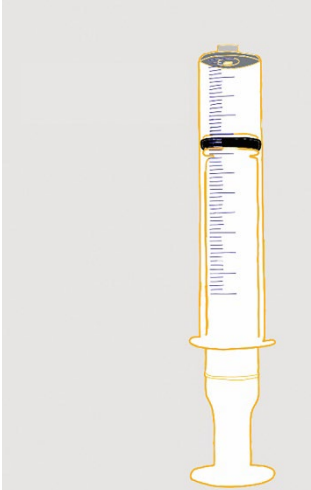
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du ikke er sikker på, hvordan du skal klargøre eller tage den ordinerede dosis af ZTALMY.
- I enkeltflaskepakningen er der genbrugelige 12 ml og 3 ml orale doseringssprøjter. Hvis din dosis er 3 ml eller derunder, skal du bruge de mindre 3 ml-sprøjter til at tage lægemidlet. Hvis din dosis er over 3 ml, skal du bruge de større 12 ml-sprøjter til at tage din dosis.
- Brug altid den korrekte genbrugelige orale doseringssprøjte, der følger med ZTALMY, for at sikre, at du afmåler den rigtige mængde ZTALMY. Brug ikke en spiseske. Bland ikke ZTALMY sammen med mad eller drikke for at indgive det.
- Hver 3 ml-doseringssprøjte kan anvendes i 16 dage i træk. Efter 16 dage skal du kassere den brugte doseringssprøjte og bruge reservesprøjten i æsken.
- Brug ZTALMY inden for 30 dage efter anbrud af flasken. På flaskens etiket er der plads til, at du kan skrive datoen for kassering af flasken efter anbrud for ikke at glemme den.
- Efter 30 dage skal du kassere tilbageværende rester af ZTALMY og bruge en ny flaske.

Klargøring af flasken:

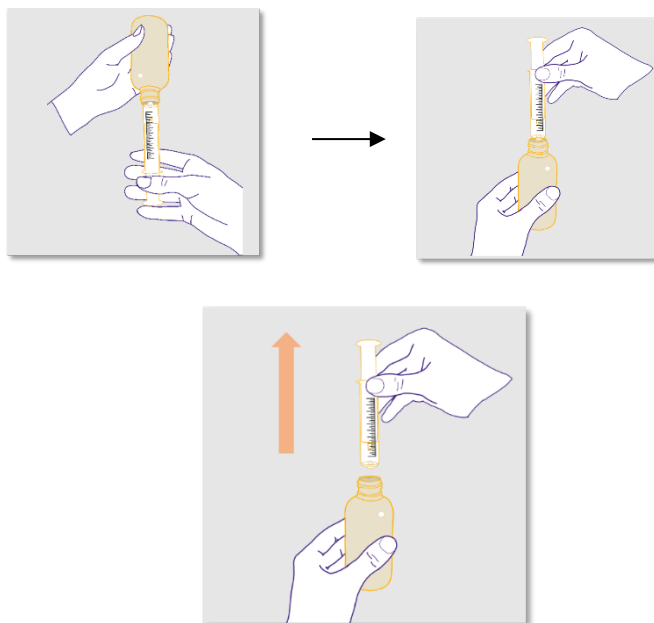
<p>1. Hold flasken i hånden, og ryst den godt op og ned i 1 minut.</p> <p>Ryst altid flasken godt i 1 minut, og lad derefter flasken stå i 1 minut, så skummet fra omrystningen sætter sig før hver dosis ZTALMY, du afmåler og giver. Det vil hjælpe med at afmåle den rigtige mængde lægemiddel.</p> <p>BEMÆRK: Dette trin skal følges for hver dosis af lægemidlet.</p>	
<p>2. Fjern det børnesikrede låg på flasken ved at trykke låget ned, mens du drejer det venstre om (mod uret).</p>	
<p>3. Punktér, og fjern induktionsforseglingen fra flasken.</p> <p>BEMÆRK: Dette trin skal kun følges første gang flasken bruges.</p>	

