

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZTALMY 50 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 50 mg ganaksolooni.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab:

- 0,92 mg naatriumbensoaati
- 0,00068 mg bensoehapet
- 0,00023 mg bensüülalkoholi
- 1,02 mg metüülparahüdroksübensoaati
- 0,2 mg propüülparahüdroksübensoaati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge või valkjass suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZTALMY on näidustatud CDKL5 (*cyclin-dependent kinase-like 5*) vaeguse sündroomiga seotud epilepsiahoogude täiendavaks raviks 2...17-aastastel patsientidel. ZTALMY manustamist tohib jätkata 18-aastastel ja vanematel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima epilepsia ravis kogenud arst.

Annustamine

Lapsed ja noorukid

ZTALMYt tuleb tiitrida järk-järgult, et saavutada individuaalne kliiniline ravivastus ja talutavus. Iga patsient, kes ei talu allolevates tabelites esitatud annustusastmeid, võib jätkata väiksema annusega veel mitu päeva enne üleminekut järgmisele annusele. Kui patsient ei talu järgmist annust, tohib ta jätkata eelmise väiksema annusega.

Soovitav on manustada ööpäevane koguannus 3 võrdse annusena kogu ööpäeva jooksul. Kui patsient seda ei talu, võib annust kohandada sümptomite (nt unisus) raviks, eeldusel et manustatakse ööpäevane koguannus.

Patsiendid kehamassiga ≤ 28 kg

Soovitav suurim ööpäevane annus on 63 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse kolme eraldi annusena (iga 8 tunni järel). Üldiselt on vaja miinimumannust 33 mg/kg ööpäevas.

Soovitav tiitrimiskava patsientidele kehamassiga kuni 28 kg on järgmine.

Nädal	Annus (manustatakse	ml/kg üksikannuse kohta	Ööpäevane koguannus
1. nädal	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2. nädal	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3. nädal	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
4. nädal ... jätkuv	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patsiendid kehamassiga >28 kg

Soovitav suurim ööpäevane annus on 1800 mg ööpäevas, mis manustatakse kolme eraldi annusena (iga 8 tunni järel). Üldiselt on vaja miinimumannust 900 mg ööpäevas.

Soovitav tiitrimiskava üle 28 kg kehamassiga patsientidele on järgmine.

Nädal	Annus (manustatakse	ml üksikannuse kohta	Ööpäevane koguannus
1. nädal	150 mg	3	450 mg
2. nädal	300 mg	6	900 mg
3. nädal	450 mg	9	1350 mg
4. nädal ... jätkuv	600 mg	12	1800 mg

Täiskasvanud

ZTALMYga ravi alustamise efektiivsus ja ohutus üle 17-aastastel patsientidel ei ole veel tõestatud. Noorukitel, kelle jaoks ravi kasulikkus on selgelt tõendatud, võib ravi jätkata täiskasvanueas. Ravi alustamine täiskasvanutel ei ole siiski soovitatav, sest efektiivsus ja ohutus selles patsiendirühmas ei ole veel tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravi lõpetamine

Kui ravi ZTALMYga peab lõpetama, tuleb annust vähendada järk-järgult. Patsientidel kehamassiga kuni 28 kg peab ööpäevane koguannus vähenema 15 mg/kg võrra iga nelja päeva järel. Üle 28 kg kehamassiga patsientide ööpäevane koguannus peab vähenema 450 mg võrra iga nelja päeva järel. Ravi ZTALMYga võib erakorralises olukorras lõpetada kohe ja ilma alla tiitrimata, kuid epilepsiahoogude ja epileptilise seisundi sagenemise riski minimeerimiseks on soovitatav annust alla tiitrida.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annuseid võib võtta kuni 4 tundi enne järgmist kavandatud annust. Kui järgmine annus tuleb võtta vähem kui 4 tunni jooksul, on soovitatav annus vahele jätta ja jätkata järgmise kavandatud annusega.

Patsientide erirühmad

Eakad

Puudub teave ZTALMY kasutamise kohta vähemalt 65-aastastel patsientidel, kellel on CDKL5 vaeguse sündroom. Eakatel patsientidel tuleb annused valida hoolikalt, lähtudes kliinilisest seisundist ja samaaegselt kasutatavatest ravimitest. Eakatel patsientidel on ravi alustamisel soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine.

Neerukahjustus

ZTALMYt tohib manustada kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidele ilma annust kohandamata. Puuduvad kogemused lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel. Ei ole teada, kas ZTALMY on dialüüsiv (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada kerge (Childi-Pugh' klass A) või mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel peab esialgne sihtannus olema pool soovitatavast sihtannusest. Annust tuleb tiitrida alljärgneva(te) tabeli(te) järgi.

Raske maksakahjustusega patsientidel kehamassiga kuni 28 kg on annus järgmine.

Nädal	Annus (manustatakse 3 korda ööpäevas)	ml/kg üksikannuse kohta	Ööpäevane koguannus
1. nädal	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
2. nädal	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
3. nädal	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
4. nädal ... jätkuv	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Raske maksakahjustusega patsientidel kehamassiga üle 28 kg annus on järgmine.

Nädal	Annus (manustatakse 3 korda ööpäevas)	ml üksikannuse kohta	Ööpäevane koguannus
1. nädal	75 mg	1,5	225 mg
2. nädal	150 mg	3	450 mg
3. nädal	225 mg	4,5	675 mg
4. nädal ... jätkuv	300 mg	6	900 mg

Raske maksakahjustusega patsientidel võib individuaalse kliinilise ravivastuse ja talutavuse põhjal kaalutleda suuremaid või väiksemaid annuseid.

Lapsed

Puudub asjakohane näidustus ZTALMY kasutamiseks alla 6-kuustel imikutel. ZTALMY ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult suukaudne. Puuduvad andmed, kas ravimit on võimalik manustada enteralse toitmisevooliku kaudu.

ZTALMYt peab võtma koos söögiga või kohe pärast sööki ning iga annus tuleb võimaluse korral manustada koos sarnast liiki toiduga (vt lõik 5.2). Ei tohi segada toidu ega jookidega enne manustamist.

Annuse täpsemaks manustamiseks tohib ZTALMYt manustada ainult igas pakendis olevate korduvkasutatavate suukaudsete annustussüstalde abil.

Iga 12 ml korduvkasutatav suusüstal on gradueeritud ühikutes 0,25 ml (iga 0,25 ml ühik vastab 12,5 mg ganaksoloonile) ja iga 3 ml korduvkasutatav suukaudne annustussüstal on gradueeritud ühikutes 0,1 ml (iga 0,1 ml ühik vastab 5 mg ganaksoloonile). Arvutatud annus tuleb ümardada lähima gradueeritud jaotiseni. Kui arvutatud annus on 3 ml (150 mg) või vähem, tuleb kasutada väiksemat 3 ml suusüstalt. Kui arvutatud annus on üle 3 ml (150 mg), tuleb kasutada suuremat 12 ml suusüstalt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Unisus ja sedatsioon

ZTALMY põhjustab unisust ja sedatsiooni (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Muud kesknärvisüsteemi pärssivad ained, sealhulgas samaaegselt kasutatavad epilepsiaravimid, opioidid, antidepressandid ja alkohol, võivad tugevdada unisuse ja sedatsiooni toimet.

