

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZTALMY 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Ganaxolon.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält:

- 0,92 mg Natriumbenzoat
- 0,00068 mg Benzoesäure
- 0,00023 mg Benzylalkohol
- 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)
- 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiß bis cremefarbene Suspension.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelkrankung (CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

##### Kinder und Jugendliche

ZTALMY sollte schrittweise titriert werden, um eine individuelle klinische Reaktion und Verträglichkeit zu erreichen. Patienten, die die in den folgenden Tabellen aufgeführten Dosierungsschritte nicht vertragen, können die niedrigere Dosis für weitere Tage beibehalten, bevor sie auf die nächste Dosis umgestellt werden. Wenn die nächste Dosis immer noch nicht vertragen wird, können die Patienten auf die vorherige niedrigere Dosis zurückgehen.

Es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in 3 gleichen Dosen über den Tag verteilt einzunehmen. Wenn dies von einem Patienten nicht vertragen wird, kann die Dosis angepasst werden, um die Symptome zu kontrollieren (z. B. Somnolenz), vorausgesetzt, die tägliche Gesamtdosis wird eingenommen.

*Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 28$  kg*

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 63 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag erforderlich.

Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Woche 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Woche 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
ab Woche 4	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

*Patienten mit einem Gewicht  $> 28$  kg*

Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 1 800 mg pro Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 900 mg/Tag erforderlich.

Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	150 mg	3	450 mg
Woche 2	300 mg	6	900 mg
Woche 3	450 mg	9	1 350 mg
ab Woche 4	600 mg	12	1 800 mg

Erwachsene

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungsbeginns mit ZTALMY bei Patienten über 17 Jahren ist noch nicht erwiesen. Bei Jugendlichen, bei denen ein eindeutiger Nutzen der Behandlung nachgewiesen wurde, kann die Behandlung bis ins Erwachsenenalter fortgesetzt werden. Ein Behandlungsbeginn bei Erwachsenen wird jedoch nicht empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Bevölkerungsgruppe noch nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Abbruch der Behandlung

Wenn ZTALMY abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 15 mg/kg verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 450 mg verringert werden. ZTALMY kann im Notfall sofort und

ohne Herabtitrierung abgesetzt werden, jedoch wird eine Herabtitrierung empfohlen, um das Risiko einer erhöhten Anfallsfrequenz und eines Status epilepticus zu minimieren.

### Versäumte Dosen

Versäumte Dosen können bis zu 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden. Wenn die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, wird empfohlen, die Dosis auszulassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortzufahren.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von ZTALMY bei Patienten mit CDD im Alter ab 65 Jahren vor. Die Dosen bei älteren Patienten sollten auf der Grundlage des klinischen Status und der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel sorgfältig ausgewählt werden. Bei Beginn der Behandlung älterer Patienten wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen.

#### *Nierenfunktionsstörung*

ZTALMY kann bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob ZTALMY dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte die anfängliche Zieldosis die Hälfte der empfohlenen Zieldosis betragen. Die Dosistitration sollte durchgeführt werden, wie in der/den nachstehenden Tabelle(n) beschrieben.

Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

<b>Woche</b>	<b>Dosis (dreimal täglich eingenommen)</b>	<b>ml/kg pro Einzeldosis</b>	<b>Gesamttagesdosis</b>
Woche 1	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
Woche 2	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
Woche 3	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
ab Woche 4	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht über 28 kg ist nachstehend dargestellt:

<b>Woche</b>	<b>Dosis (dreimal täglich eingenommen)</b>	<b>ml pro Einzeldosis</b>	<b>Gesamttagesdosis</b>
Woche 1	75 mg	1,5	225 mg
Woche 2	150 mg	3	450 mg
Woche 3	225 mg	4,5	675 mg
ab Woche 4	300 mg	6	900 mg

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung können je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit höhere oder niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZTALMY bei Säuglingen unter 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZTALMY bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Es liegen keine Daten zur Durchführbarkeit der Anwendung über eine Magensonde vor.

ZTALMY muss zu oder kurz nach den Mahlzeiten eingenommen werden, und jede Dosis sollte, wenn möglich, mit einer ähnlichen Art von Nahrung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). ZTALMY darf vor der Einnahme nicht mit Nahrungsmitteln oder Getränken vermischt werden.

ZTALMY sollte nur mithilfe der wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen angewendet werden, die in jeder Packung enthalten sind, um eine genauere Abmessung der Dosis zu ermöglichen.

Jede wiederverwendbare 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,25-ml-Schritten (jeder 0,25-ml-Schritt entspricht 12,5 mg Ganaxolon), und jede wiederverwendbare 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,1-ml-Schritten (jeder 0,1-ml-Schritt entspricht 5 mg Ganaxolon). Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden. Wenn die berechnete Dosis 3 ml (150 mg) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die berechnete Dosis mehr als 3 ml (150 mg) beträgt, sollte die größere 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Somnolenz und Sedierung

ZTALMY verursacht Somnolenz und Sedierung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Andere Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, einschließlich gleichzeitig angewandeter Arzneimittel gegen Krampfanfälle, Opioide, Antidepressiva und Alkohol, könnten die Somnolenz und die sedierende Wirkung verstärken.

#### Suizidales Verhalten und Suizidgedanken

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika (AED) behandelt wurden, in verschiedenen Indikationen berichtet. Eine Meta-Analyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit AED hat ein geringfügig erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken ergeben. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos mit Ganaxolon nicht aus.

Die Betreuungspersonen des Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bei notwendigen Änderungen des Behandlungsschemas auf Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder selbstschädigendem Verhalten zu achten. Die Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, bei Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder Selbstverletzungen ärztlichen Rat einzuholen.

### Alkoholkonsum

In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Ganaxolon die Wirkung von Alkohol verstärkt. Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

### CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom-P450(CYP)-3A4-Induktoren, z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Johanniskraut, sollte vermieden werden, da sie die Ganaxolon-Exposition herabsetzen können (siehe Abschnitt 4.5).

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde ein Anstieg der Ganaxolon-Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### Missbrauch

ZTALMY besitzt Missbrauchspotenzial (siehe Abschnitt 5.3).

