

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZTALMY 50 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de ganaxolona.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de suspensión oral contiene:

- 0,00068 mg de ácido benzoico
- 0,00023 mg de alcohol bencílico
- 1,02 mg de parahidroxibenzoato de metilo
- 0,2 mg de parahidroxibenzoato de propilo

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Suspensión de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZTALMY está indicado para el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de 2 a 17 años de edad. ZTALMY se puede continuar en pacientes a partir de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

Posología

Niños y adolescentes

La dosis de ZTALMY se debe ajustar de forma gradual en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente. Si un paciente no tolera las pautas posológicas que se muestran en las siguientes tablas, puede seguir tomando la dosis inferior unos días más antes de pasar a la siguiente dosis. Si el paciente sigue sin tolerar la siguiente dosis, puede volver a la dosis inferior previa.

ZTALMY debe administrarse 3 veces al día. Se recomienda administrar la dosis diaria total dividida en 3 dosis iguales a lo largo del día. Si un paciente no lo tolera, se puede ajustar la dosis en cada

intervalo de administración para controlar los síntomas (p. ej., somnolencia) con la condición de que se administre la dosis diaria total.

Pacientes con un peso corporal ≤ 28 kg

La dosis diaria máxima recomendada es de 63 mg/kg/día administrados en tres dosis separadas (cada 8 horas). Por lo general, se requiere una dosis mínima de 33 mg/kg/día.

A continuación se muestra la pauta recomendada de ajuste de la dosis para pacientes con un peso igual o inferior a 28 kg:

Semana	Dosis (administrada 3 veces al día)	ml/kg por dosis única	Dosis diaria total
Semana 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Semana 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Semana 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Semana 4 - en curso	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Pacientes con un peso corporal > 28 kg

La dosis diaria máxima recomendada es de 1 800 mg al día administrados en tres dosis separadas (cada 8 horas). Por lo general, se requiere una dosis mínima de 900 mg/día.

A continuación se muestra la pauta recomendada de ajuste de la dosis para pacientes con un peso superior a 28 kg:

Semana	Dosis (administrada 3 veces al día)	ml por dosis única	Dosis diaria total
Semana 1	150 mg	3	450 mg
Semana 2	300 mg	6	900 mg
Semana 3	450 mg	9	1 350 mg
Semana 4 - en curso	600 mg	12	1 800 mg

Adultos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del inicio del tratamiento con ZTALMY en pacientes mayores de 17 años de edad. En adolescentes en los que se ha demostrado un claro beneficio del tratamiento, se puede continuar con el tratamiento en la edad adulta. Sin embargo, no se recomienda iniciar el tratamiento en adultos, ya que no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en esta población (ver secciones 5.1 y 5.2).

Interrupción del tratamiento

Si es necesario interrumpir el tratamiento con ZTALMY, la dosis se debe reducir de forma gradual. En pacientes que pesen 28 kg o menos, la disminución de la dosis diaria total debe ser de 15 mg/kg cada cuatro días. En pacientes que pesen más de 28 kg, la disminución de la dosis diaria total debe ser de 450 mg cada cuatro días. El tratamiento con ZTALMY se puede interrumpir de inmediato y sin reducir la dosis en caso de urgencia, si bien se recomienda el ajuste descendente de la dosis para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y del estado epiléptico.

Dosis olvidadas

Se puede tomar una dosis olvidada hasta 4 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 4 horas para la siguiente dosis, se recomienda omitir la dosis olvidada y continuar con la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de información sobre el uso de ZTALMY en pacientes de más de 65 años de edad con TDC.

Insuficiencia renal

ZTALMY se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave sin necesidad de ajustar la dosis. No hay experiencia en pacientes con enfermedad renal en fase terminal. Se desconoce si ZTALMY es dializable (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (ver sección 4.4).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis inicial debe ser un tercio de la dosis recomendada. El ajuste de la dosis se debe hacer como se detalla en la(s) tabla(s) siguiente(s).

A continuación se muestra la dosis para pacientes con insuficiencia hepática grave con un peso igual o inferior a 28 kg:

Semana	Dosis (administrada 3 veces al día)	ml/kg por dosis única	Dosis diaria total
Semana 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Semana 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Semana 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Semana 4 - en curso	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

A continuación se muestra la dosis para pacientes con insuficiencia hepática grave con un peso superior a 28 kg:

Semana	Dosis (administrada 3 veces al día)	ml por dosis única	Dosis diaria total
Semana 1	50 mg	1	150 mg
Semana 2	100 mg	2	300 mg
Semana 3	150 mg	3	450 mg
Semana 4 - en curso	200 mg	4	600 mg

Se pueden considerar dosis más altas o más bajas en pacientes con insuficiencia hepática grave en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada persona.

Población pediátrica

El uso de ZTALMY en lactantes menores de 6 meses de edad no es apropiado. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ZTALMY en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo por vía oral. No se dispone de datos sobre la viabilidad de la administración a través de una sonda de alimentación enteral.

ZTALMY se debe tomar con las comidas o poco después de ellas y cada dosis se debe administrar con tipos de alimentos similares, si es posible (ver sección 5.2). No hay que mezclarlo con alimentos o bebidas antes de la administración.

ZTALMY solo se debe administrar con las jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral que se incluyen en cada envase para asegurar una administración más exacta de la dosis.

Cada jeringa reutilizable para uso oral de 12 ml está graduada en incrementos de 0,25 ml (cada incremento de 0,25 ml corresponde a 12,5 mg de ganaxolona) y cada jeringa dosificadora reutilizable para uso oral de 3 ml está graduada en incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 5 mg de ganaxolona). La dosis calculada se debe redondear al incremento graduado más próximo. Si la dosis calculada es de 3 ml (150 mg) o menos, se debe utilizar la jeringa para uso oral más pequeña de 3 ml. Si la dosis calculada es superior a 3 ml (150 mg), se debe utilizar la jeringa para uso oral más grande de 12 ml.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Somnolencia y sedación

ZTALMY causa somnolencia y sedación (ver secciones 4.5 y 4.8).

Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los anticonvulsivos, los opioides, los antidepresivos y el alcohol utilizados de forma concomitante, pueden aumentar el efecto de somnolencia y sedación.

Ideación y comportamiento suicida

Se han notificado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. En un metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo con antiepilépticos se demostró un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con la ganaxolona.

Se debe informar a los cuidadores de los pacientes de la necesidad de estar atentos a la aparición de signos de comportamiento suicida e ideación o de conductas autolesivas durante el tratamiento y cuando sean necesarios cambios en el tratamiento. Se debe aconsejar a los cuidadores que acudan al médico si aparecen signos de comportamiento suicida e ideación o de autolesiones.

