

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZTALMY 50 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 50 mg ganaksolonia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää

- 0,92 mg natriumbentsoaattia
- 0,00068 mg bentsoehappoa
- 0,00023 mg bentsyylialkoholia
- 1,02 mg metyyli parahydroksibentsoaattia
- 0,2 mg propyyli parahydroksibentsoaattia

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.

Valkoinen tai lähes valkoinen suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ZTALMY on tarkoitettu sellaisten epileptisten kohtausten lisähoidoksi, jotka liittyvät 2–17-vuotiaiden potilaiden CDKL5-puutoshäiriöön (CDD:hen). ZTALMY-hoitoa voidaan jatkaa 18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Epilepsian hoitoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa hoito ja valvoa sitä.

Annostus

Lapset ja nuoret

ZTALMY-valmistetta on titrattava vähitellen, jotta kullekin potilaalle saadaan yksilöllinen kliininen vaste ja varmistetaan lääkevalmisteen sieto. Jos potilas ei siedä taulukoissa jäljempänä esitettyjä vähitellen kasvavia annoksia, voidaan jatkaa pienimmällä annoksella ennen seuraavaan annokseen siirtymistä. Jos potilas ei edelleenkään siedä seuraavaa annosta, hän voi palata käyttämään edellistä, pienempää, annosta.

On suositeltavaa, että vuorokausiannos kokonaisuudessaan annetaan kolmena yhtä suurena annoksena päivän aikana. Jos potilas ei siedä tätä, annosta voidaan mukauttaa oireiden (esim. uneliaisuus) mukaan, kunhan potilas saa päivittäisen kokonaisannoksensa.

Potilaat, joiden paino on ≤ 28 kg

Suositteltu päivittäinen enimmäisannos on 63 mg/kg/vuorokausi kolmena erillisenä annoksena (8 tunnin välein). Vähimmäisannoksen on yleensä oltava 33 mg/kg/vrk.

Titraussuositus enintään 28 kg painaville potilaille on esitetty alla:

Viikko	Annos (kolmesti vuorokaudessa)	Kerta-annos, ml/kg	Päivittäinen kokonaisannos
Viikko 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Viikko 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Viikko 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Viikko 4 ja siitä eteenpäin	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Yli 28 kg painavat potilaat

Suositteltu enimmäisannos on 1 800 mg/vrk kolmena erillisenä annoksena (8 tunnin välein). Vähimmäisannoksen on yleensä oltava 900 mg/vrk.

Titraussuositus yli 28 kg painaville potilaille on esitetty alla:

Viikko	Annos (kolmesti vuorokaudessa)	Ml/kerta-annos	Päivittäinen kokonaisannos
Viikko 1	150 mg	3	450 mg
Viikko 2	300 mg	6	900 mg
Viikko 3	450 mg	9	1 350 mg
Viikko 4 ja siitä	600 mg	12	1 800 mg

Aikuiset

ZTALMY-hoidon aloittamisen tehoa ja turvallisuutta yli 17-vuotiailla potilailla ei ole vielä varmistettu. Nuorilla, joilla hoidosta on osoitettu olevan selvää hyötyä, hoitoa voidaan jatkaa aikuisikään asti. Hoidon aloittamista aikuisilla ei kuitenkaan suositella, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole vielä osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Hoidon lopettaminen

Jos ZTALMY-hoito on lopetettava, annosta pienennetään vähitellen. Enintään 28 kg painavien potilaiden päivittäistä kokonaisannosta on pienennettävä 15 mg/kg neljän päivän välein. Yli 28 kg painavien potilaiden päivittäistä kokonaisannosta on pienennettävä 450 mg neljän päivän välein. Häättilanteessa ZTALMYn käyttö voidaan lopettaa välittömästi ilman annoksen vähittäistä pienentämistä. Suosituksena kuitenkin on luopua käytöstä vähitellen, jotta kohtausten tihtymisen ja epileptisen sarjakohtauksen riski olisi mahdollisimman alhainen.