### Abhängigkeit

Es war nicht möglich, die körperliche Abhängigkeit während der klinischen Studien mit Ganaxolon zu beurteilen; Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass ein abruptes Absetzen von Ganaxolon zu Entzugserscheinungen führen kann (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Es wird daher empfohlen, Ganaxolon entsprechend den Dosierungsempfehlungen schrittweise zu verringern, es sei denn, die Symptome erfordern ein sofortiges Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tagesdosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,92 mg Natriumbenzoat und 0,00068 mg Benzoesäure pro ml. Benzoesäure/ Natriumbenzoat können Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält 0,00023 mg Benzylalkohol pro ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gaspingsyndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Ihrem neugeborenen Baby (jünger als 4 Wochen) an, es sei denn, Ihr Arzt hat es empfohlen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

Dieses Arzneimittel enthält 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) pro ml. Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor verringert die Ganaxolon-Exposition.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin senkte die  $AUC_{0-inf}$  von Ganaxolon um etwa 57-68 %. Enzyminduzierende Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon) und Johanniskraut können zu ähnlich niedrigeren Plasmaexpositionen von Ganaxolon führen. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Ganaxolon erhalten, oder bei Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika oder Johanniskraut einnehmen oder deren Dosis erhöhen, kann eine Dosissteigerung erforderlich sein; die maximale Tagesdosis sollte jedoch nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

### CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ganaxolon mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei gesunden Probanden die AUC von Ganaxolon um 17 % ( $C_{max}$  unverändert). Es ist nicht zu erwarten, dass die Veränderungen der Ganaxolon-Expositionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken, moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren klinisch signifikant sind.

### UGT-Hemmer

Ganaxolon ist ein Substrat für UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B15. Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ganaxolon in Kombination mit UGT-Hemmern wie Valproat durchgeführt. Eine Dosisverringerng von Ganaxolon und/oder dem UGT-Hemmer kann bei kombinierter Anwendung erforderlich sein.

### Orale Kontrazeptiva

Die mögliche Wechselwirkung von Ganaxolon mit oralen Kontrazeptiva ist nicht untersucht worden.

### Ethanol-Wechselwirkung

Die gleichzeitige Anwendung mit ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) kann das Risiko für Sedierung und Somnolenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ganaxolon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Ztalmly während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Ganaxolon und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Ausgehend von einer durchschnittlichen Milchaufnahme beträgt die berechnete maximale relative Dosis von Ganaxolon beim Säugling etwa 1 % der mütterlichen Dosis. Es ist nicht bekannt, ob Ganaxolon Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit ZTALMY zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ganaxolon auf die Fertilität beim Menschen vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

ZTALMY hat einen mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz, Sedierung und Sedierung-bezogene Nebenwirkungen wie Ermüdung und Ataxie sowie andere ZNS-bezogene Ereignisse wie Schwindel verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien bei Patienten mit CDD gehören Somnolenz (29,4 %) und Pyrexie (23,5 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Ganaxolon in klinischen Studien bei Patienten mit CDD berichteten Nebenwirkungen mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 411,5 Tagen (N = 102) sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sedierung Hypersomnie Lethargie Sialorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Hypersekretion von Speichel
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie	

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Somnolenz und Sedierung*

ZTALMY kann Somnolenz und Sedierung verursachen. In einer placebokontrollierten Studie zur Behandlung von CDD lag die Inzidenz von Somnolenz und Sedierung bei 31,4 % bzw. 3,9 % der mit ZTALMY behandelten Patienten im Vergleich zu 15,7 % bzw. 3,9 % der mit Placebo behandelten Patienten. Diese Nebenwirkungen treten zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung auf und sind dosisabhängig; die Symptome können bei fortgesetzter Behandlung abnehmen.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien in Bezug auf Überdosierung vor. Es wurde berichtet, dass unerwünschte Ereignisse im zentralen Nervensystem (z. B. Somnolenz, Sedierung) dosisabhängig sind.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu beobachten und angemessen symptomatisch zu behandeln, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX27.

#### Wirkmechanismus

Ganaxolon ist ein Methylanalogon des endogenen Neurosteroids Allopregnanolon. Ganaxolon ist ein neuroaktives Steroid, das Gamma-Aminobuttersäure Typ A (GABA<sub>A</sub>)-Rezeptoren im ZNS positiv und allosterisch moduliert, indem es mit einer Erkennungsstelle interagiert, die sich von anderen allosterischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptormodulatoren unterscheidet.

Der genaue Mechanismus, durch den Ganaxolon seine therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit CDD ausübt, ist nicht bekannt; es wird jedoch davon ausgegangen, dass seine antikonvulsiven Wirkungen aus dieser Modulation der Funktion des GABA<sub>A</sub>-

Rezeptors resultieren, was eine konstante oder tonische Modulation der GABA-vermittelten hemmenden Neurotransmission bewirkt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit CDD bei Patienten ab 2 Jahren wurde in einer einzigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an Patienten im Alter von 2 bis 19 Jahren nachgewiesen (Studie 1042-CDD-3001).

Patienten, die in die Studie 1042-CDD-3001 aufgenommen wurden, hatten eine molekulare Bestätigung einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen CDKL5-Variante, ihre Anfälle waren durch mindestens zwei vorherige gleichzeitig eingenommene AED-Arzneimittel unzureichend kontrolliert und sie hatten in dem 2-Monatszeitraum vor dem Screening mindestens 16 Ereignisse von primären Anfällen pro 28 Tage innerhalb jedes 1-Monats-Zeitraum.

Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie aufgenommen (51 Placebo und 50 Studienarzneimittel). Die Patienten waren überwiegend weiblich (79,2 %; entspricht der Demografie der Patienten mit CDD) und zwischen 2 und 19 Jahre alt (Mittelwert [Standardabweichung (SD)]: 7,26 [4,55]), wobei die Mehrheit Kinder (im Alter von 2 bis 11 Jahren [82,2 %] und Jugendliche [16,8 %]) waren; 96 % der Patienten wurden gleichzeitig mit AED behandelt. Die mittlere (SD) Anzahl gleichzeitig angewandeter AED durch die Probanden betrug 2,2 (1,14) in der Placebo-Gruppe und 2,6 (1,40) in der Ganaxolon-Gruppe. Die häufigsten ( $\geq 10$  Patienten) gleichzeitig angewendeten AED waren Valproat, Levetiracetam, Clobazam und Vigabatrin.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle innerhalb von 28-Tagen zum Ausgangswert während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Zu den schweren motorischen Anfällen gehören bilaterale tonische, bilaterale klonische, atonische, generalisierte tonisch-klonische und fokale bis bilaterale tonisch-klonische Anfälle. Bei Studienbeginn betrug die mittlere (SD) Anzahl schwerer motorischer Anfälle über 28 Tage 104,8 (173,53) bei Placebo und 117,2 (138,62) bei Ganaxolon.

