

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZTALMY 50 mg/mL πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg γαναξολόνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει:

- 0,92 mg βενζοϊκού νατρίου
- 0 00068 mg βενζοϊκού οξέος
- 0,00023 mg βενζυλικής αλκοόλης
- 1,02 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα
- 0,2 mg παραϋδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZTALMY ενδείκνυται για τη συμπληρωματική θεραπεία επιληπτικών κρίσεων που συνδέονται με τη διαταραχή λόγω ανεπάρκειας της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης τύπου 5 - CDKL5 (CDD) σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Το ZTALMY μπορεί να συνεχιστεί σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της επιληψίας.

Δοσολογία

Παιδιά και έφηβοι

Το ZTALMY θα πρέπει να τιτλοδοτείται σταδιακά, ώστε να επιτυγχάνεται η ατομική κλινική ανταπόκριση και ανεκτικότητα. Οι ασθενείς που δεν ανέχονται τα βήματα δόσης που παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν τη χαμηλότερη δόση για επιπλέον ημέρες πριν προχωρήσουν στην επόμενη δόση. Εάν η επόμενη δόση εξακολουθεί να μην είναι ανεκτή, οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν στην προηγούμενη χαμηλότερη δόση.

Η συνολική ημερήσια δόση συνιστάται να χορηγείται σε 3 ίσες δόσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Εάν αυτό δεν είναι ανεκτό από τον ασθενή, η δόση μπορεί να προσαρμόζεται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (π.χ. υπνηλία), υπό την προϋπόθεση ότι χορηγείται η συνολική ημερήσια δόση.

Ασθενείς βάρους ≤ 28 kg

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 63 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε τρεις ξεχωριστές δόσεις (κάθε 8 ώρες). Γενικά απαιτείται ελάχιστη δόση 33 mg/kg/ημέρα.

Το συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοδότησης δόσης για ασθενείς με σωματικό βάρος 28 kg ή μικρότερο παρουσιάζεται παρακάτω:

Εβδομάδα	Δόση (3 φορές την ημέρα)	mL/kg ανά εφάπαξ δόση	Συνολική ημερήσια δόση
Εβδομάδα 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Εβδομάδα 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Εβδομάδα 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Εβδομάδα 4 – συνεχής	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Ασθενείς βάρους > 28 kg

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.800 mg χορηγούμενη σε τρεις ξεχωριστές δόσεις (κάθε 8 ώρες). Γενικά απαιτείται ελάχιστη δόση 900 mg/ημέρα.

Το συνιστώμενο πρόγραμμα τιτλοδότησης δόσης για ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 28 kg παρουσιάζεται παρακάτω:

Εβδομάδα	Δόση (3 φορές την ημέρα)	mL ανά εφάπαξ δόση	Συνολική ημερήσια δόση
Εβδομάδα 1	150 mg	3	450 mg
Εβδομάδα 2	300 mg	6	900 mg
Εβδομάδα 3	450 mg	9	1.350 mg
Εβδομάδα 4 – συνεχής	600 mg	12	1.800 mg

Ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της έναρξης της θεραπείας με ZTALMY σε ασθενείς ηλικίας άνω των 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Σε εφήβους στους οποίους έχει καταδειχθεί σαφές όφελος από τη θεραπεία, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί και στην ενήλικη ζωή. Ωστόσο, η έναρξη της θεραπείας σε ενήλικες δεν συνιστάται, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Διακοπή της θεραπείας

Σε περίπτωση που πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ZTALMY, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά. Σε ασθενείς με σωματικό βάρος 28 kg ή μικρότερο, η μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης πρέπει να είναι 15 mg/kg κάθε τέσσερις ημέρες. Σε ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 28 kg, η μείωση της συνολικής ημερήσιας δόσης πρέπει να είναι 450 mg κάθε τέσσερις ημέρες. Το ZTALMY μπορεί να διακοπεί αμέσως και χωρίς καθοδική τιτλοδότηση σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης. Ωστόσο, συνιστάται η καθοδική τιτλοδότηση προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αυξημένης συχνότητας επιληπτικών κρίσεων και επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus).

Παράλειψη δόσης

Εάν μια δόση δεν ληφθεί στην ώρα της, μπορεί να ληφθεί έως και 4 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Όταν η επόμενη δόση πρέπει να χορηγηθεί σε λιγότερο από 4 ώρες, συνιστάται η παράλειψη της δόσης και η συνέχιση στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του ZTALMY σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με CDD. Οι δόσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά με βάση την κλινική κατάσταση και τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας σε ηλικιωμένους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το ZTALMY μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της δόσης. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Δεν είναι γνωστό εάν το ZTALMY μπορεί να χορηγηθεί με αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) η αρχική δόση-στόχος θα πρέπει να είναι το ένα τρίτο της συνιστώμενης δόσης-στόχου. Η τιτλοδότηση της δόσης πρέπει να πραγματοποιείται όπως περιγράφεται λεπτομερώς στον(στους) παρακάτω πίνακα(ες).

Η δόση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σωματικού βάρους 28 kg ή μικρότερου παρουσιάζεται παρακάτω:

Εβδομάδα	Δόση (3 φορές την ημέρα)	mL/kg ανά εφάπαξ δόση	Συνολική ημερήσια δόση
Εβδομάδα 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Εβδομάδα 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Εβδομάδα 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Εβδομάδα 4 – συνεχής	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Η δόση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σωματικού βάρους άνω των 28 kg παρουσιάζεται παρακάτω:

Εβδομάδα	Δόση (3 φορές την ημέρα)	mL ανά εφάπαξ δόση	Συνολική ημερήσια δόση
Εβδομάδα 1	50 mg	1	150 mg
Εβδομάδα 2	100 mg	2	300 mg
Εβδομάδα 3	150 mg	3	450 mg
Εβδομάδα 4 – συνεχής	200 mg	4	600 mg

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο λήψης υψηλότερων ή χαμηλότερων δόσεων, βάσει της ατομικής κλινικής ανταπόκρισης και ανεκτικότητας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ZTALMY σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZTALMY σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση μόνο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σκοπιμότητα της χορήγησης μέσω εντερικού σωλήνα σίτισης.

Το ZTALMY πρέπει να λαμβάνεται μαζί με το φαγητό ή αμέσως μετά το γεύμα και κάθε δόση πρέπει να χορηγείται με παρόμοια είδη τροφής, εάν είναι δυνατόν (βλ. παράγραφο 5.2). Να μην αναμειγνύεται με τρόφιμα ή ποτά πριν από τη χορήγηση.

Το ZTALMY πρέπει να χορηγείται μόνο με τις επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση που παρέχονται σε κάθε συσκευασία για την ακριβέστερη χορήγηση της δόσης.

Κάθε επαναχρησιμοποιήσιμη σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 12 mL είναι βαθμονομημένη με διαβαθμίσεις των 0,25 mL (κάθε διαβάθμιση των 0,25 mL αντιστοιχεί σε 12,5 mg γαναξολόνης) και κάθε επαναχρησιμοποιήσιμη δοσιμετρική σύριγγα για χορήγηση από στόματος των 3 mL είναι βαθμονομημένη με διαβαθμίσεις των 0,1 mL (κάθε διαβάθμιση των 0,1 mL αντιστοιχεί σε 5 mg γαναξολόνης). Η υπολογιζόμενη δόση πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη διαβάθμιση. Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι 3 mL (150 mg) ή μικρότερη, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μικρότερη σύριγγα των 3 mL για από στόματος χορήγηση. Εάν η υπολογιζόμενη δόση είναι μεγαλύτερη από 3 mL (150 mg), θα πρέπει να χρησιμοποιείται η μεγαλύτερη σύριγγα των 12 mL για από στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπνηλία και καταστολή

Το ZTALMY προκαλεί υπνηλία και καταστολή (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Άλλα κατασταλτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), όπως συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα κατά των επιληπτικών κρίσεων, οπιοειδή, αντικαταθλιπτικά και αλκοόλ, μπορούν να ενισχύσουν την υπνηλία και την καταστολή.