Väliin jääneet annokset

Väliin jääneet annokset voidaan ottaa vähintään neljä tuntia ennen seuraavaa suunniteltua annosta. Jos seuraavaan annokseen on alle neljä tuntia, on suositeltavaa jättää annos väliin ja ottaa seuraavaksi suunniteltu annos.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tietoja ZTALMYn käytöstä 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla CDD-potilailla ei ole. Iäkkäiden potilaiden annostusta on pohdittava huolellisesti sairauden kliinisen tilan ja samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden perusteella. Kun hoito aloitetaan iäkkäillä potilailla, heitä suositellaan pitämään tiiviissä kliinisessä seurannassa.

Munuaisten vajaatoiminta

ZTALMY-valmistetta voidaan antaa annostusta muuttamatta potilaille, joilla on lievä, keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Lääkkeestä ei ole kokemusta potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus. ZTALMYn dialysoituvuutta ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä (Child-Pughin luokitus A) tai keskivaikkea (Child-Pughin luokitus B) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C), ensimmäisen tavoiteannoksen on oltava kolmasosa suositellusta tavoiteannoksesta. Annoksen titraus on tehtävä alla olevassa taulukossa (taulukossa) esitetyllä tavalla.

Annos on seuraava potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jotka painavat enintään 28 kg:

Viikko	Annos (kolmesti vuorokaudessa)	Kerta-annos, ml/kg	Päivittäinen kokonaisannos
Viikko 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Viikko 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Viikko 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Viikko 4 ja siitä eteenpäin	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Annos vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla yli 28 kg painavilla potilailla on seuraava:

Viikko	Annos (kolmesti vuorokaudessa)	ml/kerta-annos	Päivittäinen kokonaisannos
Viikko 1	50 mg	1	150 mg
Viikko 2	100 mg	2	300 mg
Viikko 3	150 mg	3	450 mg
Viikko 4 ja siitä eteenpäin	200 mg	4	600 mg

Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, voidaan harkita suurempia tai pienempiä annoksia yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella.

Pediatriset potilaat

ZTALMYn käyttö alle kuuden kuukauden ikäisillä imeväisillä ei ole asianmukaista. ZTALMYn turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain suun kautta. Enteraalisen syöttöletkun kautta tapahtuvan annostelun toteutettavuudesta ei ole saatavilla tietoja.

ZTALMY on otettava aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen, ja jokainen annos on annettava samantyyppisen ruoan kanssa, mikäli mahdollista (ks. kohta 5.2). Ei saa sekoittaa ruokaan tai juomiin ennen antoa.

ZTALMY-valmistetta saa antaa vain kuhunkin pakkaukseen sisältyvällä uudelleenkäytettävällä oraaliiruiskulla, joka mahdollistaa paremman annostarkkuuden.

Kukin 12 ml:n uudelleenkäytettävän oraaliiruiskun mitta-asteikko suurenee 0,25 ml:n välein (0,25 ml:n väli vastaa 12,5 mg:aa ganaksolonia) ja kukin 3 ml:n uudelleenkäytettävän oraaliiruiskun mitta-asteikko suurenee 0,1 ml:n välein (0,1 ml:n väli vastaa 5 mg:aa ganaksolonia). Laskennallinen annos pyöristetään lähimpään annosmerkkiin. Jos laskennallinen annos on enintään 3 ml (150 mg), käytetään pienempää 3 ml:n oraaliiruiskua. Jos laskennallinen annos on yli 3 ml (150 mg), käytetään suurempaa 12 ml:n oraaliiruiskua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Uneliaisuus ja sedaatio

ZTALMY aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Muut keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien samanaikaisesti käytettävät epilepsialääkkeet, opioidit, masennuslääkkeet ja alkoholi, voivat voimistaa uneliaisuutta ja sedaatiota.