Suitsiidikäitumine ja suitsiidimõtted

Mitmel näidustusel epilepsiaravimitega ravitavatel patsientidel on teatatud suitsiidikäitumisest ja suitsiidimõtetest. Epilepsiaravimite randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüsil on tõendatud suitsiidikäitumise ja suitsiidimõtete riski väikest suurenemist. Selle riski mehhanism ei ole teada. Olemasolevad andmed ei välista riski suurenemise võimalust ganaksolooni kasutamisel.

Patsiendi hooldajatel tuleb soovitada jälgida suitsiidikäitumise ja suitsiidimõtete tunnuseid või enesekahjustava käitumise nähte ravi ajal ja siis, kui on vaja muuta raviskeemi. Hooldajatel tuleb soovitada suitsiidikäitumise ja suitsiidimõtete tunnuste või enesekahjustuste ilmnemisel pöörduda arsti poole.

Alkoholi kasutamine

Loomudelitega on tõendatud, et ganaksoloon võimendab alkoholi toimet. Patsiendid ei tohi kasutada ravi ajal alkoholi (vt lõik 4.5).

CYP3A4 indutseerijad

Tuleb vältida samaaegset kasutamist tugevate tsütokroom P450 (CYP) 3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja naistepuna), sest need võivad vähendada ganaksolooni ekspositsiooni (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel täheldati ganaksolooni ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 5.2). Neil patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

Kuritarvitamine

ZTALMYt võidakse kuritarvitada (vt lõik 5.3).

Sõltuvus

Ganaksolooni kliinilistes uuringutes ei olnud võimalik hinnata füüsilist sõltuvust; loomuringud viitavad, et ganaksolooni äkiline katkestamine võib põhjustada võõrutusnähte (vt lõigud 5.1 ja 5.3). Ganaksolooni annust on seepärast soovitatav kohandada järk-järgult vastavalt annustamissoovitustele, v.a kui ravi tuleb katkestada kohe (vt lõik 4.2).

Taedaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ööpäevases annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 0,92 mg naatriumbensoaati ja 0,00068 mg bensoehapet ühes ml-s. Bensoaat ja bensoehape võivad suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

Ravim sisaldab 0,00023 mg bensüülalkoholi ühes ml-s. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“). Ärge kasutage vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) ilma arsti soovituseta. Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta. Kumuleerumise tõttu on risk väikelastel suurem. Pidage nõu oma arsti või apteekriiga, kui olete rase, imetate või teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Ravim sisaldab 1,02 mg metüülparahüdroksübensoaati ja 0,2 mg propüülparahüdroksübensoaati ühes ml-s. Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 indutseerijad

Manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga vähendab ganaksolooni ekspositsiooni.

Rifampitsiini samaaegsel kasutamisel vähenes ganaksolooni AUC_{0-inf} ligikaudu 57%..68% võrra. Ensüümi CYP3A4 indutseerivad epilepsiaravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja primidoon) ja liht-naistepuna võivad samuti vähendada ganaksolooni ekspositsiooni plasmas. Patsientidel, kes saavad ganaksolooni püsian্নust, või patsientidel, kes alustavad või suurendavad samaaegsete ensüümi indutseerivate epilepsiaravimite või naistepuna annust, võib olla vaja annust suurendada. Annus ei tohi siiski ületada maksimaalset ööpäevast annust (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

Ganaksolooni manustamine koos itrakonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) suurendas tervetel isikutel ganaksolooni AUC-väärtust 17% võrra (C_{max} ei muutunud). Ganaksolooni ekspositsiooni muutused, kui seda manustatakse koos tugevate, mõõdukate või nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega, ei ole eeldatavasti kliiniliselt olulised.

UGT inhibiitorid

Ganaksoloon on UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B15 substraat. Ganaksolooni ja UGT inhibiitorite (nt valproaadi) kombinatsiooni vormikohaseid ravimikoostoitmete uuringuid ei ole tehtud. Kombinatsioonis manustatuna võib olla vaja vähendada ganaksolooni ja/või UGT inhibiitori annust.

Suukaudsed kontratseptiivid

Ganaksolooni võimalikku koostoimet suukaudsete kontratseptiividega ei ole uuritud.

Koostoime etanooliga

Samaaegne kasutamine kesknärvisüsteemi depressantidega (sh alkoholiga) võib suurendada sedatsiooni ja unisuse riski (vt lõik 4.4). Patsientidel tuleb keelata alkoholi tarbimine ravi ajal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed ganaksolooni kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomuuringud on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).

ZTALMYt ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ganaksoloon ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Keskmise joodava piimakoguse põhjal on ganaksolooni arvutuslik maksimaalne suhteline annus lastel ligikaudu 1% ema annusest. Ganaksolooni toime rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele ei ole teada, seega ei saa välistada riski imetatavale lapsele.

Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi ZTALMYga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Andmed ganaksolooni toime kohta fertiilsusele puuduvad. Loomuuringud on fertiilsuse hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZTALMY mõjutab mõõdukalt kuni oluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest võib põhjustada unisust, sedatsiooni ja sedatsiooniga seotud kõrvaltoimeid, näiteks väsimust ja ataksiat, ning muid kesknärvisüsteemi kõrvalnähte, näiteks peapööritust (vt lõik 4.4). Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed CDKL5 vaeguse sündroomiga patsientidel olid unisus (29,4%) ja palavik (23,5%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmises tabelis on organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud ganaksolooni kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed CDKL5 vaeguse sündroomiga patsientidel, kelle keskmine kokkupuute kestus oli 411,5 päeva (N = 102).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Unisus	Sedatsioon Liigunisus Letargia Süljevoolus
Seedetrakti häired		Süljeliignõristus
Üldised häired ja manustamiskoha	Palavik	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Unisus ja sedatsioon

ZTALMY võib põhjustada unisust ja sedatsiooni. CDKL5 vaeguse sündroomi platseebokontrolliga uuringus oli unisuse ja sedatsiooni esinemissagedus ZTALMYga ravitud patsientidel vastavalt 31,4% ja 3,9% ning platseeborühmas vastavalt 15,7% ja 3,9%. Need kõrvaltoimed tekivad ravi alguses ja on seotud annusega; ravi jätkudes võivad sümptomid väheneda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute kogemused üleannustamisega on piiratud. On teatatud, et kesknärvisüsteemi kõrvalnähud (nt unisus, sedatsioon) sõltuvad annusest. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida ja anda talle sobivat sümptomaatilist ravi, sealhulgas jälgida elutähtsaid näitajaid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX27.

Toimemehhanism

Ganaksoloon on endogeense neurosteroidi allopregnanolooni metüülanaloog. Ganaksoloon on neuroaktiivne steroid, mis positiivselt ja allosteeriliselt moduleerib kesknärvisüsteemis gamma-aminovõihappe A-tüüpi (GABA_A) retseptoreid, koostoimes äratundmissaidiga, mis erineb muudest allosteerilistest GABA_A-retseptori modulaatoritest.