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός

Αυτοκτονική συμπεριφορά και ιδεασμός έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AED) για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο σχετικά με τα AED κατέδειξε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου από τη γαναξολόνη.

Θα πρέπει να συνιστάται στους φροντιστές των ασθενών να παρακολουθούν για τυχόν σημεία αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού, ή συμπεριφοράς αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όταν οι αλλαγές στο θεραπευτικό πρόγραμμα καθίστανται αναγκαίες. Θα πρέπει να συνιστάται στους φροντιστές να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων αυτοκτονικής συμπεριφοράς και ιδεασμού ή αυτοτραυματισμού.

Κατανάλωση αλκοόλ

Σε ζωικά μοντέλα, έχει αποδειχθεί ότι η γαναξολόνη ενισχύει την επίδραση του αλκοόλ. Οι ασθενείς δεν πρέπει να καταναλώνουν αλκοόλ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4, όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, ριφαμπικίνη και βαλσαμόχορτο (St John's Wort), θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορούν να μειώσουν την έκθεση στη γαναζολόνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης στη γαναζολόνη (βλ. παράγραφο 5.2). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατάχρηση

Το ZTALMY παρουσιάζει πιθανότητα κατάχρησης (βλ. παράγραφο 5.3).

Εξάρτηση

Δεν ήταν δυνατόν να αξιολογηθεί η φυσική εξάρτηση κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών με γαναζολόνη. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η απότομη διακοπή της γαναζολόνης μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3). Ως εκ τούτου, συνιστάται η μείωση της γαναζολόνης σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας, εκτός εάν τα συμπτώματα δικαιολογούν την άμεση διακοπή (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ημερήσια δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,92 mg βενζοϊκού νατρίου και 0,00068 mg βενζοϊκού οξέος ανά mL. Το βενζοϊκό άλας και το βενζοϊκό οξύ ενδέχεται να αυξήσουν τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών) σε νεογνώντα βρέφη (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,00023 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά mL. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (γνωστά ως «δυσπνοϊκό σύνδρομο») σε μικρά παιδιά. Μην χορηγείτε το φάρμακο στο νεογνώντο βρέφος σας (ηλικίας έως 4 εβδομάδων), εκτός εάν σας το συστήσει ο ιατρός σας. Μην το χρησιμοποιείτε για διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν σας το συστήσει ο ιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Αυξημένος κίνδυνος λόγω συσσώρευσης σε μικρά παιδιά. Ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο. Μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στον οργανισμό σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 1,02 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα και 0,2 mg παραϋδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα ανά mL. Ο παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας και ο παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 θα μειώσει την έκθεση στη γαναζολόνη.

Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης μείωσε την AUC_{0-inf} της γαναξολόνης κατά περίπου 57-68%. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και πριμιδόνη) και το βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) ενδέχεται να οδηγήσουν σε παρόμοια μείωση της έκθεσης πλάσματος σε γαναξολόνη. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση γαναξολόνης ή σε ασθενείς που ξεκινούν ή αυξάνουν τη δόση των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων που προκαλούν ενζυμική επαγωγή ή του βαλσαμόχορτου (St. John's Wort) ενδέχεται να απαιτείται αύξηση της δόσης. Ωστόσο, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση γαναξολόνης και ιτρακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, αύξησε την AUC της γαναξολόνης κατά 17% σε υγιή άτομα (η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη). Οι μεταβολές στην έκθεση σε γαναξολόνη όταν συγχορηγείται με ισχυρούς, μέτριους ή αδύναμους αναστολείς του CYP3A4 δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Αναστολείς της UGT

Η γαναξολόνη αποτελεί υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B15. Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, με τη γαναξολόνη σε συνδυασμό με αναστολείς της UGT, όπως το βαλπροϊκό. Η μείωση της δόσης της γαναξολόνης ή/και του αναστολέα της UGT ενδέχεται να είναι απαραίτητη όταν χορηγούνται σε συνδυασμό.

Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα

Η πιθανή αλληλεπίδραση της γαναξολόνης με αντισυλληπτικά χορηγούμενα από στόματος δεν έχει διερευνηθεί.

Αλληλεπίδραση με αιθανόλη

Η ταυτόχρονη χρήση με κατασταλτικά του ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καταστολής και υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να απαγορεύεται η κατανάλωση αλκοόλ στους ασθενείς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γαναξολόνης σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ZTALMY δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Η γαναξολόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Με βάση τη μέση πρόσληψη γάλακτος, η υπολογισθείσα μέγιστη σχετική δόση γαναξολόνης για τα βρέφη αντιστοιχεί περίπου στο 1% της δόσης της μητέρας. Η επίδραση της γαναξολόνης στα νεογνέννητα/βρέφη που θηλάζουν δεν είναι γνωστή. Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με ZTALMY λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της γαναξολόνης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Οι μελέτες σε ζώα όσον αφορά τη γονιμότητα είναι ανεπαρκείς (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ZTALMY έχει μέτρια έως σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, καταστολή και ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την καταστολή, όπως κόπωση και αταξία, καθώς και άλλα συμβάντα που σχετίζονται με το ΚΝΣ, όπως ζάλη (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με CDD περιλαμβάνουν υπνηλία (29,4%) και πυρεξία (23,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη γαναξολόνη σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με CDD με μέση διάρκεια έκθεσης 411,5 ημέρες (N = 102) παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα.

Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Καταστολή Υπερυπνία Λήθαργος Σιελόρροια
Διαταραχές του		Υπερέκκριση σιέλου
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού	Πυρεξία	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπνηλία και καταστολή

Το ZTALMY ενδέχεται να προκαλέσει υπνηλία και καταστολή. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη CDD, η συχνότητα υπνηλίας και καταστολής ήταν 31,4% και 3,9% αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν ZTALMY, σε σύγκριση με 15,7%, και 3,9% αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο της θεραπείας και σχετίζονται με τη δόση. Τα συμπτώματα ενδέχεται να μειωθούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές σχετικά με την υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. υπνηλία, καταστολή) έχουν αναφερθεί ως δόσοεξαρτώμενες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του ασθενούς και να χορηγείται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης ζωτικών σημείων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX27.

Μηχανισμός δράσης

Η γαναξολόνη είναι μεθύλιο ανάλογο του ενδογενούς νευροστεροειδούς αλλοπρεγνανολόνη. Η γαναξολόνη είναι νευροδραστικό κορτικοστεροειδές το οποίο επιδρά θετικά και αλλοστερικά στους υποδοχείς γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A (GABA_A) στο ΚΝΣ μέσω της αλληλεπίδρασής του με ένα σημείο αναγνώρισης το οποίο είναι διαφορετικό από άλλους αλλοστερικούς ρυθμιστές των υποδοχέων GABA_A.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η γαναξολόνη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων που συνδέονται με CDD είναι άγνωστος, αλλά οι αντισπασμωδικές της επιδράσεις θεωρείται ότι προκύπτουν από αυτή τη ρύθμιση της λειτουργίας των υποδοχέων GABA_A, η οποία παρέχει σταθερή, ή τονική, ρύθμιση της επαγόμενης από τους GABA ανασταλτικής νευρομετάδοσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων που συνδέονται με CDD σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω τεκμηριώθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 19 ετών (Μελέτη 1042-CDD-3001).

Οι ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη 1042-CDD-3001 είχαν μοριακή επιβεβαίωση παθογόνου ή πιθανής παθογόνου παραλλαγής της CDKL5, οι επιληπτικές κρίσεις τους ελέγχονταν ανεπαρκώς από τουλάχιστον 2 προηγούμενα συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά (AED) φαρμακευτικά προϊόντα και παρουσίαζαν τουλάχιστον 16 επιληπτικές κρίσεις πρωτογενούς τύπου ανά 28 ημέρες σε κάθε περίοδο του 1 μηνός κατά τη διάρκεια της 2μηνιας περιόδου πριν από τον έλεγχο.