Itsemurhakäyttäytyminen ja itsemurha-ajatukset

Epilepsialääkkeitä käyttävillä potilailla on ilmoitettu itsemurhakäyttäytymistä ja itsemurha-ajatuksia useissa käyttöaiheissa. Satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten meta-analyysi epilepsialääkkeistä on osoittanut hienoista kasvua itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurha-ajatusten riskissä. Tämän riskin mekanismia ei tunneta. Saatavilla olevat tiedot eivät sulje pois mahdollisuutta ganaksoloniin liittyvästä suurentuneesta riskistä.

Potilasta hoitavia henkilöitä on neuvottava tarkkailemaan merkkejä itsemurhakäyttäytymisestä ja itsemurha-ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä hoidon aikana ja silloin, kun hoito-ohjelmaan on tarpeen tehdä muutoksia. Hoitajia on kehoitettava kääntymään lääkärin puoleen, jos ilmenee mitään tahansa merkkejä itsemurhakäyttäytymisestä ja itsemurha-ajatuksista tai itsetuhoisuudesta.

Alkoholin käyttö

Eläinmalleissa ganaksolonin on osoitettu voimistavan alkoholin vaikutusta. Potilaat eivät saa käyttää alkoholia hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n indusoiijat

Samanaikaista käyttöä voimakkaiden sytokromi P450 (CYP) 3A4 -indusoiijien (kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, primidonin, rifampisiinin ja mäkikuisman) kanssa on vältettävä, koska ne voivat pienentää ganaksoloniaaltistusta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Ganaksoloniaaltistuksen havaittiin kasvavan potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 5.2). Näillä potilailla suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Väärinkäyttö

ZTALMYyn liittyy väärinkäytön mahdollisuus (ks. kohta 5.3).

Riippuvuus

Ganaksoloniin liittyvää fyysistä riippuvuutta ei ollut mahdollista arvioida kliinisissä tutkimuksissa. Eläinkokeet viittaavat siihen, että ganaksolonin käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Siksi on suositeltavaa, että ganaksoloniannosta pienennetään suositusten mukaisesti, elleivät oireet edellytä välitöntä lopettamista (ks. kohta 4.2).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) vuorokausiannosta kohti eli se on käytännössä natriumiton.

Yksi millilitra lääkevalmistetta sisältää 0,92 mg natriumbentsoaattia ja 0,00068 mg bentsoehappoa. Bentsoaattisuola ja bentsoehappo voivat lisätä vastasyntyneiden (enintään 4 viikon ikäisten) keltaisuutta (iholla ja silmissä).

Yksi millilitra lääkevalmistetta sisältää 0,00023 mg bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholiin on liitetty pienillä lapsilla vakavien haittavaikutusten riski, kuten hengitysongelmat (ns. gasping-oireyhtymä). Älä anna vastasyntyneelle vauvalle (enintään 4 viikon ikäisille) ilman lääkärin suositusta. Älä käytä yli viikon ajan pienillä (alle 3-vuotiailla) lapsilla, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta suosittele sitä. Lisääntynyt riski johtuu bentsyylialkoholin kertymisestä pienillä lapsilla. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus. Bentsyylialkoholi voi kertyä suurina määrinä elimistöön, mikä voi aiheuttaa haittavaikutuksia (metabolista asidoosia).

Yksi millilitra lääkevalmistetta sisältää 1,02 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia ja 0,2 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia. Metyyliiparahydroksibentsoaatti ja propyyliiparahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n indusoiijat

Samanaikainen käyttö vahvan CYP3A4:n indusoijan kanssa pienentää ganaksolonialtistusta.