Am Ende der 13-wöchigen Erhaltungsphase gab es bei mit Ganaxolon behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1 Studie 1042-CDD-3001 Änderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage in der 13-wöchigen Erhaltungsphase**

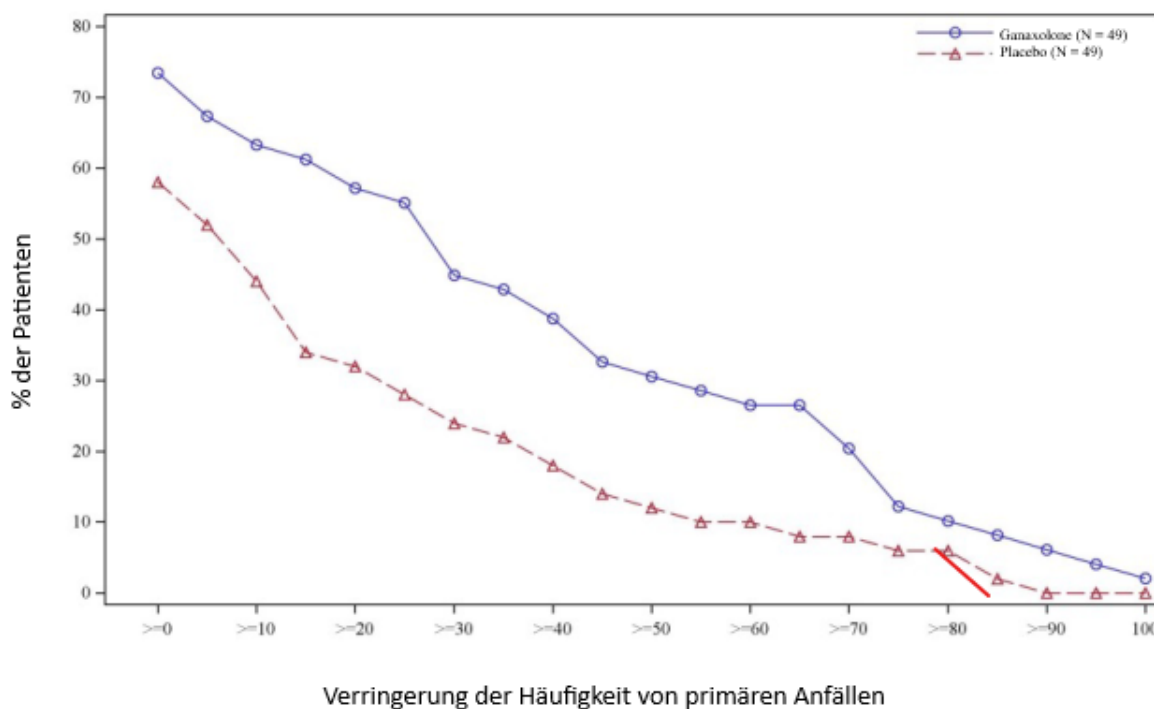
	<b>Placebo</b>	<b>Ganaxolon</b>
28-Tage-Häufigkeit von Primäranfällen, N	51	49
Erhaltung über 13 Wochen, mittlere prozentuale Veränderung (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wilcoxon-Test p-Wert		0,0097
Ansprechrate, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Differenz (95 %-KI)		18,6 (2,0, 34,9)
p-Wert <sup>a</sup>		0,0283

KI = 95 % Konfidenzintervall.

<sup>a</sup> Das Ansprechen ist definiert als eine Verringerung der Häufigkeit von Anfällen über 28 Tage um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert. Der p-Wert basiert auf dem Exakten Test nach Fisher.

Die kumulative Response-Kurve zeigt, dass Ganaxolon bei allen Ansprechraten eine stärkere Verringerung der Anfallshäufigkeit bewirkte als Placebo (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1 Studie 1042-CDD-3001 Kumulative Response-Kurven der Häufigkeit von primären Anfällen über 28 Tage – 13-wöchige Erhaltungsphase, Intent-to-treat-Population**



#### Im Rahmen der offenen Anschlussstudie gewonnene Daten

CDD-Patienten, die an der doppelblinden Phase von 1042-CDD-3001 teilnahmen, konnten die Studie fortsetzen und an einer offenen Verlängerungsphase teilnehmen. Das primäre Ziel der offenen Verlängerungsphase war die Langzeitsicherheit und die Verträglichkeit von Ganaxolon. Um in die offene Verlängerungsphase einzutreten, wurden die Patienten verblindet schrittweise auf eine maximale Tagesdosis von 63 mg/kg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 28 kg bzw. 1 800 mg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht von mindestens 28 kg umgestellt. Es wurden Daten für 88 Patienten gemeldet, die an der offenen Verlängerungsphase teilnahmen und bis zu 3,5 Jahre lang Ganaxolon erhielten. Insgesamt 47,7 % der Patienten brachen die Studienteilnahme während der offenen Verlängerungsphase ab, wobei die wesentlichen Gründe Absetzen durch den Prüfungsteilnehmer/Eltern (17,0 %), mangelnde Wirksamkeit (15,9 %) und unerwünschte Ereignisse (11,4 %) waren.

#### Erwachsene

Die CDD-Population in Studie 1042-CDD-3001 bestand hauptsächlich aus pädiatrischen Patienten. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns 19 Jahre alt (eine Person wurde zu Placebo, eine zu Ganaxolon randomisiert). Sieben Patienten erreichten während der offenen Verlängerungsphase der Studie das Alter von 18 Jahren. Bei diesen Patienten (n = 9) betrug die mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle von Studienbeginn bis zu ihren letzten 3 Monaten in der offenen Verlängerungsphase -32,1 % (Bereich -86,2 % bis 72,7 %).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZTALMY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei

CDKL5-Mangelkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Ganaxolon wird rasch resorbiert, mit einer Zeit bis zur maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) von 2,0 bis 3,0 Stunden im Steady-State ( $C_{ss}$ ).  $C_{ss}$  wird innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht. Ganaxolon unterliegt einem First-Pass-Metabolismus, die absolute Bioverfügbarkeit der Ganaxolon-Suspension beträgt etwa 13 %.

Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren (mittleres Körpergewicht 14,8 kg), im Alter von 6 bis < 12 Jahren (mittleres Körpergewicht 22,6 kg) und im Alter von 12 bis < 18 Jahren (mittleres Körpergewicht 36,1 kg) hatten eine  $C_{max}$  von 247 ng/ml, 269 ng/ml bzw. 293 ng/ml und eine  $AUC_{0-24}$  von 3 903 ng\*h/ml, 3 998 ng\*h/ml bzw. 4 106 ng\*h/ml, wenn eine Dosis von 21 mg/kg mit einer Höchstdosis von 600 mg dreimal täglich angewendet wurde. Die  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-24}$  bei erwachsenen Patienten betragen 292 ng/ml bzw. 4 100 ng\*h/ml.

Die gleichzeitige Anwendung von Ganaxolon mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die  $C_{max}$  um das 2-Fache und die  $AUC$  um das 3-Fache im Vergleich zu den Nüchtern-Konzentrationen. Die Wirkung verschiedener Arten von Nahrung ist nicht bekannt.

### Verteilung

Ganaxolon wird über den gesamten Körper extensiv verteilt, und sein Verteilungsvolumen beträgt etwa 580 l. Ganaxolon ist zu etwa 99 % an Serumprotein gebunden.