Συνολικά, 101 ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη (51 έλαβαν εικονικό φάρμακο και 50 το υπό μελέτη φάρμακο). Οι ασθενείς ήταν ως επί το πλείστον θηλυκού γένους (79,2%, σε συνέπεια με τα δημογραφικά στοιχεία σχετικά με την CDD) και ηλικίας 2 έως 19 ετών (μέση [τυπική απόκλιση (SD)]: 7,26 [4,55]), με την πλειοψηφία να είναι παιδιατρικοί ασθενείς (παιδιά ηλικίας 2 έως 11 ετών [82,2%], έφηβοι [16,8%]), ενώ χορηγήθηκαν ταυτόχρονα AED σε 96% των ασθενών. Ο μέσος αριθμός (SD) συγχρηγούμενων AED που χρησιμοποιήθηκαν από τους ασθενείς ήταν 2,2 (1,14) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 2,6 (1,40) στην ομάδα της γαναξολόνης. Τα συχνότερα (≥ 10 ασθενείς) συγχρηγούμενα AED ήταν το βαλπροϊκό, η λεβετιρακετάμη, η κλοβαζάμη και η βιγαμπατρίνη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή του ποσοστού από την αρχική τιμή στη συχνότητα των 28 ημερών των κύριων κινητικών κρίσεων κατά τη φάση της διπλά τυφλής θεραπείας διάρκειας 17 εβδομάδων. Οι μείζονες κινητικές επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν κρίσεις διμερείς τονικές, διμερείς κλονικές, ατονικές, γενικευμένες τονικοκλονικές και εστιακές σε διμερείς τονικοκλονικές. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός (SD) των κύριων κινητικών κρίσεων κατά τη διάρκεια των 28 ημερών ήταν 104,8 (173,53) για το εικονικό φάρμακο και 117,2 (138,62) για τη γαναξολόνη.

Στο τέλος της φάσης συντήρησης διάρκειας 13 εβδομάδων, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή στην κύρια συχνότητα των κινητικών κρίσεων για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γαναξολόνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας 1 Μελέτη 1042-CDD-3001 Αλλαγή στη συχνότητα των κύριων κινητικών επιληπτικών κρίσεων ανά 28 ημέρες κατά τη φάση συντήρησης 13 εβδομάδων

	Εικονικό φάρμακο	Γαναξολόνη
Συχνότητα επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών για βασικούς τύπους επιληπτικής κρίσης N	51	49
Συντήρηση 13 εβδομάδων, διάμεση ποσοστιαία μεταβολή (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Τιμή p δοκιμασίας Wilcoxon		0,0097
Ποσοστό απόκρισης, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Διαφορά (95% ΔΕ)		18,6 (2,0, 34,9)
τιμή p ^a		0,0283

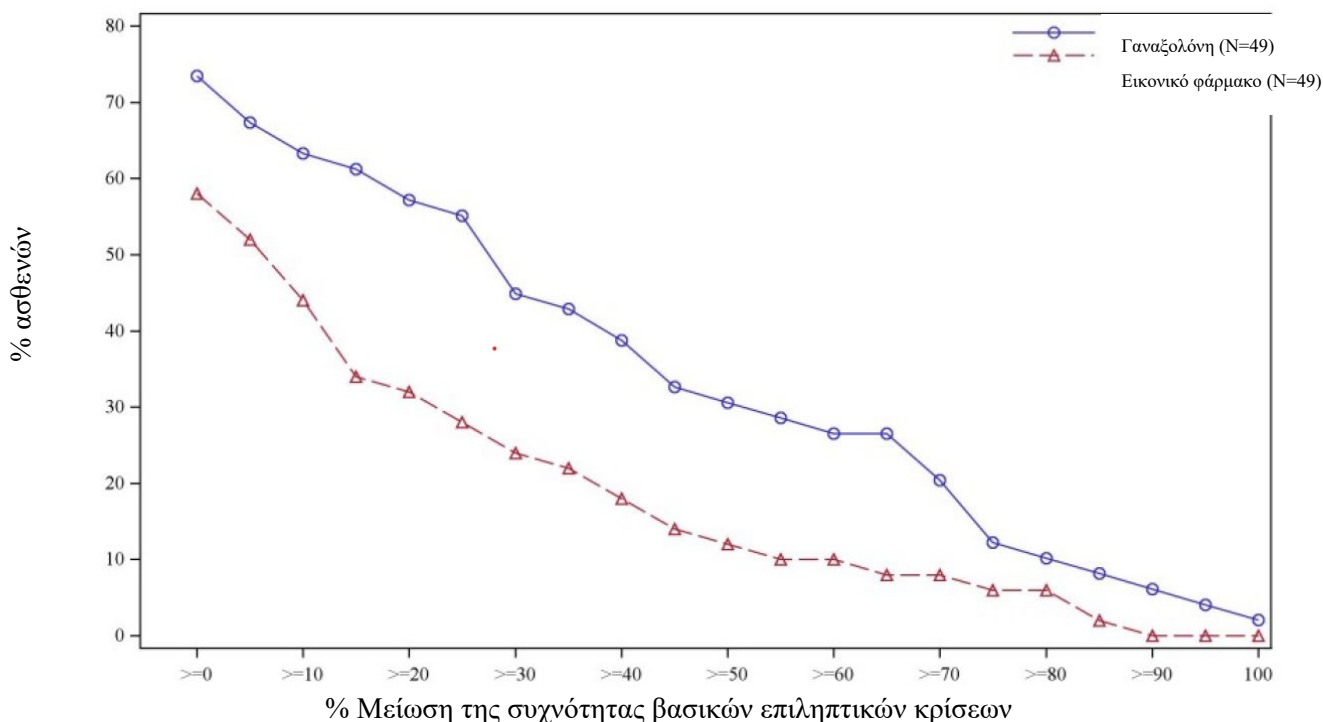
CI=95% διάστημα εμπιστοσύνης.

^a Ως απόκριση ορίζεται η μείωση κατά τουλάχιστον 50% από την αρχική τιμή στη συχνότητα κρίσεων των 28 ημερών. Η τιμή P βασίζεται στην ακριβή δοκιμασία Fisher.

Η καμπύλη αθροιστικής απόκρισης δείχνει ότι η γαναξολόνη επέφερε μεγαλύτερες μειώσεις από το εικονικό φάρμακο στη συχνότητα των κρίσεων σε όλα τα ποσοστά απόκρισης (βλ. εικόνα 1).

Εικόνα 1

Μελέτη 1042-CDD-3001 Αθροιστικές καμπύλες απόκρισης συχνότητας επιληπτικών κρίσεων 28 ημερών για βασικούς τύπους κρίσεων – φάση συντήρησης 13 εβδομάδων, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία



Δεδομένα από μελέτη ανοικτής επισήμανσης

Οι ασθενείς με CDD οι οποίοι συμμετείχαν στη διπλά τυφλή φάση της 1042-CDD-3001 μπορούσαν να συνεχίσουν τη μελέτη και να συμμετάσχουν σε μια ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης. Ο πρωταρχικός στόχος της ανοικτής επισήμανσης φάσης επέκτασης ήταν η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και ανεκτικότητα στη γαβαζολόνη. Για να εισέλθουν στην ανοικτή φάση επέκτασης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τυφλοποιημένη διασταυρούμενη τιτλοδότηση έως τη χορήγηση μέγιστης ημερήσιας δόσης 63 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος <28 kg ή 1800 mg/ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 28 kg. Αναφέρονται δεδομένα για 88 ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στην ανοικτή φάση επέκτασης και έλαβαν γαβαζολόνη για έως και 4,25 έτη. Συνολικά, το 63,6% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή στη μελέτη κατά τη διάρκεια της ανοικτής φάσης επέκτασης, κυρίως λόγω απόσυρσης από τον ασθενή/γονέα (17,0%), έλλειψης αποτελεσματικότητας (18,2%) και ανεπιθύμητων ενεργειών (11,4%).