Rifampisiinin samanaikainen käyttö pienensi ganaksolonin AUC_{0-inf} -arvoa noin 57–68 prosenttia. Entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja primidoni) ja mäkikuisma voivat johtaa siihen, että ganaksolonin plasma-altistus on vastaavasti pienempi. Potilailla, joilla on vakiintunut ganaksoloniannos, tai potilailla, jotka aloittavat tai lisäävät samanaikaisesti entsyymiä indusoivien epilepsialääkkeiden tai mäkikuisman annostusta, voi olla tarpeen lisätä annosta. Annos ei kuitenkaan saa ylittää päivittäistä enimmäisannosta (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n estäjät

Kun ganaksolonia annettiin samanaikaisesti itrakonatsolin kanssa (vahva CYP3A4:n estäjä), ganaksolonin AUC -arvo suureni 17 prosentilla terveillä henkilöillä (C_{max} -arvo ei muuttunut). Ganaksolonialtistuksen muutosten ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä, kun ganaksolonia annetaan yhdessä voimakkaiden, kohtalaisten tai heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa.

UGT:n estäjät

Ganaksoloni on UGT1A3:n, UGT1A6:n, UGT1A9:n ja UGT2B15:n substraatti. Ganaksolonin ja UGT:n estäjien, kuten valproaatin, välisestä yhteisvaikutuksesta ei ole tehty virallisia tutkimuksia. Ganaksolonin ja/tai UGT:n estäjien annostusta voi olla tarpeen pienentää, kun niitä annetaan yhdessä.

Ehkäisytabletit

Ganaksolonin mahdollista yhteisvaikutusta ehkäisytablettien kanssa ei ole tutkittu.

Yhteisvaikutus etanolin kanssa

Keskushermostoa lamaavien aineiden (myös alkoholin) samanaikainen käyttö voi lisätä sedaation ja uneliaisuuden riskiä (ks. kohta 4.4). Potilaita on kiellettävä käyttämästä alkoholia hoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ganaksolonin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoja. Lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty riittäviä eläinkokeita (ks. kohta 5.3).

ZTALMYn käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ganaksoloni ja sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Keskimääräisen maitoannoksen perusteella laskettu imeväisen ganaksolonin suhteellinen enimmäisannos on noin 1 prosentti äidin annoksesta. Ganaksolonin vaikutusta rintaruokinnassa oleviin vastasyntyneisiin/imeväisiin ei tunneta. Imetettävään lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ZTALMYn käyttö ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ganaksolonin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeet ovat riittämättömät hedelmällisyyden osalta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ZTALMYlla on kohtalainen tai suuri vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, sedaatiota ja sedaatioon liittyviä haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja ataksiaa, sekä muita keskushermostoon liittyviä haittatapahtumia, kuten huimausta (ks. kohta 4.4). Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia CDD-potilaiden kliinisissä tutkimuksissa ovat uneliaisuus (29,4 %) ja kuume (23,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Ganaksolonista ilmoitetut haittavaikutukset CDKL5-puutoshäiriöstä kärsivien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa, joissa keskimääräinen altistus kesti 411,5 päivää (N = 102), on lueteltu seuraavassa taulukossa elinluokan ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto	Uneliaisuus	Sedaatio Hypersomnia Letargia Kuolaaminen
Ruoansulatuselimistö		Syljen liikaeritys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Uneliaisuus ja sedaatio

ZTALMY voi aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota. Lumekontrolloidussa CDKL5-puutoshäiriöstä kärsivien potilaiden tutkimuksessa ZTALMY-hoitoa saaneista potilaista uneliaisuutta esiintyi 31,4 prosentilla ja sedaatiota 3,9 prosentilla potilaista, kun lumelääkettä saaneiden potilaiden vastaavat osuudet olivat 15,7 prosenttia ja 3,9 prosenttia. Näitä haittavaikutuksia ilmeni hoidon varhaisessa vaiheessa, ja ne liittyivät annokseen. Oireet voivat vähentyä hoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusta koskevista kliinisistä tutkimuksista on vain vähän kokemusta yliannostuksen osalta. Keskushermoston haittatapahtumien (esim. uneliaisuus, sedaatio) on ilmoitettu olevan annosriippuvaisia.

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava, ja hänelle on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa, mukaan lukien elintoimintoja koskevien oireiden seuranta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX27.