Täpne mehhanism, kuidas ganaksoloon avaldab ravitoimet CDKL5 vaeguse sündroomiga seotud epilepsiahoogude ravis, ei ole teada, kuid arvatakse, et selle antikonvulsiivsed toimed tulenevad nimetatud GABA_A-retseptori funktsiooni moduleerimisest, mis tagab GABA vahendatud inhibeeriva neurotransmissiooni püsiva või toonilise moduleerimise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus CDKL5 vaeguse sündroomiga seotud epilepsiahoogude ravis vähemalt 2-aastastel patsientidel tõestati topelpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga üksikuuringus 2...19-aastastel patsientidel (uuring 1042-CDD-3001).

Uuringus 1042-CDD-3001 osalenud patsientidel oli molekulaarselt kinnitatud CDKL5 patogeenne või tõenäoliselt patogeenne variant, nende epilepsiahood ei olnud piisavalt ohjatud vähemalt 2 eelneva samaaegse epilepsiaravimiga ja neil esines enne skriiningut 2 kuu jooksul vähemalt 16 primaarset tüüpi epilepsiahoogu 28 päeva kohta iga 1 kuu jooksul.

Kokku kaasati uuringusse 101 patsienti (51 platseeborühma ja 50 uuringuravimi rühma). Patsiendid olid enamasti naised (79,2%; kooskõlas CDKL5 vaeguse sündroomiga patsientide demograafiliste näitajatega) ja 2...19-aastased (keskmise [standardhälve]): 7,26 [4,55]), kusjuures enamik olid lapsed (2...11 a [82,2%], noorukid [16,8%]); samaaegseid epilepsiaravimeid manustati patsientidest 96%-le. Uuringus osalejatel kasutatud samaaegsete epilepsiaravimite keskmine arv (standardhälve) oli platseeborühmas 2,2 (1,14) ja ganaksolooni rühmas 2,6 (1,40). Kõige sagedamad (≥ 10 patsienti) samaaegsed epilepsiaravimid olid valproaat, levetiracetam, klobasaam ja vigabatriin.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli suurte (generaliseerunud) motoorsete epilepsiahoogude 28-päevase esinemissageduse protsentuaalne muutus algtasemest 17-nädalase topeltipimeda ravifaasi jooksul. Suured motoorsed epilepsiahood on näiteks kahepoolised toonilised, kahepoolised kloonilised, atoonilised, generaliseerunud toonilis-kloonilised ja fokaalsed kuni kahepoolised toonilis-kloonilised epilepsiahood. Uuringu alguses oli suurte motoorsete epilepsiahoogude keskmine arv (standardhälve) 28 päeva jooksul platseeborühmas 104,8 (173,53) ja ganaksolooni rühmas 117,2 (138,62).

13-nädalase säilitusfaasi lõpus oli ganaksolooniga ravitud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega statistiliselt oluline erinevus suurte motoorsete epilepsiahoogude esinemissageduse mediaanses protsentuaalses muutuses võrreldes algtasemega (vt tabel 1).

Tabel 1. Uuring 1042-CDD-3001. Suurte motoorsete epilepsiahoogude 28-päevase esinemissageduse muutus 13-nädalase säilitusfaasi jooksul

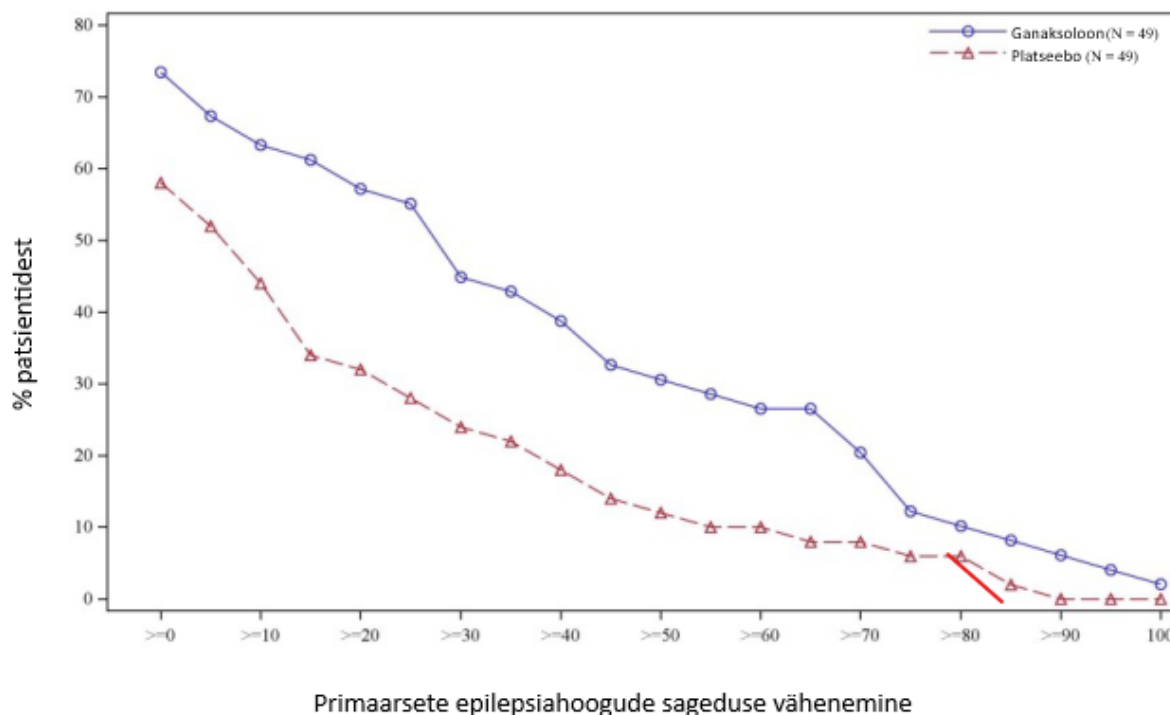
	Platseebo	Ganaksoloon
28-päevane epilepsiahoogude esinemissagedus, primaarset tüüpi epilepsiahood, N	51	49
13-nädalane säilitusfaas, mediaanne protsentuaalne muutus (standardhälve)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
Wilcoxon testi p-väärtus		0,0097
Ravivastuse määr, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Vahe (95% CI)		18,6 (2,0; 34,9)
p-väärtus ^a		0,0283

CI = 95% usaldusvahemik.

^a Ravivastus on määratletud kui epilepsiahoogude vähemalt 50% vähenemine 28-päevase primaarsete epilepsiahoogude sageduse algtasemest. P-väärtus põhineb Fisheri täpsel testil.

Kumulatiivne ravivastuse kõver näitab, et ganaksoloon vähendas epilepsiahoogude sagedust kõigi ravivastuse määrade korral rohkem kui platseebo (vt joonis 1).

