

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZTALMY 50 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 50 mg ganaxolonu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje:

- 0,92 mg natrium-benzoátu,
- 0,00068 mg kyseliny benzoové,
- 0,00023 mg benzylalkoholu,
- 1,02 mg methylparabenu,
- 0,2 mg propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Bílá až téměř bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ZTALMY je indikován k přídatné léčbě epileptických záchvatů spojených s poruchou způsobenou deficitem cyklin-dependentní kinázy 5 (CDKL5) (*CDKL5 deficiency disorder, CDD*) u pacientů ve věku od 2 do 17 let. U pacientů ve věku od 18 let je možné v léčbě přípravkem ZTALMY pokračovat.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou epilepsie.

Dávkování

Děti a dospívající

Přípravek ZTALMY je nutné postupně titrovat do dosažení individuální klinické odpovědi a snášenlivosti. Pacient, který jednotlivé kroky dávkování v níže uvedených tabulkách netoleruje, může být před přejitím na další dávku udržován na nižší dávce po více dnů. Pokud následující dávka není i přesto snášena, pacienti se mohou vrátit zpět k předchozí nižší dávce.

Celkovou denní dávku se doporučuje podávat během dne ve třech stejných dávkách. Pokud pacient tento způsob netoleruje, dávkování lze kvůli zvládnutí příznaků (např. somnolence) upravit, a to za předpokladu, že bude podána celková denní dávka.

Pacienti s tělesnou hmotností ≤ 28 kg

Doporučená maximální denní dávka je 63 mg/kg/den podávaných ve třech samostatných dávkách (každých 8 hodin). Obecně se požaduje minimální dávka 33 mg/kg/den.

Doporučené titrační schéma pro pacienty s tělesnou hmotností 28 kg a nižší je uvedeno níže:

Týden	Dávka (podávaná 3krát denně)	ml/kg na jednu dávku	Celková denní dávka
1. týden	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2. týden	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3. týden	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
4. týden a dále	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Pacienti s tělesnou hmotností > 28 kg

Doporučená maximální denní dávka je 1 800 mg denně podávaných ve třech samostatných dávkách (každých 8 hodin). Obecně se vyžaduje minimální dávka 900 mg/den.

Doporučené titrační schéma pro pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 28 kg je uvedeno níže:

Týden	Dávka (podávaná 3krát denně)	ml na jednu dávku	Celková denní dávka
1. týden	150 mg	3	450 mg
2. týden	300 mg	6	900 mg
3. týden	450 mg	9	1 350 mg
4. týden a dále	600 mg	12	1 800 mg

Dospělí

U pacientů starších 17 let nebyla účinnost a bezpečnost zahájení léčby přípravkem ZTALMY dosud stanovena. U dospívajících, u nichž byl prokázán jasný přínos léčby, lze po dosažení dospělosti v léčbě pokračovat. Zahájení léčby u dospělých se však nedoporučuje, protože u této populace nebyla dosud stanovena účinnost a bezpečnost (viz body 5.1 a 5.2).

Ukončení léčby

Pokud je léčbu přípravkem ZTALMY nutné ukončit, dávka má být snižována postupně. U pacientů s tělesnou hmotností 28 kg a nižší má snížení celkové denní dávky činit 15 mg/kg každé čtyři dny. U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 28 kg má snížení celkové denní dávky činit 450 mg každé čtyři dny. V naléhavých případech může být léčba přípravkem ZTALMY ukončena okamžitě a bez postupného snižování, kvůli minimalizaci rizika zvýšené frekvence záchvatů a výskytu status epilepticus se však doporučuje titrace směrem dolů.

Vynechané dávky

Vynechanou dávku lze užít až do doby 4 hodiny před další plánovanou dávkou. Pokud má být další dávka podána za méně než 4 hodiny, doporučuje se dávku přeskočit a pokračovat další plánovanou dávkou.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

O použití přípravku ZTALMY u pacientů s CDD ve věku 65 let a starších nejsou k dispozici žádné informace. Dávky u starších pacientů mají být voleny pečlivě na základě klinického stavu a souběžně podávaných léčivých přípravků. Při zahájení léčby u starších osob se doporučuje pečlivé klinické sledování.

Porucha funkce ledvin

Pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin lze přípravek ZTALMY podávat bez úpravy dávky. U pacientů s konečným stadiem onemocnění ledvin nejsou žádné zkušenosti. Není známo, zda lze přípravek ZTALMY odstranit dialýzou (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater není úprava dávky nutná (viz bod 4.4).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) má být počáteční cílová dávka poloviční než doporučená cílová dávka. Titrace dávky má být provedena tak, jak je podrobně uvedeno v tabulce (tabulkách) níže.

Dávka u pacientů s tělesnou hmotností 28 kg nebo nižší s těžkou poruchou funkce jater je uvedena níže:

Týden	Dávka (podávaná 3krát denně)	ml/kg na jednu dávku	Celková denní dávka
1. týden	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
2. týden	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
3. týden	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
4. týden a dále	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Dávka u pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 28 kg s těžkou poruchou funkce jater je uvedena níže:

Týden	Dávka (podávaná 3krát denně)	ml na jednu dávku	Celková denní dávka
1. týden	75 mg	1,5	225 mg
2. týden	150 mg	3	450 mg
3. týden	225 mg	4,5	675 mg
4. týden a dále	300 mg	6	900 mg

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater lze na základě individuální klinické odpovědi a snášenlivosti zvážit vyšší nebo nižší dávky.

Pediatrická populace

U kojenců ve věku do 6 měsíců neexistuje žádné relevantní použití přípravku ZTALMY. U dětí mladších 2 let nebyla bezpečnost a účinnost přípravku ZTALMY dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze k perorálnímu použití. Nejsou k dispozici žádné údaje o proveditelnosti podání prostřednictvím enterální sondy.

Přípravek ZTALMY se musí užívat s jídlem nebo krátce po něm a každá dávka se má podávat pokud možno s potravou podobného typu (viz bod 5.2). Před podáním nemíchejte s jídlem či nápoji.

Kvůli přesnějšímu podání dávky má být přípravek ZTALMY podáván pouze pomocí opakovaně použitelných dávkovacích stříkaček pro perorální podání, které jsou dodávány v každém balení.

Každá 12ml opakovaně použitelná stříkačka pro perorální podání má stupnici po 0,25ml dílcích (každý 0,25ml dílek odpovídá 12,5 mg ganaxolonu) a každá 3ml opakovaně použitelná dávkovací stříkačka pro perorální podání má stupnici po 0,1ml dílcích (každý 0,1ml dílek odpovídá 5 mg ganaxolonu). Vypočítaná dávka se má zaokrouhlit na nejbližší dílek na stupnici. Pokud je vypočítaná dávka 3 ml (150 mg) nebo nižší, je třeba použít menší 3ml stříkačku pro perorální podání. Pokud je vypočítaná dávka vyšší než 3 ml (150 mg), je třeba použít větší 12ml stříkačku pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Somnolence a sedace

Přípravek ZTALMY způsobuje somnolenci a sedaci (viz body 4.5 a 4.8).