Vaikutusmekanismi

Ganaksoloni on endogeenisen neurosteroidallopregnanolonin metyylianalogi. Ganaksoloni on neuroaktiivinen steroidi, joka muuttaa positiivisesti ja allogeenisesti keskushermoston gamma-aminovoihappo-typin A (GABA_A) reseptoreita vuorovaikutuksessa tunnustuskohdan kanssa, joka on erillään muista allosteerisista GABA_A-reseptorimodulaattoreista.

Ganaksolonin tarkkaa vaikutusmekanismia CDKL5-puutoshäiriöön liittyvien kohtausten hoidossa ei tunneta, mutta sen kouristuksia estävien vaikutusten ajatellaan olevan tulosta GABA_A-reseptorifunktion modulaatiosta, joka huolehtii GABA-välitteisen estävän neurotransmission jatkuvasta tai toonisesta moduloinnista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho vähintään 2-vuotiaiden CDKL5-puutoshäiriöpotilaiden kohtausten hoidossa vahvistettiin yhdessä satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 2–19-vuotiaita potilaita (tutkimus 1042-CDD-3001).

Tutkimukseen 1042-CDD-3001 osallistuneilla potilailla oli molekulaarinen vahvistus patogeenisestä tai todennäköisestä patogeenisestä CDKL5-variantista, eikä heidän kohtauksiaan ollut saatu riittävästi hallintaan vähintään kahdella aiemmalla samanaikaisella AED-lääkevalmisteella. Potilailla oli vähintään 16 primaarisen kohtautyypin kohtausta 28 päivää kohden kullakin yhden kuukauden jaksolla seulontaa edeltäneiden kahden kuukauden aikana.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 101 potilasta (joista 51 sai lumelääkettä ja 50 tutkittavaa lääkettä). Potilaat olivat enimmäkseen naisia (79,2 %, mikä vastaa CDKL5-puutoshäiriöpotilaiden väestötietoja) ja iältään 2–19-vuotiaita (keskiarvo [keskihajonta (SD)]: 7,26 [4,55]), enimmäkseen lapsia (2–11-vuotiaat lapset [82,2 %], nuoria [16,8 %]). Potilaista 96 prosentille annettiin samaan aikaan epilepsialääkkeitä. Potilaiden samaan aikaan käyttämien epilepsialääkkeiden keskimääräinen lukumäärä oli 2,2 (keskihajonta 1,14) lumelääkeryhmässä ja 2,6 (1,40) ganaksoloniryhmässä. Yleisimmät (≥ 10 potilasta) samanaikaisesti käytettävät epilepsialääkkeet olivat valproaatti, levetirasetaami, klobatsaami ja vigabatriini.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli prosentuaalinen muutos suurten motoristen kohtausten esiintymistiheydessä lähtötilanteesta 28 päivän aikana kaksoissokkoutetussa 17 viikon hoitovaiheessa. Suuria motorisia kohtauksia ovat molemminpuoliset tooniset, molemminpuoliset klooniset, atooniset, yleistyneet toonis-klooniset sekä fokaaliset ja molemminpuoliset toonis-klooniset kohtaukset. Lähtötilanteessa suurten motoristen kohtausten keskimääräinen lukumäärä 28 päivän aikana oli 104,8 (keskihajonta 173,53) lumelääkkeellä ja 117,2 (138,62) ganaksolonilla.

13 viikon ylläpito-hoidon lopussa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero suurten motoristen kohtausten esiintymistiheyden mediaanin prosentuaalisessa muutoksessa lähtötilanteesta potilailla, jotka saivat ganaksolonia verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (ks. taulukko 1).