Ενήλικος πληθυσμός

Ο πληθυσμός με CDD στη μελέτη 1042-CDD-3001 απαρτιζόταν κυρίως από παιδιατρικούς ασθενείς. Δύο ασθενείς ήταν ηλικίας 19 ετών κατά την εγγραφή τους στη μελέτη (ένας τυχαιοποιημένος στη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ένας στη θεραπεία με γαβαζολόνη). Επτά ασθενείς συμπλήρωσαν τα 18 έτη κατά τη διάρκεια της ανοικτής φάσης επέκτασης της μελέτης. Για τους εν λόγω ασθενείς (n=9), η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή της συχνότητας των κύριων κινητικών κρίσεων από την αρχική τιμή έως τους τελευταίους 3 μήνες στην ανοικτή φάση ήταν -32,1% (από -86,2% έως 72,7%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ZTALMY σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διαταραχή ανεπάρκειας CDKL5 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η γαναξολόνη απορροφάται ταχέως, με χρόνο 2,0 με 3,0 ώρες έως τη μέγιστη παρατηρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) σε σταθερή κατάσταση (C_{ss}). Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}) επιτυγχάνεται εντός 2 έως 3 ημερών. Η γαναξολόνη υφίσταται μεταβολισμό πρώτης διέλευσης και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του εναιωρήματος γαναξολόνης είναι περίπου 13%.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως < 6 ετών (μέσο σωματικό βάρος 14,8 kg), ηλικίας 6 έως < 12 ετών (μέσο σωματικό βάρος 22,6 kg) και ηλικίας 12 έως < 18 ετών (μέσο σωματικό βάρος 36,1 kg) είχαν C_{max} της τάξης των 247, 269, και 293 ng/mL και AUC_{0-24} της τάξης των 3903, 3998 και 4106 ng*h/mL, αντίστοιχα, όταν έλαβαν δόση 21 mg/kg με μέγιστη δόση τα 600 mg τρεις φορές την ημέρα. Η C_{max} και η AUC_{0-24} σε ενήλικες ασθενείς ήταν 292 ng/mL και 4100 ng*h/mL, αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση γαναξολόνης με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αύξησε τη C_{max} κατά 2 φορές και την AUC κατά 3 φορές σε σύγκριση με τα επίπεδα νηστείας. Η επίδραση των διαφόρων ειδών τροφής δεν είναι γνωστή.

Κατανομή

Η γαναξολόνη κατανέμεται εκτενώς σε ολόκληρο το σώμα και ο όγκος κατανομής της είναι περίπου 580 L. Η γαναξολόνη δεσμεύεται περίπου κατά 99% με πρωτεΐνη στον ορό.

Βιομετασχηματισμός

Η γαναξολόνη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο και έχουν ανιχνευτεί περισσότεροι από 50 μεταβολίτες της φάσης 1 και της φάσης 2. Το προφίλ των μεταβολιτών της γαναξολόνης σε σταθερή κατάσταση δεν έχει χαρακτηριστεί ακόμη. Το προφίλ των μεταβολιτών σταθερής κατάστασης ενδέχεται να διαφέρει από την εφάπαξ δόση, δεδομένης της μακράς περιόδου $t_{1/2}$ της γαναξολόνης. Η γαναξολόνη μεταβολίζεται από τα CYP3A4 και CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 και UGTB15.

Ο κύριος μεταβολίτης (M2) εντοπίστηκε και δεν παρουσίασε καμία δραστικότητα στον υποδοχέα GABA_A.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της γαναξολόνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 7,8 έως 10,1 ώρες. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση 300 mg [¹⁴C]-γαναξολόνης σε υγιή άτομα αρσενικού γένους, το 55% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα (2% ως αμετάβλητη γαναξολόνη) και το 18% της συνολικής δόσης ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα. Οι μεταβολίτες της γαναξολόνης μπορεί να έχουν μεγαλύτερο χρόνο $t_{1/2}$ από ό,τι η γαναξολόνη, έως και 230 ώρες.

Η γαναξολόνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και οι συγκεντρώσεις ήταν περίπου 4πλάσιες από εκείνες στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.6).

Αναλογικότητα και συσσώρευση της δόσης

Η φαρμακοκινητική της γαναξολόνης είναι γενικά γραμμική μεταξύ 200 mg και 600 mg (ή το παιδιατρικό ισοδύναμό τους). Όταν η δοσολογία χορηγείται τρεις φορές την ημέρα, τα ποσοστά συσσώρευσης C_{max} και AUC_{tau} είναι 1,5 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής

Οι αναλύσεις της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό κατέδειξαν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου ή της φυλής στην έκθεση στη γαναξολόνη. Η κάθαρση (CL), ο όγκος (V) και η μέγιστη απορροφούμενη δόση έχουν όλα μια αλλομετρική σχέση με το βάρος. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά συναφείς επιδράσεις σε παιδιά με σωματικό βάρος κάτω των 28 kg λόγω δοσολογίας βάσει του βάρους. Οι φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις στον πληθυσμό υποδεικνύουν ότι η έκθεση στη γαναξολόνη στους ενήλικες συσχετίστηκε αντιστρόφως με το σωματικό βάρος. Η κλινική συνάφεια είναι επί του παρόντος άγνωστη, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια έχουν αποδειχθεί μόνο για παιδιατρικούς ασθενείς με CDD με χαμηλό σωματικό βάρος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές εκθέσεις που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της μελέτης 1042-CDD-3001 ήταν συγκρίσιμες στις ηλικιακές ομάδες 2 έως λιγότερα από 6 έτη (μέσο βάρος 14,8 kg, n=45), 6 έως λιγότερα από 12 έτη (μέσο βάρος 22,6 kg, n=28), 12 έως λιγότερα από 18 έτη (μέσο βάρος 36,1 kg, n=16) και περισσότερα από 18 έτη (μέσο βάρος 35,1 kg, n=2). Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της γαναξολόνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 15 και 30 mL/min), η AUC_{0-inf} της γαναξολόνης μειώθηκε κατά 8% και η C_{max} μειώθηκε κατά 11% σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥90 mL/min σύμφωνα με τον υπολογισμό των Cockcroft-Gault). Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου δεν μελετήθηκαν.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του της γαναξολόνης μελετήθηκε μετά την από στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση στη γαναξολόνη μετά από χορήγηση σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) και μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία εμφάνισαν περίπου 5,8 φορές αύξηση της AUC_{0-inf} σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Αξιολόγηση in vitro των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων

Μελέτες in vitro με γαναξολόνη κατέδειξαν ότι δεν αναμένονται άλλες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Η γαναξολόνη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. In vitro, η γαναξολόνη δεν ανέστειλε τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7. Η γαναξολόνη δεν αποτελεί αναστολέα των BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 και BSEP. Η γαναξολόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 και OATP1B3.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Οι πρωτογενείς επιδράσεις στα ζώα ήταν κλινικές παρατηρήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (π.χ. καταστολή), οι οποίες ήταν δοσοπεριοριστικές και αποδίδονταν σε υπερβολική φαρμακολογία.

Στη 12μηνιαία τοξικολογική μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση του καρδιακού παλμού με ≥ 3 mg/kg/ημέρα (παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης) και παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας σε υψηλότερες δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στα διαστήματα QTc, στις παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης ή στους ιστοπαθολογικούς συσχετισμούς.

Καρκινογένεση/γονοτοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη γαναξολόνη. Η γαναξολόνη δεν θεωρείται γονοτοξική.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Οι μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας είναι περιορισμένης αξίας, δεδομένου ότι τα επίπεδα έκθεσης ήταν πολύ χαμηλότερα από τα κλινικά συναφή επίπεδα.

Στη μελέτη για τη γονιμότητα και την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις στην κυκλικότητα του οίστρου.

Στη συνδυασμένη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης και προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η διάρκεια της κύησης επιμηκύνθηκε ελαφρώς και παρατηρήθηκαν μικρές καθυστερήσεις στην ανάπτυξη των απογόνων, καθώς και στα σχετικά ορόσημα ανάπτυξης.