Joonis 1. Uuring 1042-CDD-3001. Kumulatiivsed vastuskõverad 28-päevase primaarset tüüpi epilepsiahoogude sageduse korral – 13-nädalane säilitusfaas, ravikavatsuslik populatsioon



Avatud uuringu andmed

Patsiendid, kes osalesid uuringu 1042-CDD-3001 topeltpimedas faasis, võisid jätkata uuringut ja osaleda avatud jätku-uuringus. Avatud jätku-uuringu faasi peamine eesmärk oli ganaksolooni pikaajaline ohutus ja talutavus. Avatud jätku-uuringu faasi sisenemiseks tehti patsientidele pimendatud ristitiirimine maksimaalse ööpäevase annuseni 63 mg/kg ööpäevas <28 kg kehamassiga patsientidel või 1800 mg ööpäevas kehamassiga vähemalt 28 kg patsientidel. Andmed on esitatud 88 patsiendi kohta, kes osalesid avatud jätku-uuringus ja said ganaksolooni kuni 3,5 aastat. Kokku katkestas avatud jätku-uuringu ajal uuringus osalemise 47,7% patsientidest, peamiselt uuringu katkestamise tõttu osaleja/vanema poolt (17,0%), efektiivsuse puudumise (15,9%) ja kõrvalnähtude tõttu (11,4%).

Täiskasvanud

Uuringus 1042-CDD-3001 CDKL5 vaeguse sündroomiga osalenud olid valdavalt lapsed. Kaks patsienti olid uuringuga ühinemisel 19-aastased (üks randomiseeriti platseeborühma ja teine ganaksolooni rühma). 7 patsienti said avatud jätku-uuringu ajal 18-aastaseks. Nende patsientide (n = 9) korral oli avatud faasis suurte motoorsete epilepsiahoogude esinemissageduse mediaanne protsentuaalne muutus algtasemest viimase 3 kuu jooksul -32,1% (vahemik -86,2%...72,7%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ZTALMYga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta CDKL5 vaeguse häire korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ganaksoloon imendub kiiresti ja maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon (T_{max}) tasakaaluolekus (C_{ss}) on 2,0...3,0 tundi. C_{ss} saavutatakse 2...3 päeva jooksul. Ganaksoloon metaboliseerub esmasel maksapassaažil, ganaksolooni suspensiooni absoluutne biosaadavus on ligikaudu 13%.

Lastel vanusega 2...<6 a (kehamassi mediaan 14,8 kg), 6...<12 a (kehamassi mediaan 22,6 kg) ja 12...<18 a (kehamassi mediaan 36,1 kg) oli C_{max} vastavalt 247, 269 ja 293 ng/ml ning AUC_{0-24} 3903, 3998 ja 4106 ng·h/ml, kui neile manustati annust 21 mg/kg ja maksimaalne annus oli 600 mg kolm korda ööpäevas. Täiskasvanud patsientidel olid C_{max} ja AUC_{0-24} vastavalt 292 ng/ml ja 4100 ng·h/ml.

Ganaksolooni manustamisel koos rasvase toiduga suurenes C_{max} 2 korda ja AUC 3 korda võrreldes paastuseisundiga. Eri tüüpi toidu toime ei ole teada.

Jaotumine

Ganaksoloon jaotub ulatuslikult kogu organismis ja selle jaotusruumala on ligikaudu 580 l. Seerumis on ligikaudu 99% ganaksoloonist seondunud valguga.

Biotransformatsioon

Ganaksoloon metaboliseerub inimorganismis ulatuslikult ning 1. ja 2. faasi metaboliite on tuvastatud üle 50. Ganaksolooni metaboliitide mustrit tasakaalukontsentratsiooni korral ei ole veel iseloomustatud. Tasakaalukontsentratsioonile vastav metaboliidimuster võib erineda üksikannuse omast, sest ganaksolooni $t_{1/2}$ on pikk. Ganaksolooni metaboliseerivad CYP3A4 ja CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ja UGTB15.

Tuvastati peamine metaboliit (M2) ja tõendati, et see ei toimi GABA_A-retseptorile.

Eritumine

Ganaksolooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) tasakaalukontsentratsioonil oli 7,8...10,1 tundi. Pärast ühekordset suukaudset 300 mg [¹⁴C]-ganaksolooni annust tervetele meessoost uuringuosalistele sedastati 55% koguradioaktiivsusest roojas (2% muutumatu ganaksoloonina) ja 18% kogu radioaktiivsuse doosist uriinis. Ganaksolooni metaboliitidel võib olla pikem $t_{1/2}$ kui ganaksoloonil, kuni 230 tundi.

Ganaksoloon eritub rinnapiima ja kontsentratsioonid olid ligikaudu 4 korda suuremad kui plasmas (vt lõik 4.6).

Annuse proportsionaalsus ja akumuleerumine

Ganaksolooni farmakokineetika on üldiselt lineaarne vahemikus 200 mg...600 mg (või nende ekvivalent lastel). Kolm korda ööpäevas manustamisel on C_{max} ja AUC_{tau} kuhjumise suhe vastavalt 1,5 korda ja 1,7 korda.

Patsientide erirühmad

Vanuse, soo, rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid tõendasid, et vanus, sugu või rass ei tekita ganaksolooni ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi. Kliirens, ruumala ja maksimaalne imendunud annus on kõik allomeetrilises suhtes kehamassiga. Alla 28 kg kehamassiga lastel ei täheldatud kehamassipõhisel annustamisel kliiniliselt olulisi toimeid. Populatsiooni farmakokineetilised simulatsioonid näitavad, et ganaksolooni ekspositsioon täiskasvanutel oli pöördkorrelatsioonis kehamassiga. Kliiniline olulisus ei

ole praegu teada, sest efektiivsus ja ohutus on tõendatud ainult CDKL5 vaeguse sündroomiga lapsedel, kelle kehamass on väike.

Lapsed

Uuringus 1042-CDD-3001 osalenud patsientidel täheldatud farmakokineetilised ekspositsioonid olid võrreldavad vanuserühmadel 2...<6 a (keskmine kehamass 14,8 kg, n = 45), 6...<12 a (keskmine kehamass 22,6 kg, n = 28) ja 12...<18 a (keskmine kehamass 36,1 kg, n = 16) ning üle 18-aastastel (keskmine kehamass 35,1 kg, n = 2). Alla 2-aastastel lastel farmakokineetilised andmed puuduvad.

Neerukahjustus

Ganaksolooni farmakokineetika ei muutunud oluliselt raske neerukahjustusega patsientidel. Pärast ühekordse 300 mg annuse suukaudset manustamist raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiini kliirens 15...30 ml/min) vähenes ganaksolooni AUC_{0-inf} 8% ja C_{max} 11% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide AUC-väärtusega (kreatiniinikliirens ≥90 ml/min, hinnates Cockcrofti-Gaulti järgi). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ei uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju ganaksolooni farmakokineetikale uuriti pärast ühekordset suukaudset annust 300 mg. Kerge (Childi-Pugh' klass A) ja mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei täheldatud pärast manustamist kliiniliselt olulist toimet ganaksolooni ekspositsioonile. Raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC_{0-inf} ligikaudu 5,8 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientide omaga (vt lõik 4.2).