Taulukko 1 Tutkimus 1042-CDD-3001 Muutos suurten motoristen kohtausten esiintymistiheydessä 28 päivässä 13 viikon ylläpito-vaiheessa

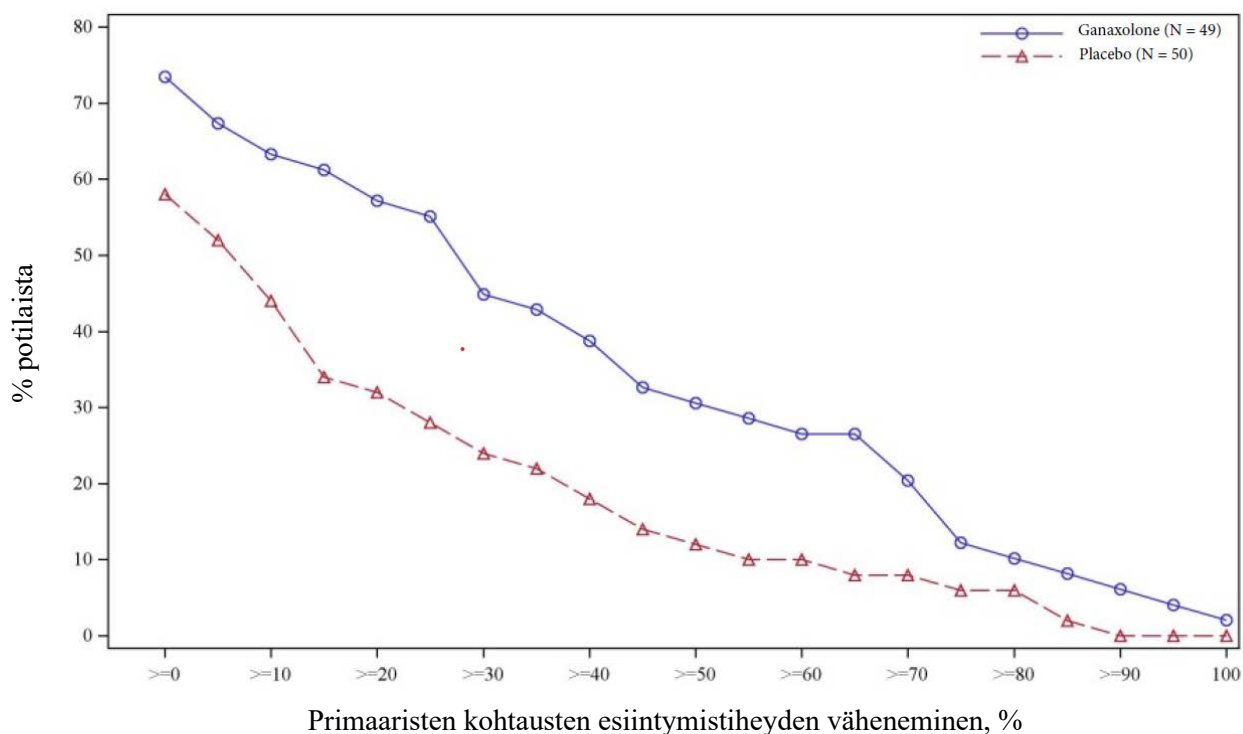
	Lumelääke	Ganaksoloni
Kohtausten esiintymistiheys 28 päivän aikana primaaristen kohtautyypin osalta, N	51	49
13 viikon ylläpito-vaihe, mediaanin prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wilcoxon-testin p-arvo		0,0097
Vasteen saaneiden osuus, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Ero (95 %:n luottamusväli)		18,6 (2,0, 34,9)
p-arvo ^a		0,0283

^aVaste määritetään vähintään 50 prosentin vähenemänä primaaristen kohtausten esiintymistiheydessä lähtötilanteesta 28-päivän aikana. P-arvo perustuu Fisherin tarkkaan testiin.

Kumulatiivinen vastekäyrä osoittaa, että ganaksoloni vähensi kohtausten esiintymistiheyttä lumelääkettä enemmän kaikilla vastetasoilla (ks. kuva 1).