Možnou somnolenci a sedativní účinek mohou umocnit další látky tlumící centrální nervový systém včetně souběžně používaných antiepileptik, opioidů, antidepresiv a alkoholu.

Sebevražedné chování a myšlenky

U pacientů léčených antiepileptiky (AED) byly v několika indikacích hlášeny případy sebevražedného chování a myšlenek. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky ukázala mírně zvýšené riziko sebevražedného chování a myšlenek. Mechanismus tohoto rizika není znám. Dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u ganaxolonu.

Osobám pečujícím o pacienta je třeba doporučit, aby během léčby a v případě, že je nutné provést změny v režimu léčby, sledovaly známky sebevražedného chování a myšlenek nebo sebepoškozujícího chování. Pečujícím osobám je třeba doporučit, aby v případě, že se objeví jakékoli známky sebevražedného chování či myšlenek nebo sebepoškozování, vyhledaly lékařskou pomoc.

Konzumace alkoholu

Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že ganaxolon zesiluje účinky alkoholu. Pacienti v průběhu léčby nemají konzumovat alkohol (viz bod 4.5).

Induktory CYP3A4

Je třeba se vyvarovat souběžného podávání se silnými induktory cytochromu P450 (CYP) 3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin a třezalka tečkovaná, neboť mohou snížit expozici ganaxolonu (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) bylo pozorováno zvýšení expozice ganaxolonu (viz bod 5.2). U těchto pacientů se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Zneužívání

U přípravku ZTALMY může dojít ke zneužívání (viz bod 5.3).

Závislost

Fyzickou závislost nebylo během klinických studií s ganaxolonem možné posoudit; studie na zvířatech naznačují, že náhlé přerušení užívání ganaxolonu může vyvolat příznaky z vysazení (viz body 5.1 a 5.3). Proto se doporučuje, aby se ganaxolon vysazoval postupně v souladu s doporučeními týkajícími se dávkování, pokud příznaky nevyžadují okamžité ukončení léčby (viz bod 4.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,92 mg natrium-benzoátu a 0,00068 mg kyseliny benzoové v jednom ml. Kyselina benzoová a její sůl mohou u novorozenců (do 4 týdnů věku) zesilovat žloutenku (zežloutnutí kůže a očí).

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00023 mg benzylalkoholu v jednom ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). Nepodávejte novorozenci (do 4 týdnů), pokud to nedoporučí lékař. Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem bez rady s lékařem nebo lékárníkem. Zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí. Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud máte onemocnění jater či ledvin, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,02 mg methylparabenu a 0,2 mg propylparabenu v jednom ml. Methylparaben a propylparaben mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Induktory CYP3A4

Souběžné podávání se silným induktorem CYP3A4 sníží expozici ganaxolonu.

Souběžné užívání rifampicinu snížilo AUC_{0-inf} ganaxolonu přibližně o 57–68 %. K podobně nižší plazmatické expozici ganaxolonu mohou vést antiepileptika indukující enzymy (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a primidon) a třezalka tečkovaná. U pacientů na stabilní dávce ganaxolonu nebo u pacientů, kteří zahajují nebo zvyšují dávku souběžně podávaných antiepileptik indukujících enzymy nebo třezalky tečkované, může být zapotřebí dávku zvýšit, nepřekročit však maximální denní dávku (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání ganaxolonu s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, zvýšilo u zdravých subjektů AUC ganaxolonu o 17 % (hodnota C_{max} zůstala nezměněna). Neočekává se, že by změny expozice ganaxolonu při souběžném podávání se silnými, středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 byly klinicky významné.

Inhibitory UGT

Ganaxolon je substrátem UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B15. S ganaxolonem v kombinaci s inhibitory UGT, jako je valproát, nebyly provedeny žádné formální studie vzájemných lékových interakcí. Při podávání v kombinaci může být nutné snížení dávky ganaxolonu a/nebo inhibitoru UGT.

Perorální antikoncepce

Potenciální interakce ganaxolonu s perorální antikoncepcí nebyla zkoumána.

Interakce s ethanolem

Souběžné užívání s látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu) může zvýšit riziko sedace a somnolence (viz bod 4.4). Pacientům má být v průběhu léčby zakázáno konzumovat alkohol.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání ganaxolonu u těhotných žen jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

V těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, se užívání přípravku ZTALMY nedoporučuje.

Kojení

Ganaxolon a jeho metabolity se vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě průměrného příjmu mléka činí vypočtená maximální relativní dávka ganaxolonu pro kojence přibližně 1 % dávky pro matku. Účinek ganaxolonu na kojené novorozence/kojence není znám. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit užívání přípravku ZTALMY.

Fertilita

O účinku ganaxolonu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech jsou z hlediska fertility nedostatečné (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ZTALMY má mírný až výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může způsobit somnolenci, sedaci a nežádoucí účinky související se sedací, jako je únava a ataxie, a jiné příhody související s CNS, jako jsou závratě (viz bod 4.4). Pacienty je třeba upozornit, že nemají řídit ani obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích u pacientů s CDD patří somnolence (29,4 %) a pyrexie (23,5 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s ganaxolonem v klinických studiích u pacientů s CDD s průměrnou dobou trvání expozice 411,5 dne (n = 102) jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a frekvence.

Frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Somnolence	Sedace Hypersomnie Letargie Slinění
Gastrointestinální poruchy		Hypersekrece slin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence a sedace

Přípravek ZTALMY může způsobit somnolenci a sedaci. V placebem kontrolované studii CDD činila incidence somnolence 31,4 % a incidence sedace 3,9 % u pacientů léčených přípravkem ZTALMY oproti 15,7 %, respektive 3,9 % u pacientů léčených placebem. Tyto nežádoucí účinky se objevují v rané fázi léčby a souvisejí s dávkou; při pokračující léčbě se mohou příznaky zmírňovat.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti z klinických studií ohledně předávkování jsou omezené. Byly hlášeny nežádoucí účinky na centrální nervový systém (např. somnolence, sedace) závislé na dávce.

V případě předávkování je třeba pacienta pozorovat a podat vhodnou symptomatickou léčbu, zahrnující monitorování vitálních funkcí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX27.

Mechanismus účinku

Ganaxolon je methylový analog endogenního neurosteroidu alopregnanolonu. Ganaxolon je neuroaktivní steroid, který pozitivně a alostericky moduluje receptory kyseliny gama-aminomáselné typu A (GABA_A) v CNS prostřednictvím interakce s rozpoznávacím místem, které se liší od jiných alosterických modulátorů receptorů GABA_A.

Přesný mechanismus, jakým ganaxolon uplatňuje své terapeutické účinky při léčbě záchvatů spojených s CDD, není znám, ale má se za to, že jeho antikonvulzivní účinky jsou výsledkem této modulace funkce receptoru GABA_A poskytující konstantní nebo tonickou modulaci inhibiční neurotransmise zprostředkované GABA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost při léčbě záchvatů spojených s CDD u pacientů ve věku od 2 let byla stanovena v jedné dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii u pacientů ve věku od 2 do 19 let (studie 1042-CDD-3001).