Ravimite koostoimete uuringud

Ravimite koostoimete in vitro hindamine

Ganaksolooni *in vitro* uuringud tõendasid, et muid farmakokineetilisi koostoimeid ei eeldata. Ganaksoloon ei ole CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitor ega indutseerija. *In vitro* ei inhibeerinud ganaksoloon aineid UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ega UGT2B7. Ganaksoloon ei inhibeeri aineid BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ega BSEP. Ganaksoloon ei ole BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse tavapärastel uuringutel põhinevad mittekliinilised andmed ei näita erilist ohtu inimesele.

Korduvannuse toksilisus

Esmased toimed loomadel olid kesknärvisüsteemi kliinilised nähud (nt sedatsioon), mis piirasid annust ja olid tingitud ravimi ülemäärasest toimest.

12-kuulises korduvannuse toksikoloogilises uuringus koertel täheldati annusest sõltuvat südame löögisageduse kiirenemist annusega ≥3 mg/kg ööpäevas (sarnane kliinilise ekspositsiooniga) ja suuremate annuste korral esines siinustahhükardia juhtumeid. QTc-intervallid, vererõhu näitajad ja histopatoloogilised korrelaadid ei muutunud.

Kantserogeensus/genotoksilisus

Ganaksolooniga ei ole tehtud kantserogeensusu uuringuid. Ganaksolooni ei peeta genotoksiliseks.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringute väärtus on piiratud, sest ekspositsiooni tasemed olid kliiniliselt olulistest tasemetest palju väiksemad.

Rottide fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus esines innatsükli muutusi.

Embrüo ja loote arengu kombineeritud uuringus ning pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel täheldati tiinuse pikenemist ning järglaste kasvu- ja arenguetappide väikesi viivitusi.

Lakteerivate rottidega tehtud uuringud näitavad, et ganaksoloon ja selle metaboliidid erituvad piima, kusjuures kontsentratsioon piimas on üldiselt suurem kui plasmas.

Ei ole teada, kas ganaksoloon läbib platsenta.

Toksilisus noorloomadele

Histoloogilised muutused noortel rottidel sarnanesid AUC-väärtuse alusel täiskasvanud rottide omadega. Sedatsioon tekkis täiskasvanutel väiksema ekspositsiooniga kui noorloomadel. Noortel isas- ja emasloomadel aeglustus kehamassi kasv ja hilines suguline küpsemine, mis ei mõjutanud innatsükli ega fertiilsust või reproduktiivsust. Noorloomade ekspositsiooni tase oli sarnane kliinilise ekspositsiooni tasemega või sellest madalam.

Ganaksolooni manustamine põhjustas mitmes ajupiirkonnas annusest sõltuva neurodegeneratsiooni suurenemise, mis oli kooskõlas teiste GABA modulaatorite korral täheldatuga. 13-nädalases uuringus noorloomadel ei täheldatud selle toime funktsionaalseid neurokäitumuslikke tagajärgi. Noorloomade ekspositsiooni tase oli sarnane kliinilise ekspositsiooni tasemega või sellest madalam.

Kuritarvitamine

Ganaksolooni korral esineb sama seesmine/subjektiiivne interotseptiivne stiimul kui bensodiasepiinidel ja annusest sõltuv manustamine iseendale näriliste premeerimismudelil, mis viitab, et ganaksoloonil on bensodiasepiinidega sarnased käitumist stimuleerivad omadused.

Sõltuvus

Loomuuringud viitavad, et ganaksolooni kasutamise järsk katkestamine võib põhjustada võõrutusnähte.

Metaboliitide uuringud

In vitro andmete põhjal ei saa välistada metaboliidi M2 võimalikku hormonaalset toimet kliinilisel ekspositsioonil. 4-nädalases korduvannuste toksilisuse uuringus, milles manustati vahetult metaboliiti M2, täheldati isastel rottidel atsinaarset atroofiat ja vähenenud sekretsiooni eesnäärme ja seemnepõiekestes, mis korreleerus eesnäärme massi vähenemisega. See ilmnes tasemetel, mis olid veidi suuremad kliinilise ekspositsiooni tasemest, ja kliiniline olulisus ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos (E464)

Polüvinüülalkohol (E1203)

Naatriumlaurüülsulfaat (E487)

Metüülparahüdroksübensoaat (E218)

Propüülparahüdroksübensoaat (E216)

Naatriumbensoaat (E211)
Veevaba sidrunhape (E330)
Naatriumtsitraatdihüdraat (E311)
Sünteesiline kirsi lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool [E1520] ja bensüülalkohol [E1519])
Sukraloos (E955)
Simetikoonemulsioon (simetikoon, polüsorbaat 65, metüülselluloos, polüetüleenglükoolmonostearaat, glütseroolmonostearaat, ksantaankummi, bensoehape [E210], sorbiinhape ja puhastatud vesi)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Kasutada 30 päeva jooksul pärast pudeli esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel koos polüpropüleenist (PP) lastekindla (CR) korgiga, millel on induktiivkilest tihend ja mis on pakitud pappkarpi koos kalibreeritud korduvkasutatavate suukaudsete annustussüstaldega (HDPEst kolb ja polüpropüleenist silinder) ja pudeliadapteriga (väikese tihedusega polüetüleenist).

Igas karbis on kas

- üks 110 ml pudel ja kaks 3 ml suukaudset annustussüstalt, kaks 12 ml suukaudset annustussüstalt ning üks pudeliadapter või
 - viis 110 ml pudelit ja viis 12 ml suusüstalt ning viis pudeliadapterit.
- Iga 12 ml süstal on gradueeritud ühikutes 0,25 ml ja iga 3 ml süstal ühikutes 0,1 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal (sh kasutatud/kasutamata pudeliadapterid ja korduvkasutatavad suukaudsed annustussüstlad) tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Soome

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c lõike 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**
- **Müügiloajärgsed kohustused**

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZTALMY 50 mg/ml suukaudne suspensioon
ganaksoloon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg ganaksolooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka metüülparahüdroksübensoaati (E218), propüülparahüdroksübensoaati (E216), naatriumbensoaati (E211), sünteetilist kirsi lõhna- ja maitseainet (sh bensüülalkohol [E1519]), simetikoonemulsiooni (sh bensoehape [E210]). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon

1 pudeliga pakend:

1 × 110 ml pudel

2 × 12 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt

2 × 3 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt

1 pudeliadapter

5 pudeliga pakend:

5 × 110 ml pudelit

5 × 12 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt

5 pudeliadapterit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Loksutage hoolikalt enne kasutamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

Kui esmakordselt avamisest on möödunud 30 päeva, visake kasutamata osa ära.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ZTALMY

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZTALMY 50 mg/ml suukaudne suspensioon
ganaksoloon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 50 mg ganaksolooni.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: E218, E216, E211, E1519, E210. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon
110 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne
Loksutage hoolikalt enne kasutamist.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kui esmakordselt avamisest on möödunud 30 päeva, visake kasutamata osa ära.