Consumo de alcohol

En modelos animales, se ha demostrado que la ganaxolona potencia los efectos del alcohol. Los pacientes no deben consumir alcohol durante el tratamiento (ver sección 4.5).

Inductores del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4, como la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la primidona, la rifampicina y la hierba de San Juan, ya que pueden reducir la exposición a la ganaxolona (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

Se observó un aumento de la exposición a la ganaxolona en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2). Se recomienda un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2).

Abuso

ZTALMY tiene potencial de abuso (ver sección 5.3).

Dependencia

No fue posible evaluar la dependencia física durante los ensayos clínicos con ganaxolona. Los estudios en animales indican que la interrupción brusca de la ganaxolona puede causar síndrome de abstinencia (ver secciones 5.1 y 5.3). Por tanto, se recomienda ir disminuyendo de manera gradual la dosis de ganaxolona de acuerdo con las recomendaciones posológicas, a menos que los síntomas justifiquen la interrupción inmediata del tratamiento (ver sección 4.2).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis diaria; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Este medicamento contiene 0,00068 mg de ácido benzoico en cada ml. El ácido benzoico puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene 0,00023 mg de alcohol bencílico en cada ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Vigile a los pacientes de menos de 3 años de edad para detectar síntomas respiratorios. Aconseje a las pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia acerca del posible riesgo del excipiente alcohol bencílico, que podría acumularse con el tiempo y provocar acidosis metabólica. Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido al posible riesgo del excipiente alcohol bencílico que puede acumularse con el tiempo y provocar acidosis metabólica.

Este medicamento contiene 1,02 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 0,2 mg de parahidroxibenzoato de propilo en cada ml. El parahidroxibenzoato de metilo y el parahidroxibenzoato de propilo pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores del CYP3A4

La administración junto con un inductor potente del CYP3A4 disminuirá la exposición a la ganaxolona.

El uso concomitante de rifampicina redujo el AUC_{0-inf} de la ganaxolona en aproximadamente un 57-68 %. Los antiepilépticos inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona) y la hierba de San Juan pueden reducir de forma similar la exposición plasmática a la ganaxolona. En pacientes tratados con una dosis estable de ganaxolona o en pacientes que inicien o aumenten la dosis de antiepilépticos inductores enzimáticos o de hierba de San Juan administrados de forma concomitante, puede ser necesario un aumento de la dosis, si bien no se debe superar la dosis diaria máxima (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP3A4

La administración conjunta de ganaxolona con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4) aumentó en un 17 % el AUC de la ganaxolona en sujetos sanos (la $C_{máx}$ se mantuvo inalterada). No se espera que los cambios en la exposición a la ganaxolona sean clínicamente significativos cuando se administra junto con inhibidores potentes, moderados o débiles del CYP3A4.

Inhibidores de la UGT

La ganaxolona es un sustrato de UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B15. No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con la ganaxolona en combinación con inhibidores de la UGT como el valproato. La reducción de la dosis de ganaxolona y/o del inhibidor de la UGT puede ser necesaria cuando se administran de forma combinada.

Anticonceptivos orales

No se ha investigado la posible interacción de la ganaxolona con los anticonceptivos orales.

Interacción con etanol

El uso concomitante con depresores del SNC (como el alcohol) puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes que no pueden beber alcohol durante el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de la ganaxolona en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar ZTALMY durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La ganaxolona y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Teniendo en cuenta el consumo medio de leche, la dosis relativa máxima de ganaxolona calculada para lactantes es aproximadamente el 1 % de la dosis materna. No se conoce el efecto de la ganaxolona en recién nacidos/niños lactantes, por lo que no se puede descartar que exista riesgo para el lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la ganaxolona en la fertilidad. Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZTALMY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada o importante, ya que puede causar somnolencia, sedación y reacciones adversas relacionadas con la sedación, como fatiga y ataxia, y otros acontecimientos relacionados con el SNC, como mareo (ver sección 4.4). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes con TDC son la somnolencia (29,4 %) y la pirexia (23,5 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con la ganaxolona en los ensayos clínicos en pacientes con TDC con una duración media de exposición de 411,5 días (N = 102) se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia en la tabla siguiente.

Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Sedación Hipersomnia Letargia Babeo
Trastornos gastrointestinales		Hipersecreción salival
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Somnolencia y sedación

ZTALMY puede causar somnolencia y sedación. En un estudio controlado con placebo sobre el TDC, la incidencia de somnolencia fue del 31,4 % y la de sedación fue del 3,9 % en los pacientes tratados con ZTALMY, en comparación con el 15,7 % y el 3,9 %, respectivamente, en los pacientes tratados con placebo. Estas reacciones adversas aparecen al comienzo del tratamiento y están relacionadas con la dosis; los síntomas pueden disminuir con el tratamiento continuo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia relativa a la sobredosis en los ensayos clínicos es limitada. Se ha notificado que los acontecimientos adversos del sistema nervioso central (p. ej., somnolencia, sedación) dependen de la dosis.

En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en observación y administrarle el tratamiento sintomático adecuado, incluida la monitorización de las constantes vitales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX27.

Mecanismo de acción

La ganaxolona es un análogo metílico del neuroesteroide endógeno alopregnanolona. La ganaxolona es un esteroide neuroactivo que modula de forma positiva y alostérica los receptores del ácido gamma-aminobutírico de tipo A (GABA_A) en el SNC al interactuar con un sitio de reconocimiento que es distinto de otros moduladores alostéricos de los receptores GABA_A.

No se conoce el mecanismo exacto por el que la ganaxolona produce efectos terapéuticos en el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas al TDC, pero se cree que sus efectos anticonvulsivos son el resultado de esta modulación de la función de los receptores GABA_A que proporciona una modulación constante, o tónica, de la neurotransmisión inhibitoria mediada por el GABA.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia para tratar las crisis epilépticas asociadas al TDC en pacientes a partir de 2 años de edad se estableció en un único estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes de 2 a 19 años de edad (estudio 1042-CDD-3001).

Los pacientes incluidos en el estudio 1042-CDD-3001 presentaban confirmación molecular de la variante patógena o probablemente patógena de CDKL5, sus crisis epilépticas no se controlaron adecuadamente con al menos dos antiepilépticos concomitantes previos y padecían un mínimo de 16 crisis de tipo primario durante 28 días en cada mes durante el periodo de 2 meses anterior a la selección.