Pacienti zařazení do studie 1042-CDD-3001 měli molekulárně potvrzenou patogenní nebo pravděpodobně patogenní variantu CDKL5, jejich záchvaty byly nedostatečně kontrolovány nejméně 2 předchozími souběžně podávanými antiepileptiky a během 2měsíčního období před screeningem měli v každém 1měsíčním období minimálně 16 záchvatů primárního typu za 28 dnů.

Do studie bylo zařazeno celkem 101 pacientů (51 pacientů s placebem a 50 pacientů se zkoušeným léčivým přípravkem). Pacienti byli většinou ženského pohlaví (79,2 %; v souladu s demografií CDD) ve věku od 2 do 19 let (průměr [směrodatná odchylka (SD)]: 7,26 [4,55]), přičemž většina z nich byla pediatrických (děti ve věku od 2 do 11 let [82,2 %], dospívající [16,8 %]); u 96 % pacientů byla souběžně podávána antiepileptika. Průměrný počet (SD) souběžně podávaných antiepileptik, které pacienti užívali, byl 2,2 (1,14) ve skupině s placebem a 2,6 (1,40) ve skupině s ganaxolonem. Nejčastějšími (≥ 10 pacientů) antiepileptiky byly valproát, levetiracetam, klobazam a vigabatrin.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla procentuální změna četnosti závažných motorických záchvatů oproti výchozí hodnotě za 28 dnů během 17týdenní dvojitě zaslepené léčebné fáze. Mezi závažné motorické záchvaty patří bilaterální tonické, bilaterální klonické, atonické, generalizované tonicko-klonické a fokální až bilaterální tonicko-klonické záchvaty. Na začátku studie byl průměrný počet (SD) závažných motorických záchvatů za 28 dnů 104,8 (173,53) u placebo a 117,2 (138,62) u ganaxolonu.

Na konci 13týdenní udržovací fáze byl u pacientů léčených ganaxolonem zjištěn statisticky významný rozdíl ve střední procentuální změně četnosti závažných motorických záchvatů oproti výchozímu stavu ve srovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 1).

Tabulka 1 Studie 1042-CDD-3001 Změna v četnosti výskytu závažných motorických záchvatů za 28 dní ve 13týdenní udržovací fázi

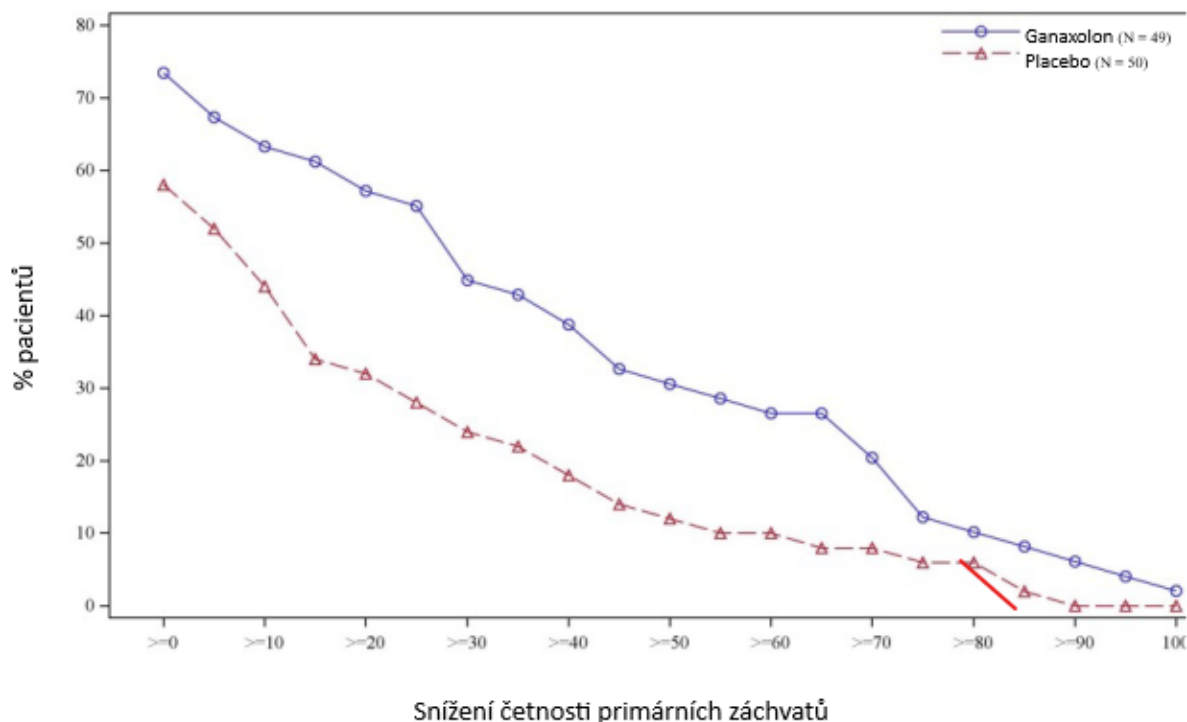
	Placebo	Ganaxolon
Četnost záchvatů u primárních typů záchvatů za 28 dní, n	51	49
13týdenní udržovací léčba, střední procentuální změna (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Hodnota p Wilcoxonova testu		0,0097
Výskyt odpovědi, n	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Rozdíl (95% CI)		18,6 (2,0, 34,9)
Hodnota p ^a		0,0283

CI = 95% interval spolehlivosti.

^a Odpověď je definována jako nejméně 50% snížení četnosti primárních záchvatů za 28 dnů oproti výchozí hodnotě. Hodnota p vychází z Fisherova exaktního testu.

Z křivky kumulativní odpovědi na léčbu vyplývá, že u ganaxolonu došlo k většímu snížení četnosti záchvatů než u placebo, a to při všech výskytech odpovědi (viz obrázek 1).

Obrázek 1 Křivky kumulativní odpovědi na léčbu ve studii 1042-CDD-3001 s 28denní četností záchvatů pro primární typy záchvatů – 13týdenní udržovací fáze, populace se záměrem léčit



Údaje z otevřeného prodloužení

Pacienti s CDD, kteří se účastnili dvojité zaslepené fáze studie 1042-CDD-3001, mohli ve studii pokračovat a zúčastnit se otevřené prodloužené fáze. Primárním cílem otevřené prodloužené fáze byla dlouhodobá bezpečnost a snášenlivost ganaxolonu. Aby pacienti mohli do otevřené prodloužené fáze vstoupit, podstoupili zaslepenou zkříženou titraci do maximální denní dávky 63 mg/kg/den u pacientů s tělesnou hmotností < 28 kg nebo 1 800 mg/den u pacientů s tělesnou hmotností alespoň 28 kg. Údaje jsou hlášeny u 88 pacientů, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze a dostávali ganaxolon po dobu až 3,5 roku. Během otevřené prodloužené fáze ukončilo účast ve studii celkem 47,7 % pacientů, a to převážně z důvodu odstoupení pacienta/rodiče (17,0 %), nedostatečné účinnosti (15,9 %) a nežádoucích účinků (11,4 %).