Μελέτες σε αρουραίους που θηλάζουν υποδεικνύουν ότι η γαναξολόνη και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο γάλα, με τις συγκεντρώσεις να είναι γενικά υψηλότερες στο γάλα σε σύγκριση με το πλάσμα.

Δεν είναι γνωστό εάν η γαναξολόνη διαπερνά τον πλακούντα.

Τοξικότητα στη νεαρή ηλικία

Οι ιστολογικές μεταβολές σε νεαρούς αρουραίους ήταν παρόμοιες με αυτές σε ενήλικους αρουραίους με βάση την έκθεση σε AUC. Παρατηρήθηκε καταστολή σε χαμηλότερα επίπεδα έκθεσης σε ενήλικα από ό,τι σε νεαρά ζώα. Παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους και καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση σε νεαρούς αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, χωρίς καμία επίδραση στην κυκλικότητα του οίστρου ή σε οποιαδήποτε παράμετρο γονιμότητας ή αναπαραγωγής. Τα επίπεδα έκθεσης στα νεαρά ζώα ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης.

Η χορήγηση γαναξαλόνης προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της νευροεκφύλισης σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου, γεγονός που συνάδει με τα ευρήματα από άλλους ρυθμιστές GABA. Στη μελέτη σε νεαρά ζώα ηλικίας 13 εβδομάδων δεν υπήρξαν λειτουργικές, νευροσυμπεριφορικές συνέπειες αυτής της επίδρασης. Τα επίπεδα έκθεσης στα νεαρά ζώα ήταν παρόμοια ή χαμηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης.

Κατάχρηση

Η γαναξολόνη έχει ένα κοινό εσωτερικό/υποκειμενικό ενδοδεκτικό σήμα με τις βενζοδιαζεπίνες και μια δοσοεξαρτώμενη υποστηριζόμενη αυτοχορήγηση ανταμοιβής σε ένα τρωκτικό μοντέλο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η γαναξολόνη έχει ενισχυτικά χαρακτηριστικά παρόμοια με τις βενζοδιαζεπίνες.

Εξάρτηση

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η απότομη διακοπή της γαναξολόνης ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης.

Μελέτες με μεταβολίτες

Βάσει δεδομένων in vitro, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή ορμονική επίδραση του μεταβολίτη M2 σε κλινικές εκθέσεις. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 4 εβδομάδων με άμεση χορήγηση M2, παρατηρήθηκε ατροφία του ακινίου και μειωμένη έκκριση στον προστάτη αδένα και στις σπερματοδόχους κύστες σε αρσενικούς αρουραίους, γεγονός που σχετίζεται με τη μείωση βάρους του προστάτη αδένα. Αυτό παρατηρήθηκε σε επίπεδα ελαφρώς υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα έκθεσης, και η κλινική σημασία παραμένει άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Δωδεκυλοθειικό νάτριο (E487)

Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218)

Παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρας (E216)

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Κιτρικό οξύ, άνυδρο (E330)

Διένυδρο κιτρικό νάτριο (E311)

Τεχνητή γεύση κερασίου (που περιλαμβάνει προπυλενογλυκόλη [E1520] και βενζυλική αλκοόλη [E1519])

Σουκραλόζη (E955)

Γαλάκτωμα σιμεθικόνης (σιμεθικόνη, πολυσορβάτη 65, μεθυλοκυτταρίνη, μονοστεατικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης, μονοστεατικός εστέρας γλυκερίνης, κόμμι ξανθάνης, βενζοϊκό οξύ [E210], σορβικό οξύ και κεκαθαμένο ύδωρ)

Κεκαθαμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με εσωτερική μεμβράνη σφράγισης, συσκευασμένη σε κουτί, με βαθμονομημένες επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες για από του στόματος χορήγηση (έμβολο HDPE και κύλινδρος πολυπροπυλενίου) και προσαρμογέα(-είς) φιάλης (πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας).

Κάθε κουτί περιέχει:

- μία φιάλη των 110 mL με δύο δοσιμετρικές σύριγγες των 3 mL για από στόματος χορήγηση, δύο δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL για από στόματος χορήγηση και έναν προσαρμογέα φιάλης, ή
- πέντε φιάλες των 110 mL με πέντε δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL για χορήγηση από στόματος και πέντε προσαρμογείς φιάλης.

Κάθε σύριγγα των 12 mL είναι βαθμονομημένη με διαβαθμίσεις των 0,25 mL και κάθε σύριγγα των 3 mL είναι βαθμονομημένη με διαβαθμίσεις των 0,1 mL.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε χρησιμοποιήτο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα (συμπεριλαμβανομένων τυχόν χρησιμοποιημένων/αχρησιμοποίητων προσαρμογέων φιάλης και επαναχρησιμοποιήσιμων δοσιμετρικών συρίγγων για από του στόματος χορήγηση) πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2023.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Φινλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZTALMY 50 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
γαναξολόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει 50 mg γαναξολόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218), παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), βενζοϊκό νάτριο (E211), τεχνητή γεύση κερασιού (που περιλαμβάνει βενζυλική αλκοόλη [E1519]), γαλάκτωμα σιμεθικόνης (που περιλαμβάνει βενζοϊκό οξύ [E210]). Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα

Συσκευασία 1 φιάλης:

1 φιάλη x 110 mL

2 x 12 mL επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση

2 x 3 mL επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση

1 προσαρμογέας φιάλης

Συσκευασία 5 φιαλών:

5 φιάλες x 110 mL

5 x 12 mL επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση

5 προσαρμογείς φιάλης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από το στόμα

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZTALMY

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZTALMY 50 mg/mL πόσιμο εναιώρημα
γαναξολόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL περιέχει 50 mg γαναξολόνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: E218, E216, E211, E1519, E210. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο εναιώρημα
110 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Από το στόμα
Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Απορρίψτε 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.
Απόρριψη στις: ____/____/____

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Immedica Pharma AB

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

ZTALMY 50 mg/mL πόσιμο εναιώρημα γαναξολόνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε είτε εσείς είτε ο ασθενής. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το ZTALMY και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας πριν πάρετε το ZTALMY
3. Πώς να πάρετε το ZTALMY
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZTALMY
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ZTALMY και ποια είναι η χρήση του

Το ZTALMY περιέχει τη δραστική ουσία γαναξολόνη, ένα νευροδραστικό κορτικοστεροειδές το οποίο δρα μέσω της προσκόλλησής του σε συγκεκριμένους υποδοχείς και αποτρέπει τον εγκέφαλο να εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις.

Το ZTALMY χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σπάνιας διαταραχής επιληπτικών κρίσεων που ονομάζεται «διαταραχή ανεπάρκειας κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης τύπου 5 (CDKL5)» (CDD) σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Εάν το ZTALMY βοηθάει στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων, μπορεί να συνεχιστεί η χρήση του όταν εσείς ή το παιδί σας γίνετε 18 ετών.

Το ZTALMY χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Το φάρμακο αυτό θα μειώσει τον αριθμό των καθημερινών επιληπτικών κρίσεων που ενδέχεται να εκδηλώσετε εσείς ή το παιδί σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας πριν πάρετε το ZTALMY

Μην πάρετε το ZTALMY σε περίπτωση αλλεργίας στη γαναξολόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZTALMY εάν:

- **εσείς ή το παιδί σας αισθάνεστε υπνηλία**
Το ZTALMY μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, ή αίσθηση υπερβολικής ηρεμίας και χαλάρωσης (δηλ. την αίσθηση καταστολής). Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZTALMY εάν έχετε οποιαδήποτε ανησυχία σχετικά με αυτές τις ενέργειες ή εάν παίρνετε κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως άλλα φάρμακα για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων, οπιοειδή, αντικαταθλιπτικά ή αλκοόλ, καθώς αυτά μπορούν να αυξήσουν την υπνηλία και την κατασταλτική δράση του ZTALMY.
- **εσείς ή το παιδί σας εκδηλώσατε σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας**
Εάν παρατηρήσετε ασυνήθιστες αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά σας ή εκδηλώσετε σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας**. Εάν φροντίζετε ένα παιδί με CDD, έχετε τον νου σας για τυχόν ασυνήθιστες αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά του ή σε οτιδήποτε εκφράζει που θα μπορούσε να σημαίνει ότι σκέφτεται να αυτοτραυματιστεί ή να αυτοκτονήσει. **Εάν παρατηρήσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.**
- **εσείς ή το παιδί σας έχετε ιστορικό αλκοολισμού ή τοξικομανίας**
Το ZTALMY έχει πιθανότητα κατάχρησης ή χρήσης για λανθασμένο σκοπό. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZTALMY εάν έχετε ιατρικό ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή φαρμάκων.
- **εσείς ή το παιδί σας αντιμετωπίζετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα**
Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να σας μειώσει τη δόση του ZTALMY.