En total, se incluyó a 101 pacientes en el estudio (51 con placebo y 50 con el fármaco en estudio). La mayoría de los pacientes eran mujeres (79,2 %; en consonancia con las características demográficas del TDC) de edades comprendidas entre los 2 y los 19 años (media [desviación estándar (DE)]: 7,26 [4,55]) y predominaban los menores de edad (niños de 2 a 11 años [82,2 %], adolescentes [16,8 %]). Se administraron antiepilépticos concomitantes al 96 % de los pacientes. La media (DE) de los antiepilépticos concomitantes utilizados por los pacientes fue de 2,2 (1,14) en el grupo de placebo y de 2,6 (1,40) en el grupo de ganaxolona. Los antiepilépticos concomitantes más frecuentes (≥ 10 pacientes) fueron el valproato, el levetiracetam, el clobazam y la vigabatrina.

La variable primaria de la eficacia fue la variación porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de 28 días de las crisis motoras mayores durante la fase de tratamiento doble ciego de 17 semanas. Las crisis motoras mayores incluyen las crisis epilépticas tónicas bilaterales, clónicas bilaterales, atónicas, tonicoclónicas generalizadas y focales con progresión a tonicoclónicas bilaterales. Al inicio, el número medio (DE) de crisis motoras mayores durante 28 días fue de 104,8 (173,53) para placebo y de 117,2 (138,62) para la ganaxolona.

Al final de la fase de mantenimiento de 13 semanas, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de la variación porcentual con respecto al inicio de la frecuencia de las crisis motoras mayores entre los pacientes tratados con ganaxolona y los pacientes que recibieron placebo (ver tabla 1).

Tabla 1 **Estudio 1042-CDD-3001 Variación de la frecuencia de las crisis motoras mayores durante 28 días en la fase de mantenimiento de 13 semanas**

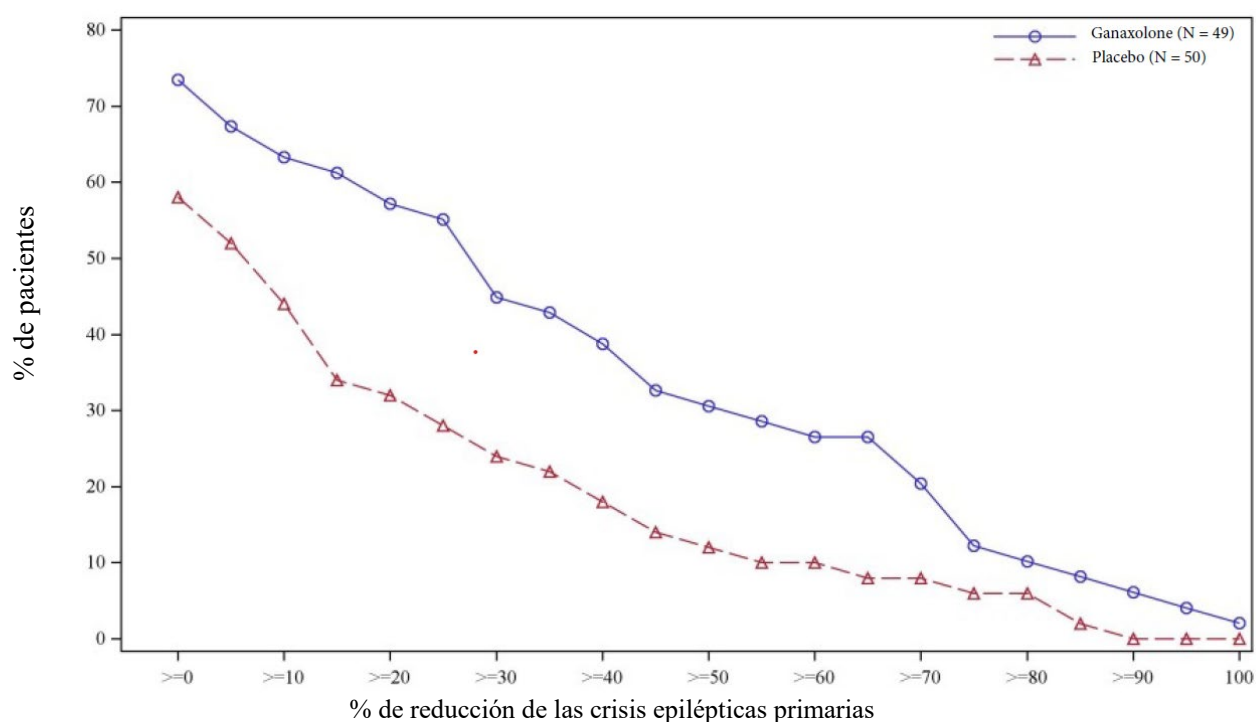
	Placebo	Ganaxolona
Frecuencia de las crisis epilépticas durante 28 días para tipos de crisis primarias, N	51	49
Mantenimiento de 13 semanas, mediana de la variación porcentual (IC del 95 %)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
Valor de <i>p</i> de la prueba de Wilcoxon		0,0097
Tasa de respuesta, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Diferencia (IC del 95 %)		18,6 (2,0; 34,9)
Valor de <i>p</i> ^a		0,0283

IC = intervalo de confianza del 95 %.

^a La respuesta se define como una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio de las crisis epilépticas primarias durante 28 días. El valor de *p* se basa en la prueba exacta de Fisher.

En la curva de respuesta acumulada se observa que con la ganaxolona se lograron mayores reducciones de la frecuencia de las crisis que con placebo en todas las tasas de respuesta (ver figura 1).

Figura 1 **Estudio 1042-CDD-3001 Curvas de respuesta acumulada de la frecuencia de las crisis durante 28 días para tipos de crisis primarias – Fase de mantenimiento de 13 semanas, población por intención de tratar**



Datos abiertos

Los pacientes con TDC que participaron en la fase doble ciego de 1042-CDD-3001 pudieron continuar el estudio y participar en una fase de extensión abierta. El objetivo principal de la fase de extensión abierta fue la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de la ganaxolona. Para entrar en la fase de extensión abierta, los pacientes se sometieron a un ajuste de dosis cruzado enmascarado hasta una dosis diaria máxima de 63 mg/kg/día en los pacientes que pesaban < 28 kg o de 1 800 mg/día en los pacientes que pesaban al menos 28 kg. Se presentan los datos de 88 pacientes que participaron en la fase de extensión abierta y recibieron ganaxolona durante un máximo de 4,25 años. El 63,6 % de los pacientes interrumpieron su participación en el estudio durante la fase de extensión abierta, debido

principalmente a la retirada por parte del paciente/progenitor (17,0 %), la falta de eficacia (18,2 %) y los acontecimientos adversos (11,4 %).