Äraviskamise kuupäev: ____ . ____ . ____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ZTALMY 50 mg/ml suukaudne suspensioon ganaksoloon

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teil või patsiendil. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui hakkate või teie laps hakkab seda ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on samad kui teil või teie lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZTALMY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on teil või teie lapsel vaja teada enne ZTALMY võtmist
3. Kuidas ZTALMYt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZTALMYt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZTALMY ja milleks seda kasutatakse

ZTALMY sisaldab toimeainena ganaksolooni. See on neuroaktiivne steroid, mis seondub spetsiifiliste retseptoritega ja takistab peaaugus epilepsiahoogude teket.

ZTALMY on ravim, mida kasutatakse 2...17-aastastel patsientidel harvaesineva epilepsiahoogudega häire, CDKL5 vaeguse sündroomi raviks. Kui ZTALMY aitab teil epilepsiahooge ravida, võib selle kasutamist jätkata ka siis, kui saate või teie laps saab 18-aastaseks.

ZTALMYt kasutatakse koos muude epilepsiaravimitega.

See ravim vähendab teil või teie lapsel tekkida võivate epilepsiahoogude arvu ööpäevas.

2. Mida on teil või teie lapsel vaja teada enne ZTALMY võtmist

ZTALMYt ei tohi võtta, kui olete ganaksolooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ZTALMY võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **kui teil või teie lapsel tekib uimasus**
ZTALMY võib põhjustada uimasust või unisust või tunnet, et ollakse liiga rahulik ja lõõgastunud (sedatsioon). Enne ZTALMY võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil tekib nende toimete suhtes kahtlusi või kui võtate kesknärvisüsteemi depressante, näiteks muid epilepsiaravimeid, opioide, antidepressante või alkoholi, sest need võivad suurendada ZTALMY unisust ja sedatsiooni tekitavat toimet.

- **kui teil või teie lapsel on olnud enesekahjustus- või suitsiidimõtteid**
Kui märkate, et meeleolu või käitumise muutused on ebatavalised, või kui teil on enesekahjustus- või suitsiidimõtteid, **pöörduge kohe oma arsti poole.**
Kui hooldate CDKL5 vaeguse sündroomiga last, jälgige tema meeleolu või käitumist ebaharilike muutuste või ütluste suhtes, mis võivad viidata enesekahjustus- või suitsiidimõtetele. **Kui märkate mõnda neist, võtke kohe ühendust oma arstiga.**
- **kui teil või teie lapsel on esinenud alkoholi või uimastisõltuvust**
ZTALMYt võidakse kuritarvitada või kasutada valel eesmärgil. Kui teil on varem esinenud alkoholi või ravimite kuritarvitamist, pidage enne ZTALMY võtmist nõu oma arsti või apteekriga.
- **kui teil või teie lapsel on rasked maksaprobleemid**
Arst jälgib teid ravi ajal tähelepanelikult ja võib vähendada ZTALMY annust.

Lapsed ja noorukid

ZTALMYt ei tohi anda alla 2-aastastele lastele, sest puuduvad andmed kasutamise kohta sellest east noorematel lastel.

Muud ravimid ja ZTALMY

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate või teie laps kasutab või olete/on hiljuti kasutanud või kavatsete/kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid. ZTALMY võtmine koos teatud muude ravimitega võib põhjustada kõrvaltoimeid, mõjutada muude ravimite toimet või mõjutada ZTALMY toimet.

Ärge alustage ega lõpetage teiste ravimite võtmist enne oma arsti või apteekriga nõu pidamata.

Teatage oma arstile, kui võtate või teie laps võtab mis tahes järgmist ravimit, sest ZTALMY annust võib olla vaja kohandada:

- valproaati sisaldavad epilepsiaravimid, mille tõttu võib olla vaja vähendada teie ZTALMY annust;
- Järgmised ravimid võivad vähendada ZTALMY toimet, mille tõttu võib olla vaja suurendada teie ZTALMY annust:
- muud epilepsia- või krambiravimid, nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja primidoon;
 - antibiootikumid, nt rifampitsiin;
 - liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on kerge depressiooni taimne ravim.

Selle ravimi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite koostoimet ei ole uuritud. Pidage nõu oma arstiga, kui võtate suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid.

ZTALMY koos alkoholiga

Alkoholi ei tohi tarvitada, sest see võib suurendada ZTALMY unisust ja sedatsiooni tekitavat toimet.

Rasedus

Kui olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

ZTALMYt ei soovitata kasutada, kui olete rase või fertiilses eas naine, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ärge kasutage ZTALMYt imetamise ajal, v.a kui teie arst otsustab, et ZTALMY kasutamise kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ZTALMY võib tekitada uimasust/unisust. Kui see tekib, ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ja ärge käitge masinat, enne kui tunnete end ärksamalt.

ZTALMY sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ööpäevases annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

ZTALMY sisaldab naatriumbensoaati ja bensoehapet

Ravim sisaldab 0,92 mg naatriumbensoaati ja 0,00068 mg bensoehapet ühes ml-s. Bensoaat ja bensoehape võib suurendada vastündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski (naha ja silmavalgete kollasus).

ZTALMY sisaldab bensüülalkoholi

Ravim sisaldab 0,00023 mg bensüülalkoholi ühes ml-s. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone. Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“). Ärge kasutage vastündinutel (kuni 4 nädala vanustel) ilma arsti soovituseta. Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta. Kumuleerumise tõttu on risk väikelastel suurem. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase, imetate või teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkoholi võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

ZTALMY sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja propüülparahüdroksübensoaati

Ravim sisaldab 1,02 mg metüülparahüdroksübensoaati ja 0,2 mg propüülparahüdroksübensoaati ühes ml-s. Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

3. Kuidas ZTALMYt võtta

ZTALMYt manustatakse epilepsia ravis kogenud arsti järelevalve all. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

See on suukaudne suspensioon (vedelik, mis tuleb alla neelata). Teie arst või apteeker ütleb teile, kui palju (mitu milliliitrit) suukaudset suspensiooni võtta iga päev ja mitu korda ööpäevas.

Arst arvutab annuse teie kehamassi järgi. Võite alustada väikese annusega, mida teie arst suurendab aja jooksul järk-järgult.

Kui teil on raske maksakahjustus, alustab arst teie ravi väiksema annusega ja järgib teistsugust tiitrimisskeemi.

Patsient kehamassiga alla 28 kg või täpselt 28 kg

Teie või teie lapse annust suurendatakse järk-järgult 4 nädala jooksul, kuni saate soovitatava maksimaalse ööpäevase annuse 63 mg/kg, mida manustatakse kolme annusena iga 8 tunni järel.

Patsient kehamassiga üle 28 kg

Teie või teie lapse annust suurendatakse järk-järgult 4 nädala jooksul, kuni saate soovitatava maksimaalse ööpäevase annuse 1800 mg/kg, mida manustatakse kolme eraldi annusena iga 8 tunni järel.

Soovitatav on võtta ööpäeva jooksul 3 võrdset annust. ZTALMY võib siiski tekitada unisust ning arst võib otsustada, et teile tuleb päeval anda väiksem annus ja öhtul suurem, et vältida unisust päeval.