Παιδιά και έφηβοι

Το ZTALMY δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, καθώς δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιά αυτής της ηλικίας.

Άλλα φάρμακα και ZTALMY

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Η λήψη ZTALMY με ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, να επηρεάσει τον τρόπο δράσης των άλλων φαρμάκων ή τον τρόπο δράσης του ZTALMY.

Μην ξεκινήσετε ή διακόψετε τη λήψη άλλων φαρμάκων χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του ZTALMY:

- Φάρμακα που περιέχουν βαλπροϊκό, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, ενδέχεται να απαιτήσουν μείωση της δόσης του ZTALMY.
Φάρμακα που ενδέχεται να μειώσουν τον τρόπο δράσης του ZTALMY, ενδέχεται να απαιτήσουν αύξηση της δόσης του ZTALMY.
- Άλλα αντιεπιληπτικά ή αντισπασμωδικά φάρμακα, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη.
- Αντιβιοτικά, όπως η ριφαμπικίνη.
- Βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*), θεραπεία φυτικής προέλευσης για την ήπια κατάθλιψη.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του εν λόγω φαρμάκου και των από στόματος αντισυλληπτικών δεν έχει διερευνηθεί. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν λαμβάνετε αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα.

Το ZTALMY με οίνοπνευματώδη

Δεν πρέπει να καταναλώνεται οίνοπνευματώδη καθώς μπορεί να αυξήσει την υπνηλία και την κατασταλτική δράση του ZTALMY.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το ZTALMY δεν συνιστάται εάν είστε έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αντισύλληψη.

Θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το ZTALMY κατά τη διάρκεια του θηλασμού, εκτός εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι τα οφέλη της θεραπείας με ZTALMY υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το ZTALMY μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε υπνηλία. Εάν αισθανθείτε κόπωση ή υπνηλία, αποφύγετε την οδήγηση, τη χρήση ποδηλάτου και τον χειρισμό μηχανημάτων μέχρις ότου νιώσετε μεγαλύτερη εγρήγορση.

Το ZTALMY περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά mL, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το ZTALMY περιέχει βενζοϊκό νάτριο και βενζοϊκό οξύ

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,92 mg βενζοϊκού νατρίου και 0,00068 mg βενζοϊκού οξέος ανά mL. Το βενζοϊκό νάτριο και το βενζοϊκό οξύ ενδέχεται να αυξήσουν τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών) σε νεογέννητα βρέφη (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

Το ZTALMY περιέχει βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,00023 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά mL. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (γνωστά ως «δυσπνοϊκό σύνδρομο») σε μικρά παιδιά. Μην χορηγείτε το φάρμακο στο νεογέννητο βρέφος σας (ηλικίας έως 4 εβδομάδων), εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Μην το χρησιμοποιείτε για διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Αυξημένος κίνδυνος λόγω συσσώρευσης σε μικρά παιδιά. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν πάσχετε από ηπατική ή νεφρική νόσο. Μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στον οργανισμό σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

Το ZTALMY περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 1,02 mg παραϋδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα και 0,2 mg παραϋδροξυβενζοϊκού προπυλεστέρα ανά mL, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

3. Πώς να πάρετε το ZTALMY

Το ZTALMY χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της επιληψίας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πρόκειται για πόσιμο εναιώρημα (υγρό που πρέπει να καταπίνεται). Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την ποσότητα (σε mL) του πόσιμου εναιωρήματος που πρέπει να λαμβάνετε κάθε ημέρα, καθώς και σχετικά με το πόσες φορές την ημέρα πρέπει να το λαμβάνετε.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σύμφωνα με το σωματικό σας βάρος. Ενδέχεται να ξεκινήσετε με μια χαμηλή δόση, την οποία ο γιατρός σας αυξάνει σταδιακά με την πάροδο του χρόνου.

Εάν έχετε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει τη θεραπεία σας με χαμηλότερη δόση και θα ακολουθήσει διαφορετικό πρόγραμμα τιτλοδότησης.

Ασθενής με σωματικό βάρος μικρότερο ή ίσο με 28 kg

Η δόση σας ή του παιδιού σας θα αυξάνεται σταδιακά σε διάστημα 4 εβδομάδων έως ότου λάβετε τη συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση των 63 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενη σε τρεις ξεχωριστές δόσεις κάθε 8 ώρες.

Ασθενής σωματικού βάρους άνω των 28 kg

Η δόση σας ή του παιδιού σας θα αυξάνεται σταδιακά σε διάστημα 4 εβδομάδων έως ότου λάβετε τη συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση των 1.800 mg/ημέρα, χορηγούμενη σε τρεις ξεχωριστές δόσεις κάθε 8 ώρες.

Συνιστάται να λαμβάνετε 3 ίσες δόσεις καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, το ZTALMY ενδέχεται να σας προκαλέσει μια αίσθηση υπνηλίας και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι πρέπει να σας χορηγηθεί χαμηλότερη δόση κατά τη διάρκεια της ημέρας και υψηλότερη δόση το βράδυ, προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.

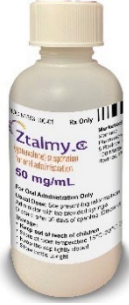
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε βέβαιοι για τη δόση σας ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί.

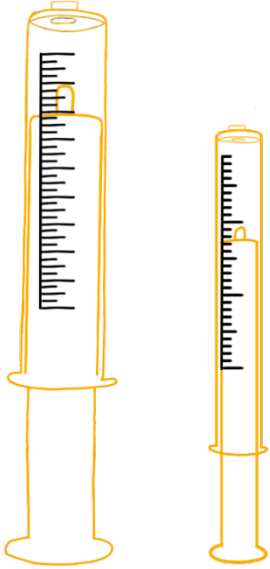
Πώς να πάρετε το ZTALMY

- Πάρτε το φάρμακο μαζί με το φαγητό ή αμέσως μετά το γεύμα.
- Εάν είναι δυνατόν, προσπαθήστε να το λαμβάνετε με παρόμοια είδη τροφής (π.χ. παρόμοια περιεκτικότητα σε λιπαρά), ώστε να έχετε την ίδια επίδραση κάθε φορά.
- Μην αναμιγνύετε το ZTALMY με τρόφιμα ή ποτά
- Για τη διασφάλιση της ακρίβειας της δόσης, χρησιμοποιήστε τις επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες που παρέχονται σε κάθε συσκευασία.