Población adulta

La población con TDC del estudio 1042-CDD-3001 consistió fundamentalmente en pacientes pediátricos. Dos pacientes tenían 19 años de edad en el momento de su reclutamiento en el estudio (uno fue aleatorizado a placebo y el otro a la ganaxolona). Siete pacientes cumplieron 18 años de edad durante la fase de extensión abierta del estudio. Para estos pacientes ($n = 9$), la mediana de la variación porcentual de la frecuencia de las crisis motoras mayores desde el inicio hasta sus últimos 3 meses en la fase abierta fue del -32,1 % (intervalo del -86,2 % al 72,7 %).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ZTALMY en uno o más grupos de la población pediátrica en el trastorno por déficit de CDKL5 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La ganaxolona se absorbe rápidamente, con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima observada ($T_{\text{máx}}$) de 2,0 a 3,0 horas en estado estacionario. La concentración en estado estacionario se alcanza en un plazo de 2 a 3 días. La ganaxolona sufre un efecto de primer paso. La biodisponibilidad absoluta de la suspensión de ganaxolona es de aproximadamente el 13 %.

Los pacientes pediátricos de 2 a < 6 años de edad (mediana del peso corporal de 14,8 kg), de 6 a < 12 años de edad (mediana del peso corporal de 22,6 kg) y de 12 a < 18 años de edad (mediana del peso corporal de 36,1 kg) presentaron una $C_{\text{máx}}$ de 247, 269 y 293 ng/ml y un AUC_{0-24} de 3 903, 3 998 y 4 106 ng*h/ml, respectivamente, cuando se les administró una dosis de 21 mg/kg con un máximo de 600 mg tres veces al día. En pacientes adultos, la $C_{\text{máx}}$ fue de 292 ng/ml y el AUC_{0-24} de 4 100 ng*h/ml.

La administración conjunta de ganaxolona con una comida rica en grasas aumentó la $C_{\text{máx}}$ 2 veces y el AUC 3 veces en comparación con los niveles en ayunas. No se conoce el efecto de los diferentes tipos de alimentos.

Distribución

La ganaxolona se distribuye ampliamente por todo el organismo y su volumen de distribución es de unos 580 l. La unión a las proteínas séricas de la ganaxolona es de aproximadamente el 99 %.

Biotransformación

La ganaxolona se metaboliza ampliamente en el ser humano y se han detectado más de 50 metabolitos de fase 1 y fase 2. Se ha caracterizado el patrón metabólico de la ganaxolona en estado estacionario y es cualitativamente similar al patrón tras una dosis única, pero con mayor proporción en forma de metabolitos sulfatados. Los metabolitos sulfatados tienen una larga semivida de eliminación. La ganaxolona es metabolizada por CYP3A4 y CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGTB15.

Eliminación

La semivida ($t_{1/2}$) de la ganaxolona en estado estacionario fue de 7,8 a 10,1 horas. Tras una dosis oral única de 300 mg de [^{14}C]-ganaxolona en varones sanos, el 55 % de la radiactividad total se recuperó en las heces (2 % en forma de ganaxolona inalterada) y el 18 % de la dosis de radiactividad total se recuperó en la orina. Los metabolitos de la ganaxolona pueden tener una $t_{1/2}$ más prolongada que la ganaxolona, de hasta 230 horas.

La ganaxolona se excreta en la leche materna y su concentración es aproximadamente 4 veces mayor que en el plasma (ver sección 4.6).

Proporcionalidad de la dosis y acumulación

La farmacocinética de la ganaxolona en general es lineal entre 200 mg y 600 mg (o su equivalente pediátrico). Cuando se administra la dosis tres veces al día, el cociente de acumulación para la $C_{\text{máx}}$ es 1,5 veces mayor y para el AUC_{tau} es 1,7 veces mayor.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad, el sexo y la raza

Los análisis farmacocinéticos de la población demostraron que la edad, el sexo o la raza no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a la ganaxolona. El aclaramiento (CL), el volumen (V) y la dosis máxima absorbida siguen una relación alométrica con el peso. No se observaron efectos clínicamente relevantes en niños con un peso corporal inferior a 28 kg debido a la dosificación basada en el peso. Las simulaciones farmacocinéticas en la población indican que la exposición a la ganaxolona en adultos presentó correlación inversa con el peso corporal. Actualmente se desconoce la relevancia clínica, ya que la eficacia y seguridad solo se han demostrado en pacientes pediátricos con TDC y bajo peso corporal.

Población pediátrica

Las exposiciones farmacocinéticas observadas en pacientes del estudio 1042-CDD-3001 fueron comparables en los grupos de edad de 2 a menos de 6 años de edad (peso medio de 14,8 kg, $n = 45$), de 6 a menos de 12 años (peso medio de 22,6 kg, $n = 28$), de 12 a menos de 18 años (peso medio de 36,1 kg, $n = 16$) y mayores de 18 años (peso medio de 35,1 kg, $n = 2$). No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de la ganaxolona no se alteró significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave. Tras la administración oral de una dosis única de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min), el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ de la ganaxolona disminuyó un 8 % y la $C_{\text{máx}}$ disminuyó un 11 % en comparación con los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 90 ml/min calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault). No se estudiaron pacientes con insuficiencia renal terminal.

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de la ganaxolona se estudió tras una dosis oral única de 300 mg. No se observaron efectos clínicamente significativos sobre la exposición a la ganaxolona tras la administración en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y moderada (clase B de Child-Pugh). Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) presentaron un aumento de aproximadamente 5,8 veces el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ en comparación con los pacientes con función hepática normal (ver sección 4.2).

Estudios de interacción farmacológica

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

Los estudios *in vitro* con ganaxolona demostraron que no se prevén otras interacciones farmacocinéticas. La ganaxolona no es un inhibidor ni un inductor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. *In vitro*, la ganaxolona no inhibió UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ni UGT2B7. La ganaxolona no inhibe BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ni BSEP. La ganaxolona no es un sustrato de BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Toxicidad a dosis repetidas

Los principales efectos en los animales fueron observaciones clínicas del sistema nervioso central (p. ej., sedación), que fueron limitantes de la dosis y se atribuyeron a una farmacología exagerada.