Dospělá populace

Populace s CDD ve studii 1042-CDD-3001 sestávala převážně z pediatrických pacientů. V době zařazení do studie byli dva pacienti ve věku 19 let (jeden randomizovaný k placebo, jeden ke ganaxolonu). Sedm pacientů dosáhlo během otevřené prodloužené fáze studie 18 let. U těchto pacientů (n = 9) činil medián procentuální změny četnosti závažných motorických záchvatů od výchozího stavu do posledních 3 měsíců v otevřené fázi studie –32,1 % (rozmezí –86,2 % až 72,7 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZTALMY u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s poruchou deficitu CDKL5 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ganaxolon se rychle vstřebává, přičemž doba do dosažení maximální pozorované plazmatické koncentrace (T_{max}) je v ustáleném stavu (C_{ss}) 2,0 až 3,0 hodiny. Stav C_{ss} je dosaženo během 2 až 3 dnů. Ganaxolon podléhá metabolismu prvního průchodu, absolutní biologická dostupnost suspenze ganaxolonu je přibližně 13 %.

Pediatrickí pacienti ve věku 2 až < 6 let (medián tělesné hmotnosti 14,8 kg), ve věku 6 až < 12 let (medián tělesné hmotnosti 22,6 kg) a ve věku 12 až < 18 let (medián tělesné hmotnosti 36,1 kg) měli při podání dávky 21 mg/kg, maximálně 600 mg/kg, hodnotu C_{max} 247, 269, respektive 293 ng/ml a hodnotu AUC_{0-24} 3 903, 3 998, respektive 4 106 ng × h/ml. U dospělých pacientů činily hodnoty C_{max} a AUC_{0-24} 292 ng/ml, respektive 4 100 ng × h/ml.

Souběžné podávání ganaxolonu s jídlem s vysokým obsahem tuků zvýšilo hodnotu C_{max} 2násobně a hodnotu AUC 3násobně v porovnání s hladinami nalačno. Účinek různých typů potravy není znám.

Distribuce

Ganaxolon je v těle široce distribuován a jeho distribuční objem je přibližně 580 l. Ganaxolon je v séru přibližně z 99 % vázán na bílkoviny.

Biotransformace

Ganaxolon je u člověka ve velké míře metabolizován a bylo zjištěno více než 50 metabolitů fáze 1 a fáze 2. Schéma metabolitů ganaxolonu v ustáleném stavu dosud nebylo charakterizováno. Vzhledem k dlouhému poločasu $t_{1/2}$ ganaxolonu se schéma metabolitů v ustáleném stavu může lišit od jednorázové dávky. Ganaxolon je metabolizován enzymy CYP3A4 a CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 a UGTB15.

Byl identifikován hlavní metabolit (M2), který nevykazoval žádnou aktivitu na receptoru $GABA_A$.

Eliminace

Poločas ($t_{1/2}$) pro ganaxolon v ustáleném stavu byl 7,8 až 10,1 hodiny. Po podání jednorázové perorální dávky 300 mg [^{14}C]-ganaxolonu zdravým subjektům mužského pohlaví bylo 55 % celkové radioaktivity nalezeno ve stolici (2 % jako nezměněný ganaxolon) a 18 % celkové dávky radioaktivity nalezeno v moči. Metabolity ganaxolonu mohou mít delší poločas $t_{1/2}$ než ganaxolon, až 230 hodin.

Ganaxolon se vylučuje do mateřského mléka, koncentrace byly přibližně 4krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

Proporcionalita dávky a akumulace

Farmakokinetika ganaxolonu je v rozmezí 200 mg až 600 mg (nebo jeho pediatrickém ekvivalentu) obecně lineární. Při dávkování třikrát denně je akumulací poměr v případě C_{max} 1,5násobný a v případě AUC_{tau} 1,7násobný.

Zvláštní skupiny pacientů

Vliv věku, pohlaví, rasy

Populační farmakokinetické analýzy prokázaly, že věk, pohlaví nebo rasa nemají na expozici ganaxolonu žádné klinicky významné účinky. Hodnoty CL a V i maximální absorbovaná dávka se řídí alometrickým vztahem k tělesné hmotnosti. U dětí s tělesnou hmotností do 28 kg nebyly vzhledem k dávkování na základě tělesné hmotnosti pozorovány žádné klinicky významné účinky. Populační

farmakokinetické simulace ukazují, že expozice ganaxolonu u dospělých nepřímo korelovala s tělesnou hmotností. Klinický význam v současné době není znám, protože účinnost a bezpečnost byla prokázána pouze u pediatrických pacientů s CDD s nízkou tělesnou hmotností.

Pediatrická populace

Pozorované farmakokinetické expozice u pacientů ve studii 1042-CDD-3001 byly srovnatelné ve všech věkových skupinách od 2 do méně než 6 let (průměrná tělesná hmotnost 14,8 kg, n = 45), od 6 do méně než 12 let (průměrná tělesná hmotnost 22,6 kg, n = 28) a od 12 do méně než 18 let (průměrná tělesná hmotnost 36,1 kg, n = 16) a nad 18 let (průměrná tělesná hmotnost 35,1 kg, n = 2). Pro děti mladší 2 let nejsou dostupné žádné farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika ganaxolonu se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin významně nezměnila. Po perorálním podání jednorázové dávky 300 mg u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu v rozmezí 15 až 30 ml/min) se hodnota AUC_{0-inf} ganaxolonu snížila o 8 % a hodnota C_{max} se snížila o 11 % v porovnání s hodnotami u subjektů s normální funkcí ledvin (odhadovaná clearance kreatininu podle Cockcrofta a Gaulta ≥ 90 ml/min). Pacienti s konečným stadiem onemocnění ledvin nebyli hodnoceni.

Porucha funkce jater

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku ganaxolonu byl hodnocen po jednorázové perorální dávce 300 mg. U pacientů s lehkou (Child-Pugh A) a středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater nebyly po podání pozorovány žádné klinicky významné účinky na expozici ganaxolonu. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) vykazovali přibližně 5,8násobné zvýšení hodnoty AUC_{0-inf} v porovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Studie lékových interakcí

Hodnocení lékových interakcí in vitro

Studie s ganaxolonem in vitro prokázaly, že se neočekávají žádné další farmakokinetické interakce. Ganaxolon není inhibítozem ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Ganaxolon in vitro neinhiboval UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ani UGT2B7. Ganaxolon neinhibuje BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP. Ganaxolon není substrátem BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita po opakovaných dávkách

Primárními účinky u zvířat byla klinická pozorování týkající se centrálního nervového systému (např. sedace), která limitovala dávku a byla připisována přehnané farmakologii.

Ve 12měsíční toxikologické studii s opakovanou dávkou u psů bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení srdeční frekvence při dávce ≥ 3 mg/kg/den (podobné hladinám klinické expozice) a při vyšších dávkách došlo k výskytu sinusové tachykardie. U intervalů QTc, parametrů krevního tlaku ani histopatologických souvisejících proměnných nedošlo k žádným změnám.