	
<p>4. Hold stramt om flasken med den ene hånd, tryk flaskeadapteren fast i flaskehalsen med den anden hånd, og sørg for, at den er helt på plads i flasken. Adapteren kan løsne sig og forårsage tilstopning, hvis den ikke er sat helt ind.</p> <p>BEMÆRK: Fjern ikke flaskeadapteren fra flasken, efter at den er sat ind.</p>	

Klargøring af dosis:

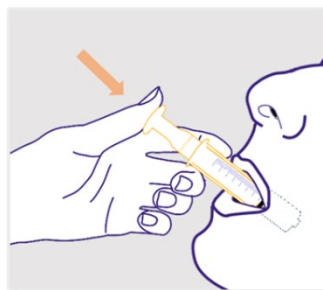
<p>5. Før spidsen af den korrekte genbrugelige orale doseringssprøjte helt ind i flaskeadapteren, og vend flasken på hovedet med den orale sprøjte på plads.</p> <p>Det er vigtigt, at du bruger den rigtige genbrugelige orale doseringssprøjte til at afmåle dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hvis din dosis er 3 ml (150 mg) eller derunder, skal du bruge den mindre 3 ml-sprøjte. • Hvis din dosis er over 3 ml (150 mg), skal du bruge den større 12 ml-sprøjte. 	
<p>6. Træk langsomt sprøjtens stempel tilbage, så det nødvendige volumen (antal ml) af opløsningen trækkes op i sprøjten. Stil enden af stemplet ud for markeringen svarende til det nødvendige volumen, som angivet overfor.</p> <p>Hvis der er en luftboble i sprøjten, så tryk væsken tilbage i flasken, mens du holder flasken på hovedet, og gentag trin 6, til boblen er væk.</p>	

7. Vend flasken til opretstående, og fjern forsigtigt den orale sprøjte fra adapteren.

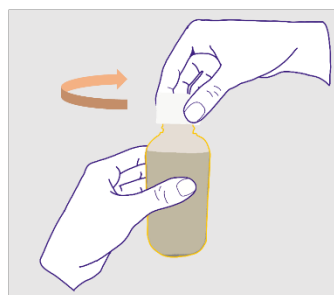


For at tage eller give ZTALMY:

8. Før spidsen af den orale sprøjte ind bag kinden, og tryk forsigtigt stemplet ind, så lægemidlet afgives. Stemplet må ikke trykkes kraftigt ind, og lægemidlet må ikke sprøjtes mod det bageste af munden eller svælget.

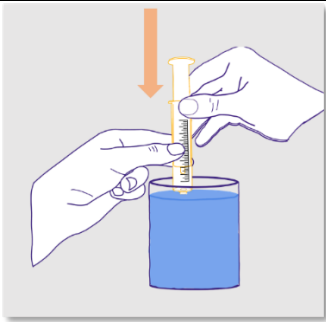
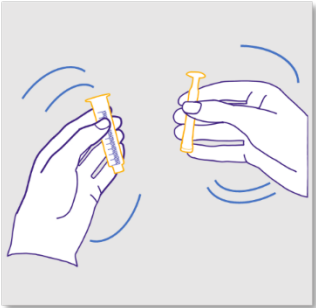


9. Skru det børnesikrede låg stramt på flasken ved at dreje låget højre om (med uret). Du behøver ikke at fjerne flaskeadapteren. Låget passer til den.



10. Vask den orale sprøjte straks efter brug. Fjern stemplet fra sprøjtens cylinder, og skyl begge dele med postevand ved stuetemperatur.