En un estudio toxicológico de dosis repetidas durante 12 meses en perros, se observó un aumento dependiente de la dosis de la frecuencia cardíaca con ≥ 3 mg/kg/día (similar a los niveles de exposición clínica) y hubo casos de taquicardia sinusal con dosis más altas. No hubo variaciones en los intervalos QTc, los parámetros de presión arterial o los indicadores histopatológicos.

Carcinogenicidad/genotoxicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la ganaxolona en ratas. La ganaxolona no se considera genotóxica.

La ganaxolona no fue oncógena ni carcinogénica en un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos hasta el nivel de dosis preclínico más elevado de 1 000 mg/kg/día. La exposición plasmática (AUC) de la ganaxolona a la dosis alta fue inferior al AUC de la exposición en pacientes adultos a la dosis máxima recomendada para humanos de 1 800 mg (~0,3 veces el AUC clínico). El potencial cancerígeno de la ganaxolona sigue siendo dudoso debido a la baja exposición en ratones transgénicos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Los estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo tienen un valor limitado, ya que los niveles de exposición estaban muy por debajo de los niveles clínicamente relevantes.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se produjeron alteraciones en el ciclo estral.

En un estudio combinado de desarrollo embriofetal y desarrollo pre- y posnatal en ratas, la duración de la gestación se prolongó ligeramente y se produjeron pequeños retrasos en el crecimiento de las crías y los hitos del desarrollo relacionados.

Los estudios realizados en ratas lactantes indican que la ganaxolona y sus metabolitos se excretan en la leche, con concentraciones generalmente más altas en la leche que en el plasma.

No se sabe si la ganaxolona atraviesa la placenta.

Toxicidad en crías

Los cambios histológicos en crías de ratas fueron parecidos a los observados en ratas adultas sobre la base de la exposición según el AUC. La sedación se produjo con exposiciones más bajas en los animales adultos que en las crías. Se observó una disminución del aumento de peso corporal y un retraso en la maduración sexual de las crías de ambos sexos, sin efectos sobre el ciclo estral ni sobre ningún parámetro de fertilidad o reproducción. Los niveles de exposición en las crías fueron similares o inferiores a los niveles de exposición clínica.

La administración de ganaxolona provocó un aumento dependiente de la dosis de la neurodegeneración de múltiples regiones cerebrales, compatible con los hallazgos de otros moduladores de GABA. No hubo consecuencias funcionales ni neuroconductuales de este efecto en el estudio durante 13 semanas en crías. Los niveles de exposición en las crías fueron similares o inferiores a los niveles de exposición clínica.

Abuso

La ganaxolona comparte una señal interoceptiva interna/subjetiva con las benzodiazepinas y fomentó la autoadministración de forma dependiente de la dosis en un modelo de recompensa en roedores, lo que indica que la ganaxolona tiene características de refuerzo similares a las benzodiazepinas.

Dependencia

Los estudios en animales indican que la interrupción brusca de la ganaxolona puede provocar síndrome de abstinencia.

Estudios con metabolitos

Según los datos *in vitro*, no puede descartarse un posible efecto hormonal del metabolito M2 en exposiciones clínicas. En estudios de toxicidad a dosis repetidas con administración directa de M2 de hasta 6 meses de duración, se observaron cambios en la próstata (disminución del peso, pequeño tamaño, disminución de la secreción y atrofia) y vesículas seminales (pequeño tamaño, disminución de la secreción y atrofia) de ratas macho, con niveles aproximadamente iguales a los niveles de exposición clínica (de 0,6 a 2,4 veces) y se desconoce su relevancia clínica.

En un estudio de M2 oral de 9 semanas en ratas jóvenes, se observaron signos de pubertad precoz en las hembras, efectos adversos en los órganos reproductores femeninos, incluida la disminución de los cuerpos lúteos y quistes foliculares en el ovario, y alteración del ciclo estral; en los machos se observaron cambios en las vesículas seminales (es decir, disminución del peso, aspecto pequeño, atrofia), retraso en la maduración sexual masculina y menor peso medio del epidídimo y de la glándula prostática por debajo o alrededor de los niveles de exposición clínica (AUC clínico de 0,3 a 2 veces). Se desconoce el riesgo para los seres humanos de estos efectos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa (E464)
Alcohol polivinílico (E1203)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Ácido cítrico anhidro (E330)
Citrato de sodio dihidrato (E331)
Aroma artificial de cereza (incluidos propilenglicol [E1520] y alcohol bencílico [E1519])
Sucralosa (E955)

Emulsión de simeticona (simeticona, polisorbato 65, metilcelulosa, glicolmonoestearato de polietileno, monoestearato de glicerol, goma xantana, ácido benzoico [E210], ácido sórbico y agua purificada)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Debe utilizarse en los 30 días siguientes a la apertura del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno (PP) a prueba de niños revestido con una lámina de aluminio de sellado por inducción, embalado en una caja junto con jeringas dosificadoras reutilizables y calibradas para uso oral (émbolo de HDPE y cilindro de polipropileno) y un adaptador de frasco (polietileno de baja densidad).

Cada caja contiene:

- un frasco de 110 ml con dos jeringas dosificadoras para uso oral de 3 ml, dos jeringas dosificadoras para uso oral de 12 ml y un adaptador de frasco, o
- cinco frascos de 110 ml con cinco jeringas dosificadoras para uso oral de 12 ml y cinco adaptadores de frasco.

Las jeringas de 12 ml están graduadas en incrementos de 0,25 ml y las de 3 ml, en incrementos de 0,1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él (incluidos los adaptadores de frasco y las jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral utilizados y sin utilizar) se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 julio 2023.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Suecia

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZTALMY 50 mg/ml suspensión oral
ganaxolona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 50 mg de ganaxolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), aroma artificial de cereza (incluido alcohol bencílico [E1519]), emulsión de simeticona (incluido ácido benzoico [E210]). Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral

Envase de 1 frasco:

1 frasco de 110 ml

2 jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 12 ml

2 jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 3 ml

1 adaptador de frasco

Envase de 5 frascos:

5 frascos de 110 ml

5 jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 12 ml

5 adaptadores de frasco

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Desechar la parte no utilizada 30 días después de abrir el frasco por primera vez.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

ZTALMY

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO ETIQUETA DEL FRASCO
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZTALMY 50 mg/ml suspensión oral
ganaxolona

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 50 mg de ganaxolona.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: E218, E216, E1519, E210. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión oral
110 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Vía oral
Agitar bien antes de usar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar 30 días después de abrir el frasco por primera vez.
Desechado por: __/__/__

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Immedica Pharma AB

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

ZTALMY 50 mg/ml suspensión oral ganaxolona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiecen a tomar este medicamento, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted o que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZTALMY y para qué se utiliza
2. Qué necesitan saber usted o su hijo antes de empezar a tomar ZTALMY
3. Cómo tomar ZTALMY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZTALMY
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZTALMY y para qué se utiliza

ZTALMY contiene el principio activo ganaxolona, un esteroide neuroactivo que actúa uniéndose a unos receptores específicos e impide al cerebro tener crisis epilépticas.