### Biotransformation

Ganaxolon wird beim Menschen extensiv metabolisiert, und es wurden über 50 Metaboliten der Phase 1 und der Phase 2 nachgewiesen. Das Ganaxolon-Metabolitenmuster im Steady-State ist bisher noch nicht charakterisiert worden. Das Metabolitenmuster im Steady-State kann sich angesichts der langen  $t_{1/2}$  von Ganaxolon von dem der Einzeldosis unterscheiden. Ganaxolon wird von CYP3A4 und CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 und UGTB15 metabolisiert.

Der Hauptmetabolit (M2) wurde identifiziert und zeigte am  $GABA_A$ -Rezeptor keine Aktivität.

### Elimination

Die Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) für Ganaxolon im Steady-State betrug 7,8 bis 10,1 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg [ $^{14}C$ ]-Ganaxolon bei gesunden männlichen Probanden wurden 55 % der gesamten Radioaktivität im Stuhl (2 % als unverändertes Ganaxolon) und 18 % der gesamten Radioaktivität im Urin wiedergefunden. Metaboliten von Ganaxolon können eine bis zu 230 Stunden längere  $t_{1/2}$  als Ganaxolon haben.

Ganaxolon wird in die Muttermilch ausgeschieden, die Konzentrationen waren etwa 4 Mal höher als im Plasma (siehe Abschnitt 4.6).

### Dosisproportionalität und Akkumulation

Die Pharmakokinetik von Ganaxolon ist im Allgemeinen zwischen 200 mg und 600 mg (oder dem pädiatrischen Äquivalent) linear. Bei dreimaliger täglicher Anwendung beträgt das  $C_{max}$ - und das  $AUC_{tau}$ -Akkumulationsverhältnis das 1,5-Fache bzw. das 1,7-Fache.

## Spezielle Patientengruppen

### Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Rasse

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft im Zusammenhang mit Ganaxolon. CL, V und die höchste resorbierte Dosis weisen alle einen allometrischen Zusammenhang zum Gewicht auf. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 28 kg wurden aufgrund der gewichtsbasierten Dosierung keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet. Populationspharmakokinetische Simulationen lassen darauf schließen, dass die Ganaxolon-Exposition bei Erwachsenen umgekehrt mit dem Körpergewicht korreliert. Die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt, da die Wirksamkeit und Sicherheit nur für pädiatrische CDD-Patienten mit niedrigem Körpergewicht nachgewiesen wurden.

### Kinder und Jugendliche

Die beobachteten pharmakokinetischen Expositionen bei Patienten in Studie 1042-CDD-3001 waren über die Altersgruppen 2 bis 6 Jahre (mittleres Gewicht: 14,8 kg, n = 45), 6 bis 12 Jahre (mittleres Gewicht: 22,6 kg, n = 28) und 12 bis 18 Jahre (mittleres Gewicht: 36,1 kg, n = 16) sowie über 18 Jahre (mittleres Gewicht: 35,1 kg, n = 2) hinweg vergleichbar. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Kinder unter 2 Jahren vor.

### Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ganaxolon war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht signifikant verändert. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 300 mg bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min) sank die  $AUC_{0-inf}$  von Ganaxolon um 8 % und die  $C_{max}$  um 11 % im Vergleich zu der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\geq 90$  ml/min nach Cockcroft-Gault). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.

### Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ganaxolon wurde nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg untersucht. Nach Anwendung bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Expositionen von Ganaxolon beobachtet. Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung zeigten im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion einen etwa 5,8-fachen Anstieg der  $AUC_{0-inf}$  (siehe Abschnitt 4.2).

## Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

### In-vitro-Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien mit Ganaxolon zeigten, dass keine weiteren pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten sind. Ganaxolon ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. In vitro hemmte Ganaxolon UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 nicht. Ganaxolon hemmt nicht BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP. Ganaxolon ist kein Substrat für BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 oder OATP1B3.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

### Toxizität bei wiederholter Gabe

Die primären Wirkungen bei Tieren waren klinische Beobachtungen des Zentralnervensystem betreffend (z. B. Sedierung), die eine Dosisbegrenzung darstellten und auf eine übermäßige pharmakologische Wirkung zurückzuführen waren.

In der 12-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Hunden wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Herzfrequenz bei  $\geq 3$  mg/kg/Tag (ähnlich den klinischen Expositionswerten) beobachtet, und bei höheren Dosen traten Ereignisse von Sinustachykardie auf. Es gab keine Veränderungen der QTc-Intervalle, Blutdruckparameter oder histopathologischen Korrelate.

### Karzinogenität/Genotoxizität

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität mit Ganaxolon durchgeführt. Ganaxolon wird nicht als genotoxisch betrachtet.

### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sind von begrenztem Wert, da die Expositionswerte weit unter den klinisch relevanten Werten lagen.

In der Studie zur Fertilität und frühen Embryoentwicklung an Ratten kam es zu Veränderungen des Östruszyklus.

In der kombinierten Studie zur embryonalen und fötalen Entwicklung und zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war die Trächtigkeitsdauer leicht verlängert und es traten leichte Verzögerungen beim Wachstum der Nachkommen und damit verbundenen Entwicklungsmeilensteinen auf.

Studien an laktierenden Ratten legen nahe, dass Ganaxolon und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden werden, wobei die Konzentrationen in der Milch im Vergleich zum Plasma im Allgemeinen höher sind.

Es ist nicht bekannt, ob Ganaxolon die Plazenta passiert.

### Toxizität bei Jungtieren

Die histologischen Veränderungen bei juvenilen Ratten waren auf der Grundlage der AUC-Exposition ähnlich wie bei erwachsenen Ratten. Bei erwachsenen Tieren trat Sedierung bei geringeren Expositionen als bei Jungtieren auf. Bei männlichen und weiblichen Jungtieren kam es zu einer verminderten Gewichtszunahme und einer verzögerten sexuellen Reifung ohne Auswirkungen auf den Östruszyklus, oder auf Fertilitäts- oder Reproduktionsparameter. Die Expositionswerte bei Jungtieren waren ähnlich oder niedriger als die klinischen Expositionswerte.

Die Anwendung von Ganaxolon führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Neurodegeneration in mehreren Hirnregionen, was mit den Befunden anderer GABA-Modulatoren übereinstimmt. In der 13-wöchigen Studie zu Jungtieren kam es zu keinen funktionellen, verhaltensneurologischen Folgen dieser Wirkung. Die Expositionswerte bei Jungtieren waren ähnlich oder niedriger als die klinischen Expositionswerte.

### Missbrauch

Ganaxolon weist Gemeinsamkeiten mit Benzodiazepinen in Bezug auf die interne/subjektive Selbstwahrnehmung (Interozeption) auf und unterstützte dosisabhängig die Selbstverabreichung in einem Belohnungsmodell bei Nagetieren, was darauf hinweist, dass Ganaxolon verstärkende Eigenschaften hat, die mit Benzodiazepinen vergleichbar sind.