Οδηγίες χρήσης

Κάθε συσκευασία μίας φιάλης περιέχει:

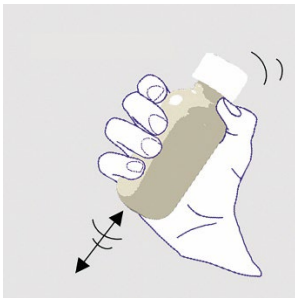
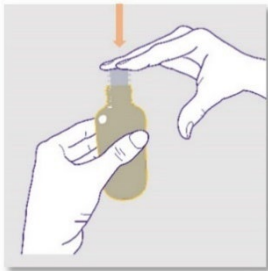
Μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος κλειστή με πώμα ασφαλείας για παιδιά	
---	---

Δύο επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL και δύο των 3 mL για από στόματος χορήγηση	
Έναν προσαρμογέα φιάλης	

Το ZTALMY διατίθεται επίσης σε συσκευασία με πέντε φιάλες πόσιμου εναιωρήματος, πέντε επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL και πέντε προσαρμογείς φιάλης. Επισημαίνεται ότι η συσκευασία που περιέχει πέντε φιάλες ZTALMY δεν περιλαμβάνει επαναχρησιμοποιήσιμη δοσιμετρική σύριγγα των 3 mL για από στόματος χορήγηση.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν δεν είστε βέβαιοι για τον τρόπο προετοιμασίας ή λήψης της συνταγογραφηθείσας δόσης του ZTALMY.
- Στη συσκευασία μίας φιάλης θα λάβετε επαναχρησιμοποιήσιμες δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL και των 3 mL για από στόματος χορήγηση. Εάν η δόση σας είναι 3 mL ή μικρότερη, χρησιμοποιήστε τις μικρότερες σύριγγες των 3 mL για να πάρετε το φάρμακό σας. Εάν η δόση σας υπερβαίνει τα 3 mL, χρησιμοποιήστε τις μεγαλύτερες σύριγγες των 12 mL για να πάρετε το φάρμακό σας.
- Να χρησιμοποιείτε πάντα τη σωστή επαναχρησιμοποιήσιμη δοσιμετρική σύριγγα που παρέχεται με το ZTALMY για να είστε σίγουροι ότι υπολογίζετε τη σωστή ποσότητα ZTALMY. Μην χρησιμοποιείτε κουτάλι οικιακής χρήσης. Μην αναμιγνύετε το ZTALMY με τρόφιμα ή ποτά για τη χορήγηση.
- Κάθε δοσιμετρική σύριγγα των 3 mL μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 16 διαδοχικές ημέρες. Μετά από 16 ημέρες, πετάξτε τη χρησιμοποιημένη δοσιμετρική σύριγγα και χρησιμοποιήστε την εφεδρική σύριγγα που περιέχεται στο κουτί.
- Χρησιμοποιήστε το ZTALMY εντός 30 ημερών από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης. Στην ετικέτα της φιάλης υπάρχει χώρος για να γράψετε την ημερομηνία απόρριψης της φιάλης μετά το άνοιγμα, ώστε να μην την ξεχάσετε.
- Μετά από 30 ημέρες, απορρίψτε τυχόν μέρος του ZTALMY που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιήστε νέα φιάλη.

Προετοιμασία της φιάλης:

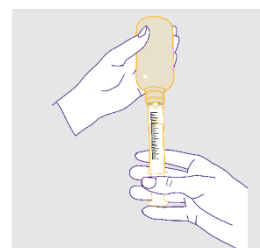
1. Κρατήστε τη φιάλη στο χέρι σας και ανακινήστε την προς τα πάνω και προς τα κάτω για 1 λεπτό. Ανακινείτε πάντα καλά τη φιάλη για 1 λεπτό. Έπειτα, αφήστε τη φιάλη σταθερή για 1 λεπτό, ώστε να κατακαθίσει ο τυχόν αφρός που συσσωρεύτηκε κατά την ανακίνηση πριν από τη μέτρηση και τη χορήγηση κάθε δόσης ZTALMY. Αυτό σας βοηθά να υπολογίσετε τη σωστή ποσότητα φαρμάκου. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το βήμα αυτό ισχύει για κάθε δόση του φαρμάκου.	 An illustration showing a hand holding a small, dark-colored bottle. The hand is moving the bottle up and down, indicated by a double-headed arrow. There are also curved lines around the bottle, suggesting motion or shaking.
2. Αφαιρέστε από την φιάλη το πώμα ασφαλείας για παιδιά πιέζοντάς το προς τα κάτω και στρέφοντάς το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα).	 An illustration showing a hand holding a small, dark-colored bottle. The other hand is shown pressing down on the cap, which is being removed from the bottle. An orange arrow points down towards the cap.
3. Τρυπήστε και αφαιρέστε τη μεμβράνη σφράγισης από τη φιάλη. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το βήμα αυτό αφορά μόνο την πρώτη χρήση της φιάλης.	 An illustration showing a close-up of a bottle cap. The cap is dark-colored and has a white, circular seal or membrane on top.
4. Κρατήστε τη φιάλη καλά με το ένα χέρι, ενώ πιέζετε σταθερά τον προσαρμογέα φιάλης μέσα στον λαιμό της φιάλης με το άλλο χέρι, και βεβαιωθείτε ότι έχει εισαχθεί πλήρως. Ο προσαρμογέας μπορεί να βγει και να προκαλέσει πνιγμό, εάν δεν έχει εισαχθεί πλήρως. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα φιάλης από τη φιάλη μετά την εισαγωγή του.	 An illustration showing a hand holding a small, dark-colored bottle. The other hand is shown inserting a device (the adapter) into the neck of the bottle. An orange arrow points down towards the device.

Προετοιμασία της δόσης:

5. Εισαγάγετε πλήρως το άκρο της κατάλληλης επαναχρησιμοποιήσιμης δοσιμετρικής σύριγγας για από στόματος χορήγηση στον προσαρμογέα φιάλης, και με τη σύριγγα για από στόματος χορήγηση τοποθετημένη στη φιάλη, αναποδογυρίστε τη φιάλη.

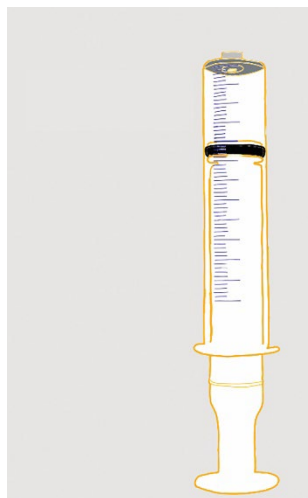
Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε τη σωστή επαναχρησιμοποιήσιμη δοσιμετρική σύριγγα για τον υπολογισμό της δόσης σας:

- Εάν η δόση σας είναι 3 mL (150 mg) ή μικρότερη, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε τη μικρότερη σύριγγα των 3 mL.
- Εάν η δόση σας είναι άνω των 3 mL (150 mg), θα πρέπει να χρησιμοποιείτε την μεγαλύτερη σύριγγα των 12 mL.

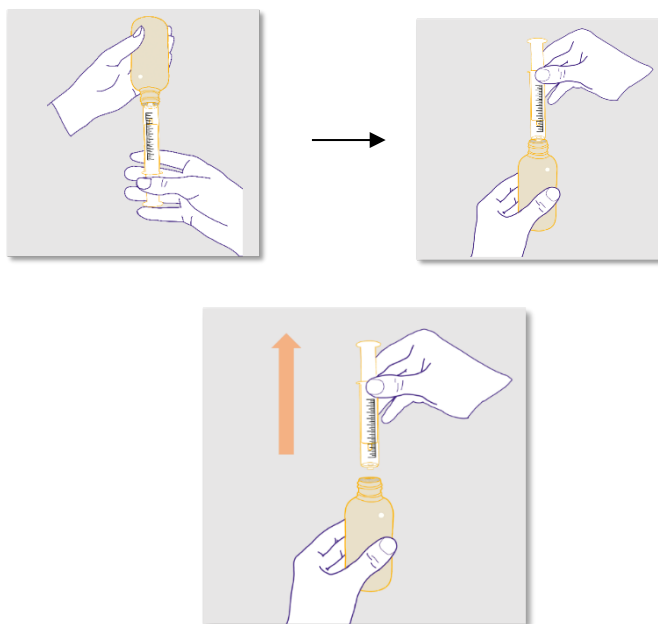


6. Τραβήξτε αργά το έμβολο της σύριγγας, ώστε να αντλήσετε στην σύριγγα την ποσότητα (αριθμό mL) του πόσιμου εναιωρήματος που απαιτείται. Ευθυγραμμίστε το άκρο του εμβόλου με τη σήμανση της απαιτούμενης ποσότητας, όπως φαίνεται στην εικόνα.