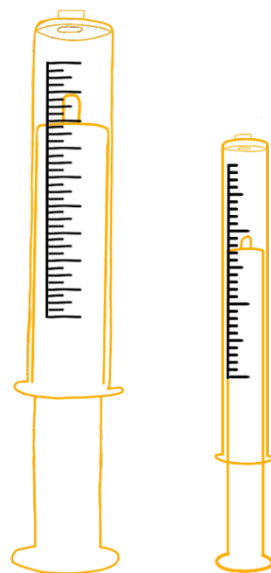

Kui te ei ole kindel oma annuses või kui arvate, et seda võib olla vaja muuta, pidage nõu oma arstiga.

Kuidas ZTALMYt võtta

- Võtke ravimit koos söögiga või kohe pärast sööki
- Kui võimalik, püüdke võtta ravimit koos sarnast tüüpi toiduga (nt toiduga, millel on sarnane rasvasisaldus), et toime oleks iga kord sama.
- Ärge segage ZTALMYt toidu ega joogiga
- Täpse annuse tagamiseks kasutage igas pakendis olevaid korduvkasutatavaid suukaudseid annustussüstlaid.

Kasutusjuhend

Igas ühe pudeliga pakendis on:




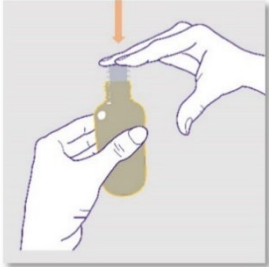
Üks lastekindla korgiga suletud pudel suukaudset suspensiooni	
Kaks 12 ml ja kaks 3 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt	
Üks pudeliadapter	

ZTALMYt turustatakse ka pakendites, milles on viis suukaudse suspensiooni pudelit, viis 12 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt ja viis pudeliadapterit. NB! Viie ZTALMY pudeliga pakend ei sisalda 3 ml korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt.

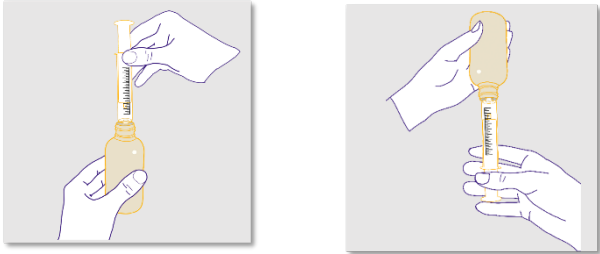
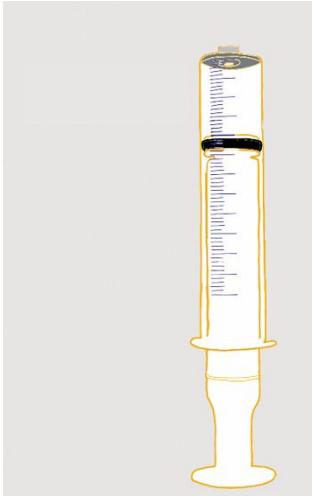
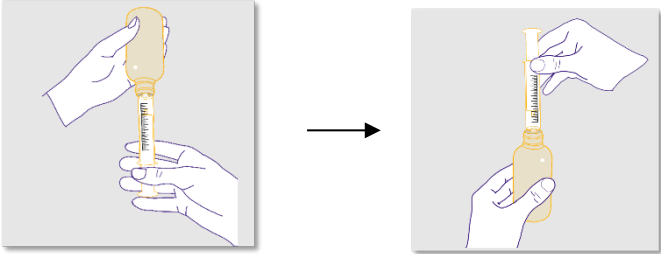
- Kui te ei ole kindel, kuidas ZTALMY ettenähtud annust ette valmistada või võtta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

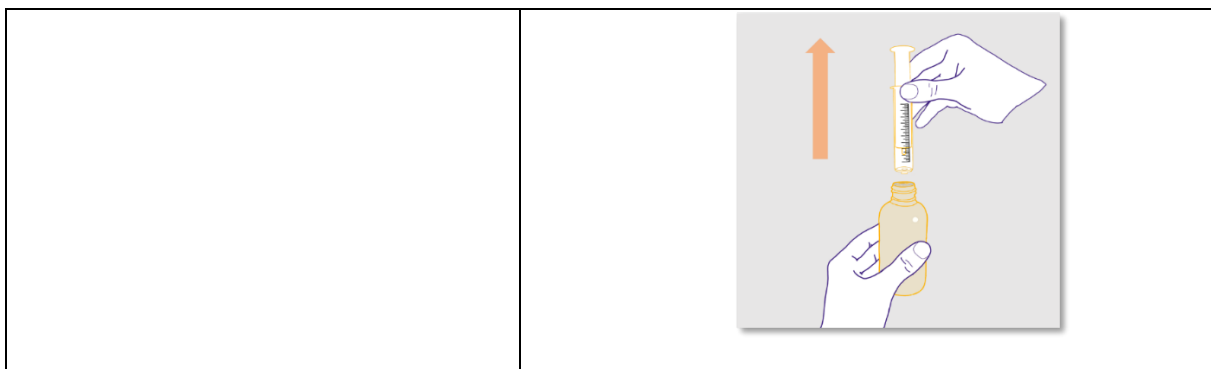
- Ühe pudeliga pakendis on korduvkasutatavad 12 ml ja 3 ml suukaudsed annustussüstlad. Kui teie annus on 3 ml või väiksem, võtke ravimit väiksema, 3 ml süstlaga. Kui teie annus on üle 3 ml, võtke annus suurema, 12 ml süstlaga.
- Kasutage alati õiget korduvkasutatavat suukaudset annustussüstalt, mis on ZTALMY pakendis, et mõõdaksite kindlasti õige koguse ZTALMYt. Ärge kasutage majapidamislusikat. Ärge segage ZTALMYt manustamiseks toidu ega joogiga.
- Iga 3 ml annustussüstalt tohib kasutada 16 päeva järjest. 16 päeva pärast visake kasutatud annustussüstal ära ja kasutage karbis olevat varusüstalt.
- Kasutage ZTALMYt 30 päeva jooksul pärast pudeli esmast avamist. Pudeli etiketil on ruumi, kuhu saate pärast avamist märkida pudeli äraviskamise kuupäeva, et mitte unustada.
- Pärast 30 päeva visake kasutamata ZTALMY ära ja kasutage uut pudelit.