ZTALMY se utiliza para tratar un trastorno raro que provoca crisis epilépticas denominado «trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5)» en pacientes de 2 a 17 años de edad. Si ZTALMY está siendo útil para tratar las crisis epilépticas, se puede seguir utilizando cuando usted o su hijo cumplan 18 años de edad.

ZTALMY se utiliza en combinación con otros medicamentos antiepilépticos.

Este medicamento reducirá el número de crisis epilépticas diarias que usted o su hijo puedan tener.

2. Qué necesitan saber usted o su hijo antes de empezar a tomar ZTALMY

No tome ZTALMY

- si es alérgico a la ganaxolona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ZTALMY:

- **si usted o su hijo se sienten somnolientos**
ZTALMY puede causar adormecimiento o tendencia al sueño, o la sensación de estar demasiado tranquilo y relajado (es decir, sensación de sedado). Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ZTALMY si tiene alguna duda sobre estos efectos o si está tomando depresores del sistema nervioso central, como otros medicamentos para tratar las

crisis epilépticas, opioides, antidepresivos o alcohol, ya que pueden aumentar la somnolencia y los efectos sedantes de ZTALMY.

- **si usted o su hijo han pensado en lesionarse o suicidarse**
Si nota cambios inusuales en su estado de ánimo o comportamiento o si piensa en autolesionarse o suicidarse, **póngase en contacto con su médico inmediatamente.**
Si está a cargo de un niño con TDC, esté atento a cualquier cambio inusual en su estado de ánimo o comportamiento o a cualquier cosa que diga que pueda indicar que está pensando en autolesionarse o suicidarse. **Si observa alguno de estos signos, póngase en contacto con su médico inmediatamente.**
- **si usted o su hijo tienen antecedentes de alcoholismo o adicción a drogas**
ZTALMY puede ser objeto de abuso o uso indebido. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ZTALMY si tiene antecedentes médicos de abuso de alcohol o drogas.
- **si usted o su hijo tienen problemas hepáticos graves**
Su médico le vigilará estrechamente durante el tratamiento y puede que le reduzca la dosis de ZTALMY.

Niños y adolescentes

ZTALMY no debe administrarse a niños menores de 2 años, ya que no se dispone de información sobre el uso en menores de esa edad.

Otros medicamentos y ZTALMY

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otro medicamento. Tomar ZTALMY con otros medicamentos puede provocar efectos adversos o afectar al mecanismo de acción de los otros medicamentos o al de ZTALMY.

No empiece a tomar otros medicamentos ni deje de tomarlos sin consultar antes a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando alguno de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de ZTALMY:

- Medicamentos que contienen valproato, utilizados para tratar la epilepsia, dado que pueden requerir una dosis menor de ZTALMY;
Los medicamentos que pueden reducir el efecto de ZTALMY pueden requerir una dosis mayor de ZTALMY:
- Otros medicamentos antiepilépticos o anticonvulsivos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona;
- Antibióticos como la rifampicina;
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un remedio a base de plantas utilizado para la depresión leve.

No se ha investigado la interacción entre este medicamento y los anticonceptivos orales. Informe a su médico si está tomando anticonceptivos orales.

Toma de ZTALMY con alcohol

No se debe consumir alcohol, ya que puede aumentar la somnolencia y los efectos sedantes de ZTALMY.

Embarazo

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar ZTALMY durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

No utilice ZTALMY durante la lactancia a menos que su médico decida que los beneficios de tomar ZTALMY son mayores que los posibles riesgos.

Conducción y uso de máquinas

ZTALMY puede hacerle sentir aletargado o somnoliento. Si se ve afectado, no conduzca vehículos, monte en bicicleta ni utilice máquinas hasta que se sienta más alerta.

ZTALMY contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, es decir, está esencialmente «exento de sodio».

ZTALMY contiene ácido benzoico

Este medicamento contiene 0,00068 mg de ácido benzoico en cada ml. El ácido benzoico puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta 4 semanas de edad).

ZTALMY contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 0,00023 mg de alcohol bencílico en cada ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves, como problemas respiratorios (denominado «síndrome de jadeo») en niños pequeños. No debe administrárselo a su hijo recién nacido (de hasta 4 semanas de edad), salvo que se lo recomiende su médico. No lo utilice durante más de una semana en niños pequeños (de menos de 3 años de edad), a menos que se lo aconseje su médico o farmacéutico. Aumento del riesgo debido a la acumulación en niños pequeños. Consulte a su médico o farmacéutico si está embarazada o en periodo de lactancia o si tiene una enfermedad hepática o renal. El motivo es que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en su organismo y provocar efectos secundarios («acidosis metabólica»).

ZTALMY contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo

Este medicamento contiene 1,02 mg de parahidroxibenzoato de metilo y 0,2 mg de parahidroxibenzoato de propilo en cada ml, lo que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

3. Cómo tomar ZTALMY

ZTALMY se administra bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Se trata de una suspensión oral (un líquido que debe tragarse). Su médico o farmacéutico le indicarán la cantidad (en ml) de suspensión oral que debe tomar cada día y cuántas veces al día debe tomarla.

Su médico calculará la dosis en función de su peso corporal. Puede empezar con una dosis baja que su médico aumentará gradualmente con el tiempo.

Si tiene insuficiencia hepática grave, su médico le recetará al principio una dosis más baja y seguirá un programa de ajuste de la dosis diferente.

Paciente con un peso corporal inferior o igual a 28 kg

A usted o a su hijo se les aumentará gradualmente la dosis a lo largo de 4 semanas hasta que reciban la dosis diaria máxima recomendada de 63 mg/kg/día administrados en tres dosis separadas cada 8 horas.

Paciente con un peso corporal superior a 28 kg

A usted o a su hijo se les aumentará gradualmente la dosis a lo largo de 4 semanas hasta que reciban la dosis máxima diaria recomendada de 1 800 mg/día administrados en tres dosis separadas cada 8 horas.

Se recomienda tomar 3 dosis iguales a lo largo del día. Sin embargo, ZTALMY puede producir somnolencia, por lo que su médico puede decidir administrarle una dosis más baja durante el día y una dosis más alta por la noche para evitar que se sienta aletargado durante el día.