Advarsel:

<p>Brug ikke blegemiddel eller andre stærke rengøringsmidler. Kom ikke den orale sprøjte i opvaskemaskinen.</p>	
<p>11. Ryst eventuelt vand af begge sprøjtens dele, og lad dem lufttørre hver for sig indtil de skal bruges næste gang. Sørg for, at begge dele er helt tørre, inden stemplet igen sættes i sprøjtens cylinder indtil de skal bruges næste gang. Hvis begge dele ikke er helt tørre før næste dosis, skal du bruge den rigtige reservesprøjte i pakningen.</p> <p>Når du bruger den 12 ml-sprøjte, der følger med hver flaske, skal du ikke kassere de genbrugelige orale sprøjter, før flasken er tom. Når 3 ml-sprøjten anvendes, skal den kasseres efter 16 dage.</p>	
<p>12. Gentag trin 1-3 og 6-12 for hver efterfølgende dosis.</p>	

Hvis du har taget for meget ZTALMY

Hvis du ved et uheld har taget for meget ZTALMY, skal du straks sige det til lægen eller apotekspersonalet eller kontakte den nærmeste akutafdeling eller skadestue, og tage lægemidlet med. Du kan blive døsigt eller søvngig af at tage for meget lægemiddel.

Hvis du har glemt at tage ZTALMY

Hvis du glemmer at tage en dosis, kan den glemte dosis tages indtil 4 timer før næste planlagte dosis. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, anbefales det at springe dosen over og fortsætte med næste planlagte dosis.

Hvis du holder op med at tage ZTALMY

Du må ikke nedsætte dosen eller holde op med at tage ZTALMY uden først at tale med lægen. Hvis du pludselig stopper med denne behandling, kan det øge antallet af anfald. Lægen vil forklare, hvordan du aftrapper brugen af ZTALMY.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan få følgende bivirkninger af dette lægemiddel. **Fortæl det til lægen**, hvis du får nogen af følgende:

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- kvalme, opkastning eller søvnighed
- feber.

Almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 100 personer):

- følelse af at være overdrevent rolig eller afslappet
- overdreven træthedsfølelse om dagen eller overdrevent søvnbehov om natten
- manglende energi
- savlen
- mere spyttflåd end normalt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Ikke anvendt lægemiddel kasseres 30 dage efter anbrud.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse foranstaltninger vil medvirke til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ZTALMY indeholder:

- Aktivt stof: ganaxolon. Hver ml oral suspension indeholder 50 mg ganaxolon.
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose (E464), polyvinylalkohol (E1203), natriumlaurylsulfat (E487), methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), natriumbenzoat (E211), vandfri citronsyre (E330), natriumcitratdihydrat (E311), kunstig kirsebæraroma (herunder propylenglycol [E1520] og benzylalkohol [E1519]), sucralose (E955), simethiconemulsion (simethicon, polysorbat 65, methylcellulose, polyethelen, glycolmonostearat, glycerolmonostearat, xanthangummi, benzoesyre [E210], sorbinsyre og rensset vand), rensset vand (se også punkt 2 "ZTALMY indeholder natrium"; "ZTALMY indeholder natriumbenzoat", "ZTALMY indeholder benzoesyre", "ZTALMY indeholder benzylalkohol", og "ZTALMY indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat").

Udseende og pakningsstørrelser

ZTALMY er en hvid til offwhite oral suspension. Den leveres i en plastflaske med børnesikret låg af plast. Hver flaske indeholder 110 ml oral suspension.

ZTALMY leveres i pakninger med enten:

- én flaske med oral suspension, to 12 ml og to 3 ml orale doseringssprøjter og én flaskeadapter, eller
- fem flasker med oral suspension, fem 12 ml orale doseringssprøjter og fem flaskeadaptere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

Fremstiller

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, bedes du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Orion Pharma BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf.: +45 8614 00 00

Nederland

Orion Pharma BVBA/SPRL
Tel: +32 (0)15 64 10 20

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

Česká republika

Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 703 305

España

Orion Pharma S.L.
Tel: + 34 91 599 86 01

Deutschland

Österreich
Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: + 353 1 428 7777

Ελλάδα

Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

Italia

Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

France

Orion Pharma
Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Magyarország

Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd
Τηλ.: +357 22056300

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 8 333 177

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS
Tlf.: + 47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

Hrvatska

Orion Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 600 8015

Malta

Salomone Pharma
Tel: +356 21220174

Slovenská republika

Orion Pharma s.r.o.
Tel: +420 234 703 305

България

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177

Slovenija

Orion Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 600 8015

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: + 358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

United Kingdom (Northern Ireland):

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.