Kancerogenita/genotoxicita

Studie kancerogenity nebyly s ganaxolonem provedeny. Ganaxolon není považován za genotoxický.

Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity mají omezenou hodnotu, neboť hladiny expozice byly mnohem nižší než klinicky významné hladiny.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů se objevily změny v estrálních cyklech.

V kombinované studii embryofetálního vývoje a prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů došlo k mírnému prodloužení délky gestace a k mírnému zpomalení růstu a opoždění souvisejících vývojových milníků u potomstva.

Studie na potkanech v laktaci ukazují, že se ganaxolon a jeho metabolity vylučují do mléka, přičemž koncentrace v mléce jsou ve srovnání s plazmou obecně vyšší.

Není známo, zda ganaxolon prochází placentou.

Toxicita pro dospívající jedince

Histologické změny u dospívajících potkanů byly na základě expozice AUC podobné jako u dospělých potkanů. Sedace se u dospělých jedinců vyskytla při nižších expozicích než u dospívajících zvířat. U dospívajících samců a samic došlo ke snížení přírůstku tělesné hmotnosti a opožděnému dosažení pohlavní zralosti bez účinků na estrální cyklus nebo fertilitu či reprodukční parametry. Hladiny expozice u dospívajících zvířat byly podobné nebo nižší než hladiny klinické expozice.

Podávání ganaxolonu vedlo v četných oblastech mozku ke zvýšení neurodegenerace závislému na dávce, což je v souladu s nálezy u jiných modulatorů GABA. Ve 13týdenní studii u dospívajících jedinců nedošlo k žádným funkčním, neurobehaviorálním důsledkům tohoto účinku. Hladiny expozice u dospívajících zvířat byly podobné nebo nižší než hladiny klinické expozice.

Zneužívání

Ganaxolon sdílí stejný vnitřní/subjektivní interoceptivní podnět s benzodiazepiny a v závislosti na dávce podporuje samopodávání v modelu odměňování u hlodavců, což naznačuje, že ganaxolon má podobné posilující vlastnosti jako benzodiazepiny.

Závislost

Studie na zvířatech naznačují, že náhlé přerušování léčby ganaxolonem může způsobit abstinenční příznaky.

Studie s metabolity

Na základě údajů in vitro nelze vyloučit potenciální hormonální účinek metabolitu M2 při klinických expozicích. Ve 4týdenní studii toxicity při opakovaných dávkách s přímým podáním metabolitu M2 byla u samců potkanů pozorována acinární atrofie a snížená sekrece v prostatě a semenných váčcích, což korelovalo se sníženou hmotností prostaty. Docházelo k tomu při hladinách mírně nad hladinami klinické expozice a klinický význam není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelóza (E 464)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Methylparaben (E 218)
Propylparaben (E 216)
Natrium-benzoát (E 211)
Kyselina citronová (E 330)
Dihydrát natrium-citrátu (E 311)
Umělé třešňové aroma (obsahující propylenglykol [E 1520] a benzylalkohol [E 1519])
Sukralóza (E 955)
Simetikonová emulze (simetikon, polysorbát 65, methylcelulóza, makrogol-400-stearát, glycerol-monostearát, xanthanová klovatina, kyselina benzoová [E 210], kyselina sorbová a čištěná voda)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Spotřebujte do 30 dnů od prvního otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem s vložkou z indukčně zatavené fólie zabalená v krabičce spolu s kalibrovanými opakovaně použitelnými dávkovacími stříkačkami pro perorální podání (píst z HDPE a válec z polypropylenu) a adaptérem (adaptéry) na lahvičku (z nízkohustotního polyethylenu).

Krabička obsahuje jednu z těchto možností:

- jednu lahvičku o objemu 110 ml se dvěma 3ml dávkovacími stříkačkami pro perorální podání, dvěma 12ml dávkovacími stříkačkami pro perorální podání a jedním adaptérem na lahvičku, nebo
- pět lahviček o objemu 110 ml s pěti 12ml dávkovacími stříkačkami pro perorální podání a pěti adaptéry na lahvičku.

12ml stříkačka má stupnici po 0,25ml dílcích a 3ml stříkačka má stupnici po 0,1ml dílcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad (včetně všech použitých/nepoužitých adaptérů na lahvičku a opakovaně použitelných dávkovacích stříkaček pro perorální podání) musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZTALMY 50 mg/ml perorální suspenze
ganaxolon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg ganaxolonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: methylparaben (E 218), propylparaben (E 216), natrium-benzoát (E 211), umělé třešňové aroma (obsahující benzylalkohol [E 1519]), simetikonovou emulzi (obsahující kyselinu benzoovou [E 210]). Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze

Balení s 1 lahvičkou:

1 x lahvička o objemu 110 ml

2 x 12ml opakovaně použitelná dávkovací stříkačka pro perorální podání

2 x 3ml opakovaně použitelná dávkovací stříkačka pro perorální podání

1 adaptér na lahvičku

Balení s 5 lahvičkami:

5 x lahvička o objemu 110 ml

5 x 12ml opakovaně použitelná dávkovací stříkačka pro perorální podání

5 adaptérů na lahvičku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Před použitím dobře protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nspotřebovanou část přípravku zlikvidujte po 30 dnech od prvního otevření.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZTALMY

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ZTALMY 50 mg/ml perorální suspenze
ganaxolon

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje 50 mg ganaxolonu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: E 218, E 216, E 211, E 1519, E 210. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze
110 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci. Perorální podání
Před použitím dobře protřepejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Zlikvidujte 30 dní po prvním otevření.
Zlikvidujte do: ___/___/___

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ZTALMY 50 mg/ml perorální suspenze ganaxolon

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo pacienta vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo Vaše dítě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZTALMY a k čemu se používá
2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než začnete přípravek ZTALMY užívat
3. Jak se přípravek ZTALMY užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZTALMY uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZTALMY a k čemu se používá

Přípravek ZTALMY obsahuje léčivou látku ganaxolon, což je neuroaktivní steroid, který působí tak, že se váže na konkrétní receptory a zabraňuje mozku v epileptických záchvatech.

Přípravek ZTALMY se používá k léčbě vzácné poruchy projevující se epileptickými záchvaty nazývané „porucha způsobená deficitem cyklin-dependentní kinázy 5 (CDKL5)“ (CDD) u pacientů ve věku od 2 do 17 let. Pokud přípravek ZTALMY pomáhá léčit záchvaty, může se nadále používat i poté, co Vy nebo Vaše dítě dosáhnete věku 18 let.

Přípravek ZTALMY se používá v kombinaci s dalšími antiepileptiky (přípravky k léčbě epilepsie).

Tento léčivý přípravek sníží počet epileptických záchvatů, které se u Vás nebo Vašeho dítěte mohou denně vyskytnout.