## Abhängigkeit

Tierexperimentelle Studien lassen darauf schließen, dass ein plötzliches Absetzen von Ganaxolon zu Entzugserscheinungen führen kann.

## Studien zu Metaboliten

Auf der Grundlage von In-vitro-Daten kann eine potenzielle hormonelle Wirkung des Metaboliten M2 bei klinischen Expositionen nicht ausgeschlossen werden. In einer 4-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit direkter Anwendung von M2 wurden bei männlichen Ratten Azinaratrophie und verminderte Sekretion in der Prostata Drüse sowie in den Samenbläschen beobachtet, die mit einem verminderten Gewicht der Prostata Drüse korrelierten. Dies trat bei Konzentrationen auf, die leicht über den klinischen Expositionswerten lagen, und die klinische Relevanz ist nach wie vor nicht bekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose (E464)  
Polyvinylalkohol (E1203)  
Natriumdodecylsulfat (E487)  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216)  
Natriumbenzoat (E211)  
Citronensäure (E330)  
Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E311)  
Kirsch-Aroma, künstlich (enthält Propylenglycol [E1520] und Benzylalkohol [E1519])  
Sucralose (E955)  
Simeticon-Emulsion 30 % (Simeticon, Polysorbat 65, Methylcellulose, Macrogolstearat, Glycerolmonostearat, Xanthangummi, Benzoessäure [E210], Sorbinsäure (Ph.Eur.) und gereinigtes Wasser)  
Gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 30 Tage verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP), ausgekleidet mit einer Induktionsfolie, in einem Umkarton verpackt zusammen mit kalibrierten wiederverwendbaren Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (HDPE-Kolben und Polypropylen-Spritzenkörper) und (einem) Flaschenadapter(n) (Polyethylen niedriger Dichte).

Packungsgrößen:

- eine 110-ml-Flasche mit zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, zwei 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter oder
- fünf 110-ml-Flaschen mit fünf 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und fünf Flaschenadaptoren.

Jede 12-ml-Applikationsspritze hat eine Einteilung in 0,25-ml-Schritten und jede 3-ml-Spritze eine Einteilung in 0,1-ml-Schritten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial (einschließlich gebrauchter/nicht gebrauchter Flaschenadapter und wiederverwendbarer Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen) ist gemäß den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER; DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
24100 Salo  
Finnland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZTALMY 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Ganaxolon

### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 50 mg Ganaxolon.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E216), Natriumbenzoat (E211), Kirsch-Aroma, künstlich (enthält Benzylalkohol [E1519]), Simecon-Emulsion (enthält Benzoesäure [E210]). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen

Packung mit 1 Flasche:

eine 110-ml-Flasche

2 wiederverwendbare 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen

2 wiederverwendbare 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen

1 Flaschenadapter

Packung mit 5 Flaschen:

fünf 110-ml-Flaschen

5 wiederverwendbare 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen

5 Flaschenadapter

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Vor der Anwendung gut schütteln.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Nicht verwendetes Arzneimittel 30 Tage nach Anbruch entsorgen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ZTALMY

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ZTALMY 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen  
Ganaxolon

**2. WIRKSTOFF(E)**

Ein ml enthält 50 mg Ganaxolon.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält: E218, E216, E211, E1519, E210. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Suspension zum Einnehmen  
110 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten. Zum Einnehmen  
Vor der Anwendung gut schütteln.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
30 Tage nach Anbruch entsorgen.  
Entsorgen nach dem: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### ZTALMY 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen Ganaxolon

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie bzw. Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie bzw. Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ZTALMY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von ZTALMY beachten?
3. Wie ist ZTALMY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ZTALMY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ZTALMY und wofür wird es angewendet?

ZTALMY enthält den Wirkstoff Ganaxolon, ein neuroaktives Steroid, das wirkt, indem es an bestimmte Rezeptoren bindet und das Gehirn daran hindert, epileptische Anfälle zu erleiden.

ZTALMY wird zur Behandlung einer seltenen epileptischen Anfallserkrankung, die als „Cyclin-abhängige Kinase-ähnliche 5(CDKL5)-Mangelkrankung“ (CDD) bezeichnet wird, bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angewendet. Wenn ZTALMY bei der Behandlung Ihrer Anfälle hilft, kann es weiterhin angewendet werden, wenn Sie bzw. Ihr Kind das 18. Lebensjahr erreichen.

ZTALMY wird in Kombination mit anderen Antiepileptika angewendet.

Dieses Arzneimittel wird die Anzahl der täglichen epileptischen Anfälle verringern, die bei Ihnen oder Ihrem Kind auftreten können.

#### 2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Einnahme von ZTALMY beachten?

**ZTALMY darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie allergisch gegen Ganaxolon oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ZTALMY einnehmen, wenn:**

- **Sie bzw. Ihr Kind sich benommen fühlen**  
ZTALMY kann Schläfrigkeit oder Benommenheit verursachen oder ein übermäßig ruhiges und entspanntes Gefühl (d. h. ein Gefühl der Sedierung) hervorrufen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem

Arzt oder Apotheker, bevor Sie ZTALMY einnehmen, wenn Sie Bedenken hinsichtlich dieser Wirkungen haben oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die das zentrale Nervensystem dämpfen, wie z. B. andere Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen, Opioide, Antidepressiva oder Alkohol, da diese die Schläfrigkeit und die sedierenden Wirkungen von ZTALMY verstärken können.

- **Sie bzw. Ihr Kind Gedanken daran hatten, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen**  
Wenn Sie ungewöhnliche Veränderungen Ihrer Stimmung oder Ihres Verhaltens bemerken oder Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen, **wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.**  
Wenn Sie ein Kind mit CDD betreuen, achten Sie auf ungewöhnliche Änderungen in Stimmung oder Verhalten oder alles, was sie sagen, was darauf hindeuten könnte, dass sie Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. **Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.**
- **Sie bzw. Ihr Kind in der Vergangenheit alkohol- oder drogenabhängig waren**  
ZTALMY kann missbraucht oder für den falschen Zweck angewendet werden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie ZTALMY einnehmen, wenn Sie eine Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch haben.
- **Sie bzw. Ihr Kind an schweren Leberproblemen leiden**  
Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung engmaschig überwachen und kann Ihre ZTALMY-Dosis verringern.

### **Kinder und Jugendliche**

ZTALMY darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden, da keine Informationen zur Anwendung bei Kindern unter diesem Alter vorliegen.

### **Einnahme von ZTALMY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bzw. Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Die Einnahme von ZTALMY zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln kann Nebenwirkungen verursachen, die Wirkung anderer Arzneimittel oder die Wirkung von ZTALMY beeinflussen.