Consulte a su médico si no está seguro de la dosis o si cree que podría ser necesario cambiarla.

Cómo tomar ZTALMY

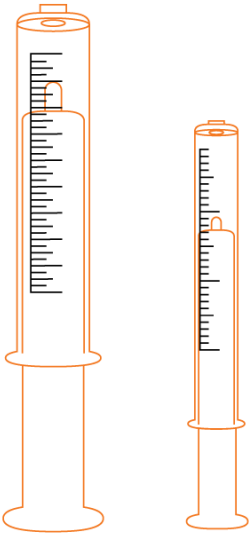
- Tome el medicamento con las comidas o poco después de ellas.
- Si es posible, trate de tomarlo con tipos de alimentos similares (p. ej., con un contenido similar de grasa) para obtener el mismo efecto cada vez.
- No mezcle ZTALMY con alimentos o bebidas.
- Para garantizar una dosis exacta, utilice las jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral que se suministran en cada envase.

Instrucciones de uso

Cada envase de un solo frasco se suministra con:

Un frasco de suspensión oral cerrado con un tapón a prueba de niños



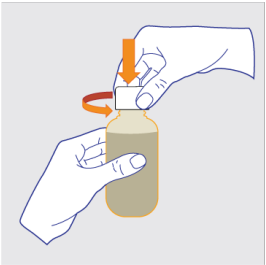
Dos jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 12 ml y dos de 3 ml	
Un adaptador de frasco	

ZTALMY también se suministra en un envase con cinco frascos de suspensión oral, cinco jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 12 ml y cinco adaptadores de frasco. Tenga en cuenta que el envase que contiene cinco frascos de ZTALMY no incluye jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 3 ml.

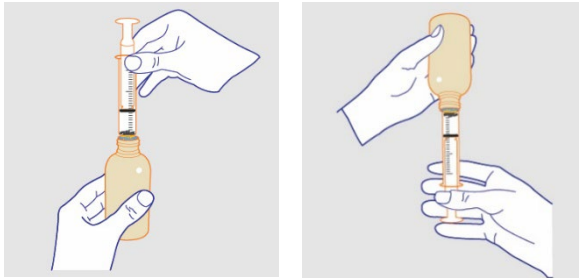
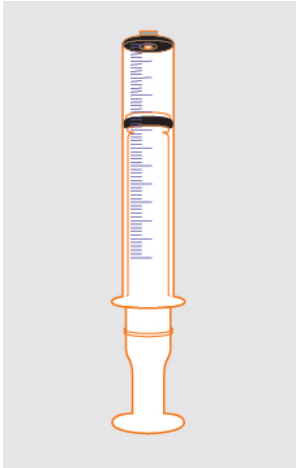
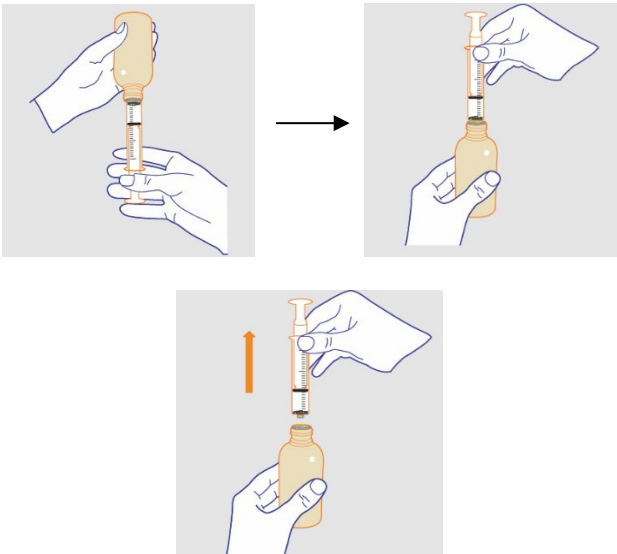
- Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero si no está seguro de cómo preparar o tomar la dosis prescrita de ZTALMY.
- Encontrará jeringas dosificadoras reutilizables para uso oral de 12 ml y 3 ml en el envase de un solo frasco. Si su dosis es de 3 ml o menos, utilice las jeringas más pequeñas de 3 ml para tomar el medicamento. Si su dosis es de más de 3 ml, utilice las jeringas más grandes de 12 ml para tomar la dosis.
- Utilice siempre la jeringa dosificadora reutilizable para uso oral adecuada que se proporciona con ZTALMY para asegurarse de medir la cantidad correcta de ZTALMY. No utilice una cuchara de cocina. No mezcle ZTALMY con alimentos o bebidas para administrarlo.
- Cada jeringa dosificadora de 3 ml puede utilizarse durante 16 días consecutivos. Al cabo de 16 días, deseche la jeringa dosificadora utilizada y utilice la jeringa de repuesto que contiene la caja.
- Utilice ZTALMY en los 30 días siguientes a la apertura del frasco. En la etiqueta del frasco hay espacio para anotar la fecha en la que debe desechar el frasco después de abrirlo, para que no lo olvide.
- Al cabo de 30 días, deseche cualquier resto de ZTALMY no utilizado y utilice un frasco nuevo.

Preparación del frasco:

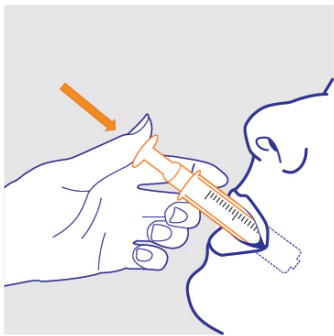
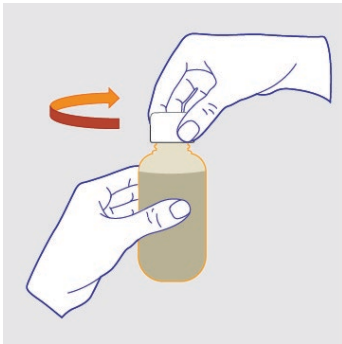
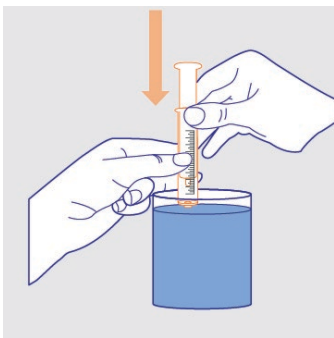
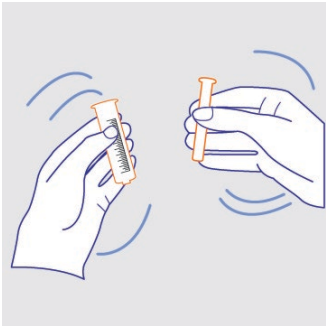
1. Sujete el frasco con la mano y agítelo bien arriba y abajo durante 1 minuto.	
--	--