2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než začnete přípravek ZTALMY užívat

Neužívejte přípravek ZTALMY, jestliže jste alergický(á) na ganaxolon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ZTALMY se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **jestliže se Vy nebo Vaše dítě cítíte ospalý(á),**
Přípravek ZTALMY může způsobit ospalost či spavost nebo pocit přílišného zklidnění a uvolnění (tj. pocit sedace). Pokud máte jakékoli obavy ohledně těchto účinků nebo pokud užíváte látky tlumící centrální nervový systém, jako jsou jiné léčivé přípravky k léčbě

epileptických záchvatů, opioidy, antidepressiva (přípravky k léčbě deprese) nebo alkohol, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, protože tyto látky mohou zvýšit ospalost a sedativní účinky přípravku ZTALMY.

- **jestliže Vy nebo Vaše dítě máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu,**
Pokud si všimnete neobvyklých změn nálady nebo chování nebo máte myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, **okamžitě se obraťte na svého lékaře.**
Pokud pečujete o dítě s CDD, sledujte jakékoliv neobvyklé změny v jeho náladě nebo chování nebo cokoli, o čem mluví, co by mohlo znamenat, že má myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. **Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, okamžitě se obraťte na svého lékaře.**
- **jestliže Vy nebo Vaše dítě máte v anamnéze závislost na alkoholu nebo drogách,**
U přípravku ZTALMY může dojít ke zneužívání nebo užívání k nesprávnému účelu. Pokud máte v anamnéze zneužívání alkoholu nebo drog, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete přípravek ZTALMY užívat.
- **jestliže Vy nebo Vaše dítě máte závažné potíže s játry.**
Váš lékař Vás bude během léčby pečlivě sledovat a může Vám snížit dávku přípravku ZTALMY.

Děti a dospívající

Přípravek ZTALMY se nesmí podávat dětem mladším 2 let, neboť o jeho použití u dětí mladších 2 let nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek ZTALMY

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Užívání přípravku ZTALMY s některými dalšími léčivými přípravky může vyvolat nežádoucí účinky, ovlivnit, jak jiné léčivé přípravky působí, nebo ovlivnit, jak působí přípravek ZTALMY.

Jiné léčivé přípravky nezačínajte ani nepřestávejte užívat, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem nebo lékárníkem.

Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků, protože možná bude nutné upravit dávku přípravku ZTALMY:

- Léčivé přípravky obsahující valproát, které se používají k léčbě epilepsie, mohou vyžadovat snížení dávky přípravku ZTALMY.
Léčivé přípravky, které mohou snížit účinnost přípravku ZTALMY, mohou vyžadovat, aby byla dávka přípravku ZTALMY vyšší:
- další přípravky k léčbě epilepsie, jako je karbamazepin, fenytoin, fenobarbital a primidon,
- antibiotika, jako je rifampicin,
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese.

Interakce mezi tímto léčivým přípravkem a perorální antikoncepcí nebyla zkoumána. Pokud užíváte perorální antikoncepci, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek ZTALMY s alkoholem

Alkohol se nemá konzumovat, neboť může zvyšovat ospalost a sedativní účinky přípravku ZTALMY.

Těhotenství

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek ZTALMY se nedoporučuje, pokud jste těhotná nebo jste ve věku, kdy byste mohla otěhotnět, a nepoužíváte antikoncepci.

Kojení

V období kojení přípravek ZTALMY neužívejte, pokud Vás lékař nerozhodne, že přínosy užívání přípravku ZTALMY převyšují veškerá možná rizika.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek ZTALMY může vyvolat pocit ospalosti / spavost. Pokud zaznamenáte tyto příznaky, neříďte dopravní prostředky, nejezděte na kole ani neobsluhujte stroje, dokud se nedostaví pocit větší bdělosti.

Přípravek ZTALMY obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek ZTALMY obsahuje natrium-benzoát a kyselinu benzoovou

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,92 mg natrium-benzoátu a 0,00068 mg kyseliny benzoové v jednom ml. Natrium-benzoát a kyselina benzoová mohou u novorozenců (do 4 týdnů věku) zesilovat žloutenku (zežloutnutí kůže a očí).

Přípravek ZTALMY obsahuje benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00023 mg benzylalkoholu v jednom ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci. Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“). Nepodávejte novorozenci (do 4 týdnů), pokud to nedoporučí lékař. Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez porady s lékařem nebo lékárníkem. Zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí. Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte nebo pokud máte onemocnění jater či ledvin, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Přípravek ZTALMY obsahuje methylparaben a propylparaben

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,02 mg methylparabenu a 0,2 mg propylparabenu v jednom ml, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

3. Jak se přípravek ZTALMY užívá

Přípravek ZTALMY se podává pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou epilepsie. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek je perorální suspenze (tekutina určená ke spolknutí). Váš lékař nebo lékárník Vám sdělí, jaké množství (kolik ml) perorální suspenze máte každý den užívat a kolikrát denně ji máte užívat.

Váš lékař vypočítá dávku podle Vaší tělesné hmotnosti. Můžete začít nízkou dávkou, kterou Váš lékař bude časem postupně zvyšovat.

Pokud máte těžkou poruchu funkce jater, lékař u Vás zahájí léčbu nižší dávkou a bude postupovat podle jiného titračního schématu.

Pacient s tělesnou hmotností nižší nebo rovnou 28 kg

Dávka bude Vám nebo Vašemu dítěti po dobu 4 týdnů postupně zvyšována, dokud Vám nebude podávána doporučená maximální denní dávka 63 mg/kg/den ve třech samostatných dávkách každých 8 hodin.

Pacient s tělesnou hmotností vyšší než 28 kg

Dávka bude Vám nebo Vašemu dítěti po dobu 4 týdnů postupně zvyšována, dokud Vám nebude podávána doporučená maximální denní dávka 1 800 mg/den ve třech samostatných dávkách každých 8 hodin.

Během dne je doporučeno užívat 3 stejné dávky. Může se však stát, že přípravek ZTALMY u Vás vyvolá pocit ospalosti, a Váš lékař může rozhodnout, že vám má být podána nižší dávka během dne a vyšší dávka večer, čímž se zabrání jakýmkoli účinkům vyvolávajícím ospalost během dne.

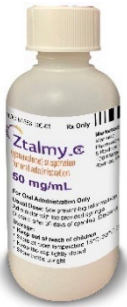
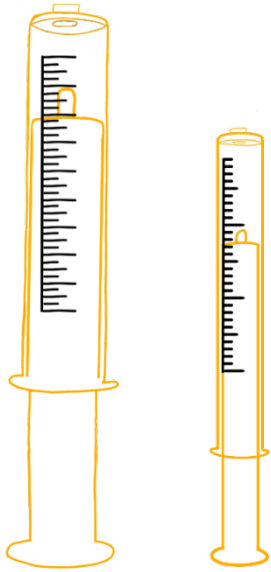
Pokud si nejste jist(a) svou dávkou nebo pokud si myslíte, že může být potřeba dávku změnit, poraďte se se svým lékařem.

Jak se přípravek ZTALMY užívá

- Léčivý přípravek užívejte s jídlem nebo krátce po něm.
- Pokud je to možné, pokuste se ho užívat s podobnými druhy potravin (např. s podobným obsahem tuku), abyste pokaždé dosáhl(a) stejného účinku.
- Přípravek ZTALMY nemíchejte s jídlem nebo pitím.
- K zajištění přesné dávky použijte opakovaně použitelné dávkovací stříkačky pro perorální podání dodávané v každém balení.