Beginnen oder beenden Sie die Einnahme anderer Arzneimittel nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bzw. Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Ihre ZTALMY-Dosis möglicherweise angepasst werden muss:

- Arzneimittel, die Valproat enthalten und zur Behandlung von Epilepsie angewendet werden, erfordern möglicherweise eine Verringerung Ihrer ZTALMY-Dosis;

Bei Arzneimitteln, die die Wirkung von ZTALMY herabsetzen können, muss Ihre ZTALMY-Dosis möglicherweise erhöht werden:

- Andere antiepileptische oder krampflösende Arzneimittel wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon;
- Antibiotika wie Rifampicin;
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Heilmittel zur Behandlung leichter Depressionen.

Die Wechselwirkung zwischen diesem Arzneimittel und oralen Empfängnisverhütungsmitteln wurde nicht untersucht. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie orale Empfängnisverhütungsmittel einnehmen.

### **Einnahme von ZTALMY zusammen mit Alkohol**

Nehmen Sie keinen Alkohol zu sich, da dadurch die Schläfrigkeit und die sedierende Wirkung von ZTALMY verstärkt werden können.

### **Schwangerschaft**

Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Die Einnahme von ZTALMY wird nicht empfohlen, wenn Sie schwanger oder eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine Verhütungsmittel anwenden.

### **Stillzeit**

Nehmen Sie ZTALMY nicht während der Stillzeit ein, es sei denn, Ihr Arzt entscheidet, dass der Nutzen der Einnahme von ZTALMY die möglichen Risiken überwiegt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ZTALMY kann dazu führen, dass Sie sich benommen/schläfrig fühlen. Wenn dies auf Sie zutrifft, führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie kein Fahrrad und bedienen Sie keine Maschine, bis Sie sich wieder wacher fühlen.

### **ZTALMY enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **ZTALMY enthält Natriumbenzoat und Benzoesäure**

Dieses Arzneimittel enthält 0,92 mg Natriumbenzoat und 0,00068 mg Benzoesäure pro ml. Benzoesäure/Natriumbenzoat können Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

### **ZTALMY enthält Benzylalkohol**

Dieses Arzneimittel enthält 0,00023 mg Benzylalkohol pro ml.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Ihrem neugeborenen Baby (jünger als 4 Wochen) an, es sei denn, Ihr Arzt hat es empfohlen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

### **ZTALMY enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.).**

Dieses Arzneimittel enthält 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) pro ml, die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch mit zeitlicher Verzögerung, hervorrufen können.

## **3. Wie ist ZTALMY einzunehmen?**

ZTALMY wird unter Aufsicht eines in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Arztes angewendet. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Es handelt sich um eine Suspension zum Einnehmen (eine Flüssigkeit, die geschluckt wird). Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Milliliter der Suspension zum Einnehmen Sie täglich einnehmen sollen und wie oft Sie diese täglich einnehmen sollen.

**Ihr Arzt wird die Dosis entsprechend Ihrem Körpergewicht berechnen.** Sie werden möglicherweise mit einer niedrigen Dosis beginnen, die Ihr Arzt im Laufe der Zeit schrittweise erhöht.

Wenn Sie an einer schweren Leberfunktionsstörung leiden, wird Ihr Arzt Ihnen zunächst eine niedrigere Dosis verordnen und ein anderes Titrationsschema befolgen.

Patient mit einem Gewicht von **höchstens** 28 kg

Die Dosis für Sie bzw. Ihr Kind wird schrittweise über einen Zeitraum von 4 Wochen erhöht, bis die empfohlene Tageshöchstdosis von 63 mg/kg/Tag erreicht ist, die aufgeteilt auf drei Dosen alle 8 Stunden einzunehmen ist.

Patient mit einem Gewicht von **mehr als** 28 kg

Die Dosis für Sie bzw. Ihr Kind wird schrittweise über einen Zeitraum von 4 Wochen erhöht, bis die empfohlene Tageshöchstdosis von 1 800 mg/kg/Tag erreicht ist, die aufgeteilt auf drei Dosen alle 8 Stunden einzunehmen ist.

Es wird empfohlen, dass Sie 3 gleiche Dosen über den Tag verteilt einnehmen. ZTALMY kann Sie jedoch schläfrig machen, und Ihr Arzt kann beschließen, dass Sie tagsüber eine niedrigere Dosis und abends eine höhere Dosis erhalten, um schläfrig machende Wirkungen während des Tages zu vermeiden.

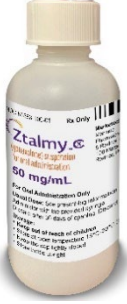
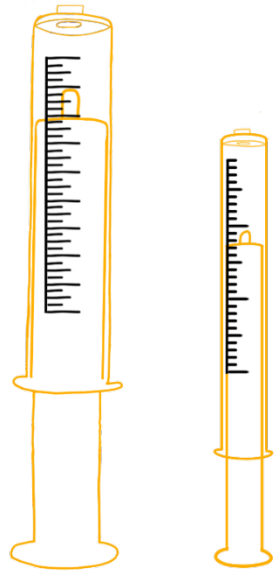

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich bezüglich Ihrer Dosis unsicher sind oder wenn Sie glauben, dass diese möglicherweise geändert werden muss.

Wie ist ZTALMY einzunehmen?

- Nehmen Sie das Arzneimittel mit oder kurz nach den Mahlzeiten ein.
- Wenn möglich, versuchen Sie, das Arzneimittel mit ähnlichen Arten von Nahrung (z. B. mit einem ähnlichen Fettgehalt) einzunehmen, sodass Sie jedes Mal die gleiche Wirkung erzielen.
- Mischen Sie ZTALMY nicht mit Nahrungsmitteln oder Getränken.
- Um eine genaue Dosis zu gewährleisten, verwenden Sie bitte die wiederverwendbaren Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, die in jeder Packung enthalten sind.

Hinweise zur Anwendung

Jede Packung mit 1 Flasche enthält:




<p>eine Flasche Suspension zum Einnehmen, verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss</p>	
<p>zwei 12-ml- und zwei 3-ml- wiederverwendbare Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen</p>	
<p>einen Flaschenadapter</p>	

ZTALMY ist außerdem als Packung mit fünf Flaschen Suspension zum Einnehmen, fünf wiederverwendbaren 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und fünf Flaschenadaptoren erhältlich. Bitte beachten Sie, dass die Packung mit fünf Flaschen ZTALMY keine wiederverwendbare 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen enthält.

- Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie die verordnete Dosis von ZTALMY vorzubereiten oder einzunehmen ist.
- Mit der Packung mit 1 Flasche erhalten Sie wiederverwendbare 12-ml- und 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen. Wenn Ihre Dosis 3 ml oder weniger beträgt, verwenden Sie die kleineren 3 ml-Spritzen zur Einnahme Ihres Arzneimittels. Wenn Ihre Dosis mehr als 3 ml beträgt, verwenden Sie die größeren 12-ml-Spritzen zur Einnahme Ihrer Dosis.