Εάν υπάρχει κάποια φυσαλίδα αέρα στη σύριγγα, ωθήστε το υγρό πίσω στη φιάλη κρατώντας τη φιάλη ανάποδα και επαναλάβετε το βήμα 6 έως ότου εξαφανιστεί η φυσαλίδα.

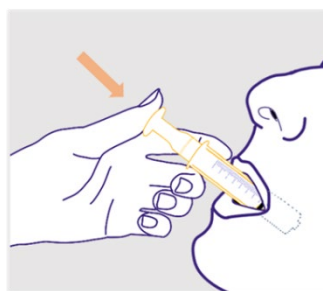


7. Γυρίστε τη φιάλη ξανά σε κατακόρυφη θέση και αφαιρέστε προσεκτικά τη σύριγγα από τον προσαρμογέα.

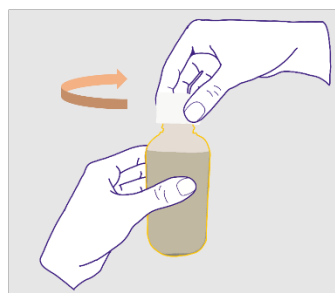


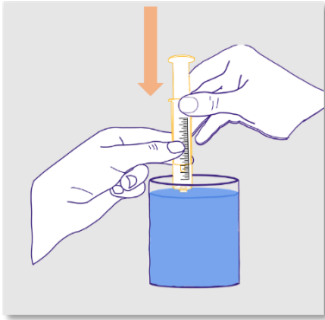
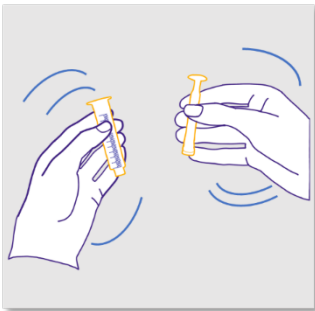
Λήψη ή χορήγηση του ZTALMY:

8. Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο εσωτερικό της παρειάς (μάγουλου) και απαλά ωθήστε το έμβολο ώστε να απελευθερωθεί το φάρμακο. Μην ωθήσετε το έμβολο με δύναμη ή εκτοξεύσετε το φάρμακο στο οπίσθιο τμήμα του στόματος ή του φάρυγγα.



9. Βιδώστε σφιχτά το πώμα ασφαλείας για παιδιά στη φιάλη, στρέφοντάς το προς τα δεξιά (δεξιόστροφα). Δεν χρειάζεται να αφαιρέσετε τον προσαρμογέα φιάλης, το πώμα τοποθετείται πάνω του.



10. Πλύνετε τη σύριγγα για από στόματος χορήγηση αμέσως μετά τη χρήση. Αφαιρέστε το έμβολο από τον κύλινδρο της σύριγγας και ξεπλύνετε και τα δύο μέρη χρησιμοποιώντας νερό της βρύσης σε θερμοκρασία δωματίου. Προσοχή: Μην χρησιμοποιείτε χλωρίνη ή οποιοδήποτε άλλο σκληρό διάλυμα καθαρισμού. Μην πλένετε τη σύριγγα για από στόματος χορήγηση σε πλυντήριο πιάτων.	
11. Τινάζτε κάθε ποσότητα νερού και από τα δύο μέρη της σύριγγας και αφήστε τα ξεχωριστά να στεγνώσουν φυσικά έως την επόμενη χρήση. Βεβαιωθείτε ότι και τα δύο μέρη είναι πλήρως στεγνά προτού τοποθετήσετε ξανά το έμβολο στον κύλινδρο της σύριγγας για την επόμενη χρήση. Εάν και τα δύο μέρη δεν είναι πλήρως στεγνά πριν από την επόμενη δόση, χρησιμοποιήστε την κατάλληλη εφεδρική σύριγγα που παρέχεται στη συσκευασία. Όταν χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 12 mL που συνοδεύει κάθε φιάλη, μην πετάξετε τις επαναχρησιμοποιήσιμες σύριγγες για από στόματος χορήγηση έως ότου αδειάσει η φιάλη. Όταν χρησιμοποιείτε τη σύριγγα των 3 mL, απορρίψτε μετά από 16 ημέρες.	
12. Επαναλάβετε τα βήματα 1-3 και 6-12 για κάθε επόμενη δόση.	

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZTALMY από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη δόση ZTALMY από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας ή επικοινωνήστε με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου και πάρτε το φάρμακο μαζί σας. Ενδέχεται να αισθανθείτε υπνηλία από τη λήψη υπερβολικής δόσης φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ZTALMY

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, η δόση αυτή μπορεί να ληφθεί έως και 4 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Όταν η επόμενη δόση πρέπει να χορηγηθεί σε λιγότερο από 4 ώρες, συνιστάται η παράλειψη της δόσης και η συνέχιση στην επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το ZTALMY

Μην μειώσετε τη δόση ή διακόψετε τη λήψη του ZTALMY χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Η απότομη διακοπή της εν λόγω θεραπείας μπορεί να αυξήσει τις επιληπτικές κρίσεις σας. Ο γιατρός θα σας εξηγήσει πώς να διακόψετε σταδιακά τη λήψη του ZTALMY.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενδέχεται να εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με το φάρμακο αυτό. **Ενημερώστε τον γιατρό** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αίσθηση υπνηλίας,
- πυρετός.

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- αίσθηση υπερβολικής ηρεμίας ή χαλάρωσης,
- αίσθηση υπερβολικής κόπωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας ή ύπνο περισσότερο από το συνηθισμένο κατά τη διάρκεια της νύχτας,
- έλλειψη ενέργειας,
- σιελόρροια,
- παραγωγή περισσότερης ποσότητας σιέλου από το συνηθισμένο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ZTALMY

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη του. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ZTALMY

- Η δραστική ουσία είναι η γαναξολόνη. Κάθε mL πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 50 mg γαναξολόνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υπρομελλόζη (E464), πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), δωδεκυλοθειικό νάτριο (E487), παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E218), παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα (E216), βενζοϊκό νάτριο (E211), άνυδρο κιτρικό οξύ (E330), διένυδρο κιτρικό νάτριο (E311), τεχνητή γεύση κερασίου (που περιλαμβάνει προπυλενογλυκόλη [E1520] και βενζυλική αλκοόλη [E1519]), σουκραλόζη (E955), γαλάκτωμα σιμεθικόνης (σιμεθικόνη, πολυσορβάτη 65, μεθυλοκυτταρίνη, μονοστεατικός εστέρας πολυαιθυλενογλυκόλης, μονοστεατικός εστέρας της γλυκερίνης, κόμμι ξανθάνης, βενζοϊκό οξύ [E210], σορβικό οξύ και κεκαθαρμένο ύδωρ), κεκαθαρμένο ύδωρ (βλ. Παράγραφο 2 «Το ZTALMY περιέχει νάτριο», «Το ZTALMY περιέχει βενζοϊκό νάτριο», «Το ZTALMY περιέχει βενζοϊκό οξύ», «Το ZTALMY περιέχει βενζυλική αλκοόλη», και «Το ZTALMY περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλεστέρα»).

Εμφάνιση του ZTALMY και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ZTALMY είναι ένα λευκό έως υπόλευκο πόσιμο εναιώρημα. Διατίθεται σε πλαστική φιάλη με πλαστικό πώμα ασφαλείας για παιδιά. Κάθε φιάλη περιέχει 110 mL πόσιμου εναιωρήματος.

Το ZTALMY παρέχεται σε συσκευασία που περιλαμβάνει είτε:

- μία φιάλη πόσιμου εναιωρήματος, δύο δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL και δύο των 3 mL για από στόματος χορήγηση και έναν προσαρμογέα φιάλης, ή
- πέντε φιάλες πόσιμου εναιωρήματος, πέντε δοσιμετρικές σύριγγες των 12 mL και πέντε προσαρμογείς φιάλης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Σουηδία

Παρασκευαστής

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Φινλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.