Agite siempre bien el frasco durante 1 minuto y luego déjelo reposar otro minuto para que la espuma que se haya formado durante la agitación se asiente antes de medir y administrar cada dosis de ZTALMY. Esto le ayudará a medir la cantidad correcta de medicamento. NOTA: este paso es necesario en cada toma del medicamento.	
2. Retire el tapón a prueba de niños del frasco. Para ello, presione el tapón hacia abajo y gírelo hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj).	
3. Perfore y desprenda la lámina de sellado por inducción del frasco. NOTA: este paso solo es necesario la primera vez que se utilice el frasco.	
4. Sujete el frasco con una mano mientras empuja el adaptador con firmeza en el cuello del frasco con la otra mano. Asegúrese de haberlo introducido por completo. El adaptador podría salirse y provocar la asfixia si no se introduce por completo. NOTA: una vez introducido, no retire el adaptador a presión del frasco.	

Preparación de la dosis:

5. Introduzca por completo la punta de la jeringa dosificadora reutilizable para uso oral correcta en el adaptador de frasco y, con la jeringa para uso oral en su sitio, dé la vuelta al frasco. Es importante que utilice la jeringa dosificadora reutilizable para uso oral correcta para medir su dosis: • Si su dosis es de 3 ml (150 mg) o menos, debe utilizar la jeringa más pequeña de 3 ml. • Si su dosis es de más de 3 ml (150 mg), debe utilizar la jeringa más grande de 12 ml.	
6. Tire despacio del émbolo de la jeringa para extraer el volumen (número de ml) de suspensión oral necesario de solución con la jeringa. Alinee el extremo del émbolo con la marca de volumen requerido, como se muestra en la imagen de al lado. Si hubiera una burbuja de aire dentro de la jeringa, devuelva el líquido al frasco manteniéndolo del revés y repita el paso 6 hasta deshacerse de la burbuja.	
7. Vuelva a colocar el frasco en su posición original y retire con cuidado la jeringa para uso oral del adaptador.	

Toma o administración de ZTALMY:

8. Coloque la punta de la jeringa para uso oral contra el interior de la mejilla y empuje el émbolo con suavidad para expulsar el medicamento. No empuje el émbolo con fuerza ni dirija el medicamento hacia la parte posterior de la boca o la garganta.	
9. Vuelva a poner el tapón a prueba de niños en el frasco girándolo hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj). No es necesario que retire el adaptador de frasco, ya que el tapón puede colocarse por encima de este.	
10. Limpie la jeringa para uso oral inmediatamente después del uso. Retire el émbolo del cilindro de la jeringa y lave ambas partes con agua del grifo a temperatura ambiente. Advertencia: No utilice lejía ni ninguna otra solución fuerte de limpieza. No lave en el lavavajillas la jeringa para uso oral.	
11. Sacuda el agua de ambas partes de la jeringa y déjelas secar al aire por separado hasta el siguiente uso. Asegúrese de que ambas partes estén completamente secas antes de colocar el émbolo en el cilindro de la jeringa para el siguiente uso. Si ambas partes no están completamente secas antes de la siguiente dosis, utilice la jeringa de repuesto adecuada incluida en el envase. Cuando utilice la jeringa de 12 ml que acompaña a cada frasco, no deseche las jeringas reutilizables para uso oral hasta que el frasco esté	

vacío. Cuando utilice la jeringa de 3 ml, deséchela al cabo de 16 días.	
12. Repita los pasos del 1 al 3 y del 6 al 12 con la siguiente dosis.	

Si toma más ZTALMY del que debe

Si accidentalmente toma más ZTALMY del que debiera, informe a su médico o farmacéutico de inmediato, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano, y lleve el medicamento con usted. Puede que si toma demasiado medicamento se sienta aletargado o somnoliento.

Si olvidó tomar ZTALMY

Si olvidó tomar una dosis, la dosis olvidada puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 4 horas para la siguiente dosis, se recomienda omitir la dosis olvidada y continuar con la siguiente dosis programada.

Si interrumpe el tratamiento con ZTALMY

No reduzca la dosis ni deje de tomar ZTALMY sin consultar antes con su médico. La interrupción brusca de este tratamiento podría aumentar sus crisis epilépticas. El médico le explicará cómo interrumpir de forma gradual el tratamiento con ZTALMY.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede tener los siguientes efectos adversos con este medicamento. **Informe a su médico** si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- sensación de somnolencia;
- fiebre.

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- sensación de excesiva calma o relajación;
- sensación de mucho cansancio durante el día o dormir más de lo habitual por la noche;
- falta de energía;
- babeo;
- producir más saliva de lo habitual.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZTALMY

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Deseche cualquier medicamento no utilizado 30 días después de abrir el frasco por primera vez.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZTALMY

- El principio activo es la ganaxolona. Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de ganaxolona.
- Los demás componentes son: hipromelosa (E464), alcohol polivinílico (E1203), laurilsulfato de sodio (E487), parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), ácido cítrico anhidro (E330), citrato de sodio dihidrato (E331), aroma de cereza artificial (incluido propilenglicol [E1520] y alcohol bencílico [E1519]), sucralosa (E955), emulsión de simeticona (simeticona, polisorbato 65, metilcelulosa, polietileno, glicolmonoestearato, glicerol monoestearato, goma xantana, ácido benzoico [E210], ácido sórbico y agua purificada), agua purificada (ver también en la sección 2 «ZTALMY contiene sodio», «ZTALMY contiene ácido benzoico», «ZTALMY contiene alcohol bencílico» y «ZTALMY contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo»).

Aspecto del producto y contenido del envase

ZTALMY es una suspensión oral de color blanco a blanquecino. Se presenta en un frasco de plástico con un tapón de plástico a prueba de niños. Cada frasco contiene 110 ml de suspensión oral.

ZTALMY se presenta en envases de:

- un frasco de suspensión oral, dos jeringas dosificadoras para uso oral de 12 ml y dos jeringas dosificadoras para uso oral de 3 ml, y un adaptador de frasco; o
- cinco frascos de suspensión oral, cinco jeringas dosificadoras para uso oral de 12 ml y cinco adaptadores de frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suecia

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.