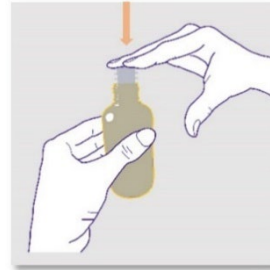
- Verwenden Sie stets die korrekte wiederverwendbare Applikationsspritze, die ZTALMY beiliegt, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Menge von ZTALMY abmessen. Verwenden Sie keinen Haushaltslöffel. Mischen Sie ZTALMY zur Einnahme nicht mit Lebensmitteln oder Getränken.
- Jede 3-ml-Applikationsspritze kann 16 aufeinanderfolgende Tage lang verwendet werden. Entsorgen Sie die verwendete Applikationsspritze nach 16 Tagen und verwenden Sie die im Karton enthaltene Ersatzspritze.
- Verwenden Sie ZTALMY nach Anbruch der Flasche nicht länger als 30 Tage. Auf dem Flaschenetikett können Sie das Datum notieren, an dem Sie die Flasche nach Anbruch entsorgen sollen, damit Sie es nicht vergessen.
- Entsorgen Sie nach 30 Tagen etwaiges nicht verwendetes ZTALMY und beginnen Sie mit einer neuen Flasche.

Vorbereitung der Flasche:

<p>1. Halten Sie die Flasche in Ihrer Hand und schütteln Sie sie 1 Minute lang kräftig auf und ab.</p> <p>Schütteln Sie die Flasche immer 1 Minute lang kräftig, lassen Sie die Flasche dann 1 Minute lang stehen, damit sich Schaum, der sich beim Schütteln bildet, absetzen kann, bevor <b>jede Dosis</b> ZTALMY abgemessen und angewendet wird. Dies hilft Ihnen, die korrekte Menge des Arzneimittels abzumessen.</p> <p><b>HINWEIS:</b> Dieser Schritt ist für jede Dosis des Arzneimittels zu beachten.</p>	
<p>2. Entfernen Sie den kindergesicherten Verschluss an der Flasche, indem Sie den Verschluss nach unten drücken, während Sie ihn nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen.</p>	
<p>3. Durchstechen Sie die Induktionsversiegelung an der Flasche und entfernen Sie sie.</p> <p><b>HINWEIS:</b> Dieser Schritt ist nur bei der ersten Anwendung der Flasche zu beachten.</p>	

4. Halten Sie die Flasche fest mit einer Hand und drücken Sie gleichzeitig mit der anderen Hand den Flaschenadapter fest in den Flaschenhals; achten Sie dabei darauf, dass der Adapter vollständig im Flaschenhals sitzt. Wenn der Adapter nicht vollständig im Flaschenhals sitzt, könnte er aus der Flasche gelöst werden und zu Erstickungen führen.

**HINWEIS: Entfernen Sie nicht** den eingesetzten Flaschenadapter aus der Flasche, nachdem Sie ihn eingesetzt haben.

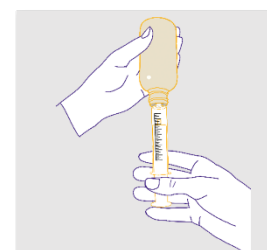
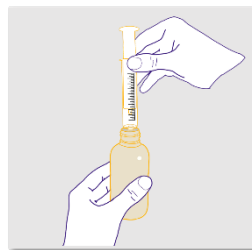


Vorbereitung der Dosis:

5. Stecken Sie die Spitze der korrekten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vollständig in den Flaschenadapter und drehen Sie die Flasche zusammen mit der eingeführten Applikationsspritze auf den Kopf.

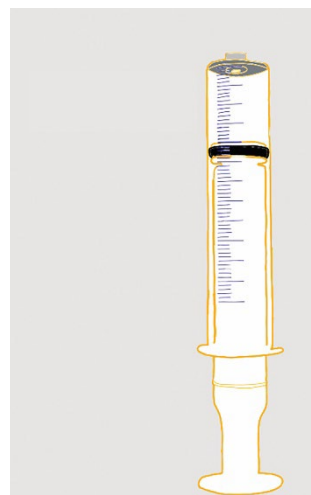
Es ist wichtig, dass Sie die korrekte wiederverwendbare Applikationsspritze verwenden, um Ihre Dosis abzumessen:

- Wenn Ihre Dosis 3 ml (150 mg) oder weniger beträgt, verwenden Sie die kleinere 3-ml-Spritze.
- Wenn Ihre Dosis mehr als 3 ml (150 mg) beträgt, verwenden Sie die größere 12-ml-Spritze.

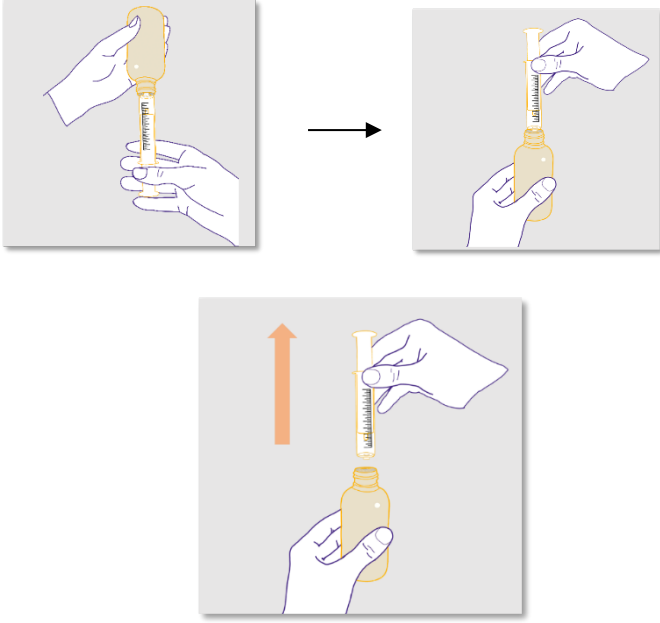


6. Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, sodass das erforderliche Volumen (in ml) der Lösung in die Spritze aufgezogen wird. Das Ende des Kolbens muss an der Markierung des erforderlichen Volumens sitzen (siehe nebenstehende Abbildung).

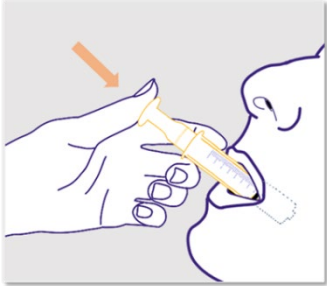
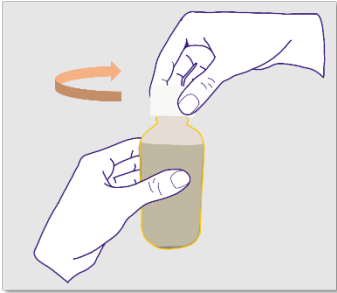
Wenn sich in der Spritze eine Luftblase befindet, drücken Sie die Flüssigkeit wieder zurück in die Flasche, halten Sie die Flasche auf dem Kopf und wiederholen Sie Schritt 6, bis die Blase verschwunden ist.