Návod k použití

Obsah každého balení s jednou lahvičkou:


Jedna lahvička perorální suspenze uzavřená dětským bezpečnostním uzávěrem	
Dvě 12ml a dvě 3ml opakovaně použitelné dávkovací stříkačky pro perorální podání	
Jeden adaptér na lahvičku	






Přípravek ZTALMY se také dodává v balení s pěti lahvičkami perorální suspenze, pěti 12ml opakovaně použitelnými dávkovacími stříkačkami pro perorální podání a pěti adaptéry na lahvičku. Vezměte na vědomí, že balení obsahující pět lahviček přípravku ZTALMY neobsahuje 3ml opakovaně použitelné dávkovací stříkačky pro perorální podání.

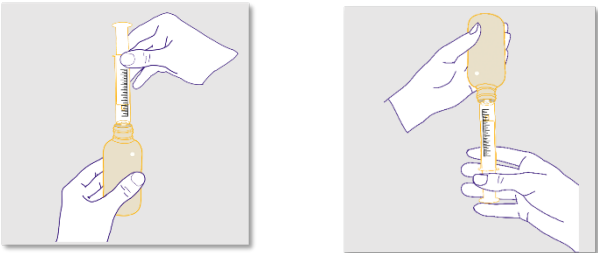
- Pokud si nejste jistý(á), jak připravit nebo užít předepsanou dávku přípravku ZTALMY, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- V balení s jednou lahvičkou obdržíte 12ml a 3ml opakovaně použitelné dávkovací stříkačky pro perorální podání. Pokud je Vaše dávka 3 ml nebo nižší, užívejte svůj léčivý přípravek pomocí menších 3ml stříkaček. Pokud je Vaše dávka vyšší než 3 ml, užívejte svůj léčivý přípravek pomocí větších 12ml stříkaček.
- Vždy používejte správnou opakovaně použitelnou dávkovací stříkačku pro perorální podání dodanou s přípravkem ZTALMY, abyste zajistil(a) odměření správného množství přípravku ZTALMY. Nepoužívejte domácí lžičku. Přípravek ZTALMY nemíchejte kvůli podání s jídlem nebo pitím.
- Jednu 3ml dávkovací stříkačku lze používat po dobu 16 po sobě následujících dnů. Po 16 dnech použitou dávkovací stříkačku vyhodte a používejte náhradní stříkačku obsaženou v krabici.
- Přípravek ZTALMY používejte 30 dnů od prvního otevření lahvičky. Na štítku lahvičky je políčko, do kterého po otevření lahvičky запиšte jako připomenutí datum, kdy je potřeba lahvičku zlikvidovat.
- Po 30 dnech zlikvidujte veškerý nespotřebovaný přípravek ZTALMY a použijte novou lahvičku.

Příprava lahvičky:

<p>1. Lahvičku uchopte do ruky a po dobu 1 minuty ji protřepávejte pohybem nahoru a dolů.</p> <p>Lahvičku vždy 1 minutu protřepávejte a poté ji nechte 1 minutu stát, aby se veškerá pěna vytvořená během třepání mohla usadit. Takto postupujte před odměření a podáním každé dávky přípravku ZTALMY. Pomůže Vám to odměřit správné množství léčivého přípravku.</p> <p>POZNÁMKA: Tento krok se týká každé dávky léčivého přípravku.</p>	
<p>2. Z lahvičky sejměte dětský bezpečnostní uzávěr tak, že uzávěr stlačíte dolů a zároveň jím otočíte na levou stranu (proti směru hodinových ručiček).</p>	

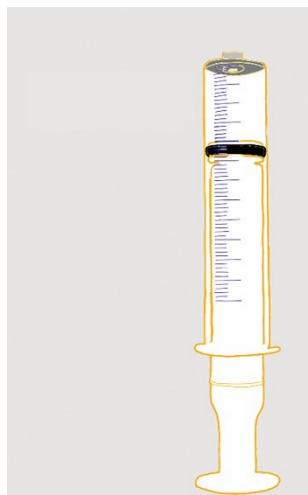
	
<p>3. Propíchněte indukčně zatavené těsnění a odtrhněte ho z lahvičky.</p> <p>POZNÁMKA: Tento krok se týká pouze prvního použití lahvičky.</p>	
<p>4. Lahvičku pevně uchopte jednou rukou a současně druhou rukou pevně zatlačte do jejího hrdla adaptér na lahvičku. Ujistěte se, že je adaptér zcela zasunutý. Pokud adaptér není zcela zasunutý, může se uvolnit a způsobit udušení.</p> <p>POZNÁMKA: Zatlačený adaptér po jeho zasunutí již z lahvičky neodstraňujte.</p>	

Příprava dávky:

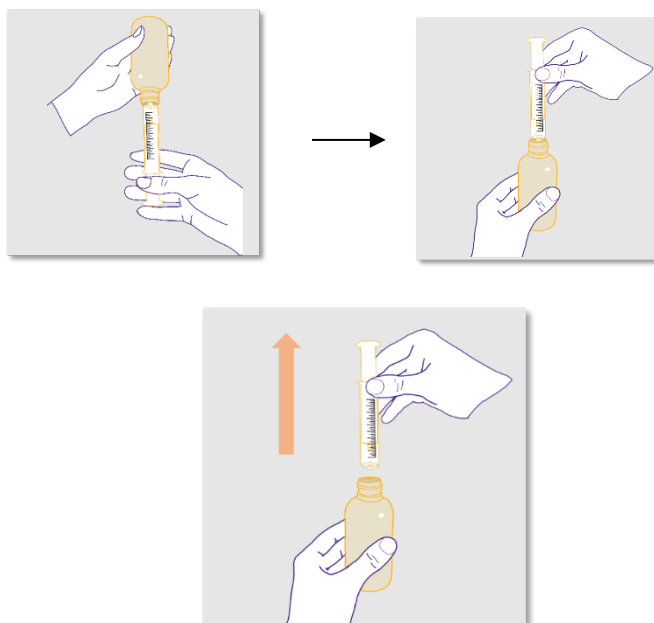
<p>5. Do adaptéru na lahvičce zcela zasuněte konec správně opakovaně použitelné dávkovací stříkačky pro perorální podání a s nasazenou stříkačkou pro perorální podání obraťte lahvičku dnem vzhůru.</p> <p>K odměření dávky je důležité použít správnou opakovaně použitelnou dávkovací stříkačku pro perorální podání:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud je Vaše dávka 3 ml (150 mg) nebo nižší, je potřeba použít menší 3ml stříkačku. • Pokud je Vaše dávka vyšší než 3 ml (150 mg), je potřeba použít větší 12ml stříkačku. 	
<p>6. Pomalu táhněte píst stříkačky tak, aby se do stříkačky natáhl potřebný objem (počet ml) roztoku. Konec pístu zarovnejte se značkou</p>	

požadovaného objemu, jak je znázorněno na vedlejším obrázku.