Pudeli ettevalmistamine

<p>1. Hoidke pudelit käes ja loksutage seda tugevasti üles-alla 1 minut.</p> <p>Loksutage pudelit alati tugevasti 1 minut ja laske seejärel 1 minut seista, et loksutamise ajal tekkinud vaht kaoks enne ZTALMY iga annuse mõõtmist ja manustamist. See aitab mõõta ravimi õiget kogust.</p> <p>NB! See etapp toimub ravimi iga annuse korral.</p>	
<p>2. Eemaldage pudelilt lastekindel kork, surudes korgi alla ja keerates seda vasakule (vastupäeva).</p>	
<p>3. Torgake katki pudeli kaitsekile ja rebige ära.</p> <p>NB! See etapp toimub ainult pudeli esmakordsel kasutamisel.</p>	
<p>4. Hoidke pudelit tugevasti ühe käega ja samal ajal suruge pudeliadapter teise käega kindlalt pudelikaela sisse. Kontrollige, et see on täiesti sees. Kui adapter ei ole täiesti sees, võib see ära tulla ja põhjustada ummistumist.</p> <p>NB! Kui adapter on kohal, ärge eemaldage seda enam pudelist.</p>	

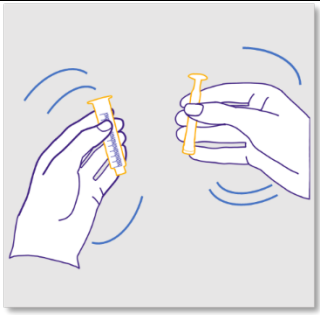
Annuse ettevalmistamine

<p>5. Asetage õige kordvkasutatava suukaudse annustussüstla ots täielikult pudeliadapterisse, hoidke suusüstalt kohal ja keerake pudel tagurpidi.</p> <p>On oluline, et mõõdate annuse õige kordvkasutatava suukaudse annustussüstlaga:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kui teie annus on 3 ml (150 mg) või vähem, peate kasutama väiksemat, 3 ml süstalt.• Kui teie annus on suurem kui 3 ml (150 mg), peate kasutama suuremat, 12 ml süstalt.	
<p>6. Tõmmake süstla kolb aeglaselt tagasi, nii et süstlasse tuleb vajalik kogus lahust (milliliitrite arv). Kolvi ots peab olema kohakuti vajaliku mahumärgistusega, nagu on näidatud kõrval oleval pildil.</p> <p>Kui süstlas on õhumull, suruge vedelik pudelisse tagasi, hoides pudelit tagurpidi, ja korrake 6. sammu seni, kuni mull on kadunud.</p>	
<p>7. Keerake pudel õigetpidi ja eemaldage suusüstal ettevaatlikult adapteri küljest.</p>	



ZTALMY kasutamine või manustamine

<p>8. Asetage suusüstla ots suhu põse vastu ja suruge ravimi vabastamiseks ettevaatlikult kolbi. Ärge vajutage kolvile jõuga ning ärge suunake ravimit suu tagaossa ega kurku.</p>	
<p>9. Keerake lastekindel kork tihedalt pudelile tagasi, keerates korki paremale (päripäeva). Pudeliadapterit ei pea eemaldama, kork mahub selle peale.</p>	
<p>10. Peske suusüstal kohe pärast kasutamist. Eemaldage kolb süstla seest ja loputage mõlemat osa toatemperatuuril oleva kraaniveega.</p> <p>Hoiatus! Ärge kasutage pleegitit ega muid tugevaid puhastuslahuseid. Ärge peske suusüstalt nõudepesumasinas.</p>	
<p>11. Raputage kummaltki süstlaosalt vesi ära ja laske neil eraldi õhu käes kuivada kuni järgmise kasutuskorrani. Kontrollige, et mõlemad osad on täiesti kuivad, enne kui asetate kolvi järgmiseks kasutuskorraks tagasi süstla sisse.</p>	

<p>Kui mõlemad osad ei ole enne järgmist annust täielikult kuivad, kasutage pakendis olevat sobivat varusüstalt.</p> <p>Kui kasutate iga pudeliga kaasas olevat 12 ml süstalt, ärge visake korduvkasutatavaid suusüstlaid ära, enne kui pudel on tühi. Kui kasutate 3 ml süstalt, visake see 16 päeva pärast ära.</p>	
<p>12. Korrake etappe 1...3 ja 6...12 iga järgmise annuse jaoks.</p>	

Kui te võtate ZTALMYt rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata ZTALMYt rohkem kui ette nähtud, teatage sellest kohe arstile või apteekrile või pöörduge oma lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda ja võtke ravim kaasa. Liiga suure ravimikoguse võtmine võib tekitada uimasust või unisust.

Kui te unustate ZTALMYt võtta

Kui te unustate annuse võtta, tohib vahelejäanud annuse võtta kuni 4 tundi enne järgmist ettenähtud annust. Kui järgmine annus tuleb võtta vähem kui 4 tunni jooksul, on soovitatav annus vahele jätta ja jätkata järgmise kavandatud annusega.

Kui te lõpetate ZTALMY võtmise

Ärge vähendage annust ega lõpetage ZTALMY võtmist kõigepealt oma arstiga nõu pidamata. Ravi järsk lõpetamine võib suurendada epilepsiahooge. Arst selgitab, kuidas ZTALMY võtmine järk-järgult lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravimiga võivad kaasneda järgmised kõrvaltoimed. **Rääkige arstile**, kui teil on mis tahes järgmine seisund:

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10st):

- uimasus või unisus;
- palavik.

Sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 100st)

- tunne, et ollakse liiga rahulik ja lõõgastunud;
- liigne väsimus päeval või magamine öösel tavalisest kauem;
- energiapuudus;
- süljevoolus;
- tavalisest suurem süljenõristus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZTALMYt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil märke EXP järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Kui esmakordsest avamisest on möödunud 30 päeva, visake kasutamata ravim ära.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZTALMY sisaldab

- Toimeaine on ganaksoloon. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 50 mg ganaksolooni.
- Teised koostisosad on hüpromelloos (E464), polüvinüülalkohol (E1203), naatriumlaurüülsulfaat (E487), metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216), naatriumbensoaat (E211), sünteetiline kirsi lõhna- ja maitseaine (sh propüleenglükool [E1520] ja bensüülalkohol [E1519]), sukraloos (E955), simetikoonemulsioon (simetikoon, polüsorbaat 65, metüülselluloos, polüetüleen, glükoolmonostearaat, glütseroolmonostearaat, ksantaankummi, bensoehape [E210], sorbiinhape ja puhastatud vesi), puhastatud vesi (vt ka lõik 2, „ZTALMY sisaldab naatriumi“, „ZTALMY sisaldab naatriumbensoati“, „ZTALMY sisaldab bensoehapet“, „ZTALMY sisaldab bensüülalkoholi“ ning „ZTALMY sisaldab metüülparahüdroksübensoati ja propüülparahüdroksübensoati“).

Kuidas ZTALMY välja näeb ja pakendi sisu

ZTALMY on valge või valkjas suukaudne suspensioon. Seda turustatakse plastpudelil, millel on lastekindel plastkork. Ühes pudelis on 110 ml suukaudset suspensiooni.

ZTALMYt turustatakse pakendites, milles on kas

- üks suukaudse suspensiooni pudel, kaks 12 ml ja kaks 3 ml annustussüstalt ning üks pudeliadapter või
- viis suukaudse suspensiooni pudelit, viis 12 ml annustussüstalt ja viis pudeliadapterit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Orion Pharma BVBA/SPRL

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

Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

Nederland

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

Česká republika

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

Deutschland

Österreich

Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

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

France

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Κύπρος

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

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

España

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

Ireland

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

Italia

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

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

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

Polska

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: + 358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

United Kingdom (Northern Ireland):

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

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Slovenská republika

Orion Pharma s.r.o.

Tel: +420 234 703 305

България

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.

Tel.: + 48 22 8333177

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.