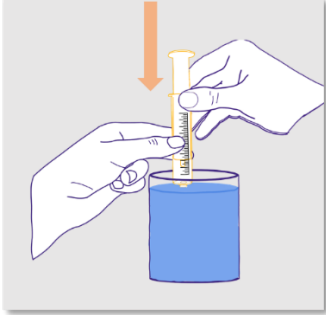
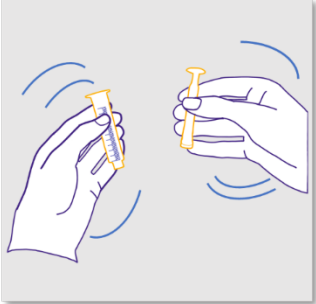




<p>7. Drehen Sie die Flasche wieder um und nehmen Sie die Applikationspritze vorsichtig aus dem Adapter heraus.</p>	
---	--

Einnahme bzw. Verabreichung von ZTALMY:

<p>8. Legen Sie die Spitze der Applikationspritze innen gegen die Wange und drücken Sie den Kolben vorsichtig durch, um das Arzneimittel herauszudrücken. Drücken Sie den Kolben nicht gewaltsam herunter oder geben Sie das Arzneimittel nicht in den hinteren Mundraum oder den Rachen.</p>	
<p>9. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss fest zurück auf die Flasche, indem Sie den Verschluss nach rechts (im Uhrzeigersinn) drehen. Sie müssen den Flaschenadapter nicht entfernen; der Verschluss passt darüber.</p>	
<p>10. Reinigen Sie die Applikationspritze unmittelbar nach der Anwendung. Entfernen Sie hierzu den Kolben aus dem Spritzenkörper und spülen Sie beide Teile mit Leitungswasser von Zimmertemperatur.</p>	

<p><b>Achtung:</b>  <b>Verwenden Sie weder Bleichmittel noch andere starke Reinigungslösungen. Reinigen Sie die Applikationsspritze nicht in einem Geschirrspüler.</b></p>	
<p>11. Schütteln Sie das Wasser von beiden Spritzenteilen ab und lassen Sie sie bis zur nächsten Anwendung voneinander getrennt an der Luft trocknen. Vergewissern Sie sich, dass beide Teile vollständig trocken sind, bevor Sie den Kolben für die nächste Anwendung wieder in den Spritzenkörper einsetzen. Wenn beide Teile bis zur nächsten Dosis nicht vollständig trocken sind, verwenden Sie die entsprechende Ersatzspritze, die der Packung beiliegt.</p> <p>Wenn Sie die mit jeder Packung mitgelieferte 12-ml-Applikationsspritze verwenden, entsorgen Sie die wiederverwendbaren Applikationsspritzen erst, wenn die Flasche leer ist. Wenn Sie die 3-ml-Spritze verwenden, entsorgen Sie diese nach 16 Tagen.</p>	
<p>12. Wiederholen Sie die Schritte 1-3 und 6-12 für jede nachfolgende Dosis.</p>	

**Wenn Sie eine größere Menge von ZTALMY eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von ZTALMY eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie unverzüglich einen Arzt oder Apotheker oder wenden Sie sich an Ihre nächstgelegene Notaufnahme im Krankenhaus und nehmen Sie das Arzneimittel mit. Möglicherweise fühlen Sie sich benommen oder schläfrig, wenn Sie eine zu große Menge des Arzneimittels eingenommen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von ZTALMY vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, kann die versäumte Dosis bis zu 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden. Wenn die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, wird empfohlen, die Dosis zu überspringen und mit der nächsten geplanten Dosis fortzufahren.

**Wenn Sie die Einnahme von ZTALMY abbrechen**

Verringern Sie die Dosis nicht und beenden Sie die Einnahme von ZTALMY nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Ein abruptes Absetzen dieser Behandlung könnte Ihre Anfälle verstärken. Der Arzt wird erläutern, wie die Einnahme von ZTALMY schrittweise eingestellt werden kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Einnahme dieses Arzneimittels können folgende Nebenwirkungen auftreten. **Informieren Sie den Arzt**, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Benommenheit oder Schläfrigkeit;
- Fieber.

**Häufig** (kann mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Gefühl der übermäßigen Ruhe oder Entspannung;
- Übermäßige Müdigkeit während des Tages oder längerer Nachtschlaf als gewöhnlich;
- Energiemangel;
- unkontrollierter Speichelfluss;
- stärkere Speichelbildung als gewöhnlich.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist ZTALMY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie nicht verwendetes Arzneimittel 30 Tage nach Anbruch.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ZTALMY enthält

- Der Wirkstoff ist Ganaxolon.  
Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Ganaxolon.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose (E464), Polyvinylalkohol (E1203), Natriumdodecylsulfat (E487), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E216), Natriumbenzoat (E211), Citronensäure (E330), Natriumcitrat (Ph.Eur.) (E311), Kirsch-Aroma, künstlich (enthält Propylenglycol [E1520] und Benzylalkohol [E1519]), Sucralose (E955), Simecon-Emulsion 30 % (Simecon, Polysorbat 65, Methylcellulose, Macrogolstearat, Glycerolmonostearat, Xanthangummi, Benzoesäure [E210], Sorbinsäure (Ph.Eur.) und gereinigtes Wasser), gereinigtes Wasser (siehe auch Abschnitt 2: „ZTALMY enthält Natrium“; „ZTALMY enthält Natriumbenzoat“, „ZTALMY enthält Benzoesäure“, „ZTALMY enthält Benzylalkohol“ und „ZTALMY enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat“).

### Wie ZTALMY aussieht und Inhalt der Packung

ZTALMY ist eine weiße bis cremefarbene Suspension zum Einnehmen.

Es ist in einer Kunststoffflasche mit einem kindergesicherten Verschluss aus Kunststoff erhältlich.

Jede Flasche enthält 110 ml Suspension zum Einnehmen.

ZTALMY wird in Packungen geliefert, die entweder:

- eine Flasche Suspension zum Einnehmen, zwei 12-ml- und zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Flaschenadapter oder
- fünf Flaschen Suspension zum Einnehmen, fünf 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und fünf Flaschenadapter enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
24100 Salo  
Finnland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### 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

**Deutschland****Österreich**

Orion Pharma GmbH  
Tel: + 49 40 899 6890

**Ελλάδα**

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

**France**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Κύπρος**

Lifepharma (ZAM) Ltd  
Τηλ. +357 22056300

**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 Polen Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 8333177

**España**

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

**Ireland**

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

**Italia**

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

**Latvija**

Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Magyarország**

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

**Polska**

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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet in:**

**Weitere Informationsquellen**

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