Pokud je ve stříkačce vzduchová bublina, zatlačte suspenzi zpět do lahvičky, přičemž lahvičku držte dnem vzhůru, a zopakujte krok 6, dokud bublina nezmizí.

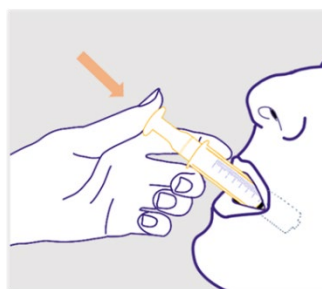


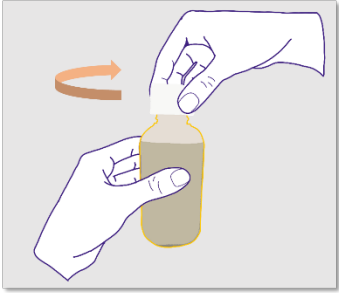
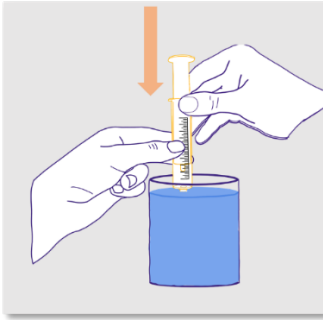
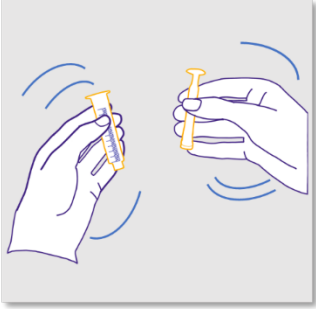
7. Lahvičku otočte dnem dolů a stříkačku pro perorální podání opatrně vyjměte z adaptéru.



Užívání nebo podávání přípravku ZTALMY:

8. Hrot stříkačky pro perorální podání umístěte na vnitřní stranu tváře a jemným stlačením pístu uvolněte léčivý přípravek. Na píst netlačte silou a léčivý přípravek nesměřujte do zadní části úst nebo do krku.



<p>9. Na lahvičku znovu pevně našroubujte dětský bezpečnostní uzávěr, a to otáčením uzávěru doprava (ve směru hodinových ručiček). Adaptér na lahvičku neodstraňujte, vejde se pod uzávěr.</p>	
<p>10. Stříkačku pro perorální podání ihned po použití propláchněte. Z válce stříkačky vyjměte píst a obě části opláchněte vodou z vodovodu o pokojové teplotě.</p> <p>Upozornění: Nepoužívejte bělidla ani jiné silné čisticí roztoky. Stříkačku pro perorální podání nemyjte v myčce nádobí.</p>	
<p>11. Obě části stříkačky zbavte otřepáním veškeré vody a nechte je samostatně oschnout na vzduchu až do dalšího použití. Než před dalším použitím umístíte píst zpět do válce stříkačky, ujistěte se, že jsou obě části zcela suché. Pokud nejsou obě části před další dávkou úplně suché, použijte příslušnou náhradní stříkačku přiloženou v balení.</p> <p>Pokud používáte 12ml stříkačku přiloženou ke každé lahvičce, opakovaně použitelné stříkačky pro perorální podání nevyhazujte, dokud není lahvička prázdná. Používáte-li 3ml stříkačku, po 16 dnech ji zlikvidujte.</p>	
<p>12. Kroky 1–3 a 6–12 opakujte u každé další dávky.</p>	

Jestliže jste užil(a) více přípravku ZTALMY, než jste měl(a)

Jestliže náhodně užijete více přípravku ZTALMY, než jste měl(a), okamžitě o tom informujte lékaře nebo lékárníka nebo se obraťte na nejbližší nemocniční pohotovost a léčivý přípravek vezměte s sebou. Po užití příliš velkého množství léčivého přípravku můžete cítit ospalost nebo spavost.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ZTALMY

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, lze vynechanou dávku užít až do doby 4 hodin před další plánovanou dávkou. Pokud má být další dávka podána za méně než 4 hodiny, doporučuje se dávku přeskočit a pokračovat další plánovanou dávkou.

Jestliže přestáváte užívat přípravek ZTALMY

Nesnižujte dávku přípravku ZTALMY ani nepřestávejte přípravek užívat bez předchozí rady se svým lékařem. Náhlé přerušení této léčby může zvýšit počet záchvatů. Lékař Vám vysvětlí, jak užívání přípravku ZTALMY postupně ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V souvislosti s tímto léčivým přípravkem se u Vás mohou objevit níže uvedené nežádoucí účinky. **Informujte svého lékaře**, jestliže máte některé z těchto příznaků:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- pocit spavosti nebo ospalosti,
- horečka.

Časté (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100):

- pocit přílišného zklidnění nebo uvolněnosti,
- pocit nadměrné únavy během dne nebo delší spánek než obvykle v noci,
- nedostatek energie,
- slinění,
- tvorba většího množství slin než obvykle.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZTALMY uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Nespotřebovaný léčivý přípravek zlikvidujte za 30 dní po prvním otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domovního odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZTALMY obsahuje

- Léčivou látkou je ganaxolon. Jeden ml perorální suspenze obsahuje 50 mg ganaxolonu.
- Dalšími složkami jsou: hypromelóza (E 464), polyvinylalkohol (E 1203), natrium-lauryl-sulfát (E 487), methylparaben (E 218), propylparaben (E 216), natrium-benzoát (E 211), kyselina citronová (E 330), dihydrát natrium-citrátu (E 311), umělé třešňové aroma (obsahující propylenglykol [E 1520] a benzylalkohol [E 1519]), sukralóza (E 955), simetikonová emulze (simetikon, polysorbát 65, methylcelulóza, makrogol-400-stearát, glycerol-monostearát, xanthanová klovatina, kyselina benzoová [E 210], kyselina sorbová a čištěná voda), čištěná voda (viz také bod 2, „Přípravek ZTALMY obsahuje sodík“, „Přípravek ZTALMY obsahuje natrium-benzoát“, „Přípravek ZTALMY obsahuje kyselinu benzoovou“, „Přípravek ZTALMY obsahuje benzylalkohol“ a „Přípravek ZTALMY obsahuje methylparaben a propylparaben“).

Jak přípravek ZTALMY vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ZTALMY je bílá až téměř bílá perorální suspenze. Dodává se v plastové lahvičce s plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje 110 ml perorální suspenze.

Přípravek ZTALMY se dodává v některém z těchto balení:

- jedna lahvička perorální suspenze, dvě 12ml a dvě 3ml dávkovací stříkačky pro perorální podání a jeden adaptér na lahvičku, nebo
- pět lahviček perorální suspenze, pět 12ml dávkovacích stříkaček pro perorální podání a pět adaptérů na lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Marinus Pharmaceuticals Emerald Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublín 2
D02 T380
Irsko

Výrobce

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finsko

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Danmark

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

Nederland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

Česká republika

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

España

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

Deutschland**Österreich**

Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

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

France

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Κύπρος

Lifepharm (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 Poland Sp z.o.o.
Тел.: + 48 22 8333177

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.