Kuva 1

Tutkimus 1042-CDD-3001, kumulatiiviset vastekäyrät kohtausten esiintymistiheydestä 28 päivän aikana primaaristen kohtaustyyppien osalta – 13 viikon ylläpitoluvuissa hoitoaikeen mukaisessa populaatiossa



Avoimen tutkimuksen tiedot

CDD-potilaat, jotka osallistuivat 1 042-CDD-3001:n kaksoissokkoutettuun vaiheeseen, saattoivat jatkaa tutkimuksessa ja osallistua avoimeen jatkovaiheeseen. Avoimen jatkovaiheen ensisijainen tavoite liittyi ganaksolonin turvallisuuteen ja siedettävyyteen pitkällä aikavälillä. Avoimen tutkimuksen jatkovaihetta varten potilaille tehtiin sokkoutettu ristiintitraus enimmäispäiväannokselle 63 mg/kg (< 28 kg painaville potilaille), tai 1 800 mg/vrk (vähintään 28 kg painaville potilaille). Tietoja ilmoitettiin 88 potilaasta, jotka osallistuivat avoimen tutkimuksen jatkovaiheeseen ja saivat ganaksolonia enintään 4,25 vuoden ajan. Kaikkiaan 63,6 % potilaista keskeytti osallistumisen avoimen tutkimuksen jatkovaiheen aikana. Pääasiallisia syitä olivat tutkimuksesta vetäytyminen tutkimushenkilön tai hänen vanhempansa aloitteesta (17,0 %), tehon puute (18,2 %) ja haittatapahtumat (11,4 %).

Aikuispotilaat

Tutkimuksen 1042-CDD-3001 CDD-tutkimuspopulaatio koostui pääasiassa lapsipotilaista. Tutkimuksen alkaessa potilaista kaksi oli 19-vuotiaita (toinen satunnaistettiin lumelääkkeelle ja toinen ganaksolonille). Tutkimuksen avoimen jatkovaiheen aikana seitsemän potilasta täytti 18 vuotta. Näiden potilaiden (n=9) suurten motoristen kohtausten esiintymistiheyden mediaanin prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viimeiseen kolmeen kuukauteen avoimessa vaiheessa oli -32,1 prosenttia (vaihteluväli -86,2 %:sta 72,7 %:iin).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteeseen toimittaa tutkimustulokset ZTALMYn käytöstä yhdessä tai useammassa CDKL5-puutoshäiriötä sairastavassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. ohjeet kohdassa 4.2 käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ganaksoloni imeytyy nopeasti ja havaittu huippupitoisuus plasmassa ($T_{\max}$) on 2,0–3,0 tuntia vakaassa tilassa (C_{ss}). C_{ss} saavutetaan 2–3 päivän kuluessa. Ensikierron metaboliasta johtuen ganaksolonisuspension absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 13 prosenttia.

Lapsipotilaiden, joiden ikä oli 2 – < 6 vuotta (kehon mediaanipaino 14,8 kg), 6 – < 12 vuotta (kehon mediaanipaino 22,6 kg) ja 12 – < 18 vuotta (kehon mediaanipaino 36,1 kg), $C_{\max}$ -arvot olivat 247, 269, ja 293 ng/ml ja AUC_{0-24} -arvot 3 903, 3 998, ja 4 106 ng*h/ml, kun annostus oli 21 mg/kg ja enintään 600 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Aikuispotilaiden $C_{\max}$ -arvo oli 292 ng/ml ja AUC_{0-24} -arvo 4 100 ng*h/ml.

Kun ganaksolonia annettiin samanaikaisesti runsasrasvaisen aterian kanssa, $C_{\max}$ -arvo suureni kaksinkertaiseksi ja AUC -arvo kolminkertaiseksi paastopitoisuuteen verrattuna. Erityyppisten elintarvikkeiden vaikutusta ei tunneta.

Jakautuminen

Ganaksoloni jakautuu laajasti koko elimistöön, ja sen jakautumistilavuus on noin 580 l. Ganaksoloni sitoutuu noin 99-prosenttisesti proteiineihin seerumissa.

Biotransformaatio

Ganaksolonin metaboloituminen ihmisillä on laajamittaista, ja sillä on havaittu yli 50 I ja II vaiheen aineenvaihduntatuotetta. Ganaksolonin aineenvaihduntamallia vakaassa tilassa ei ole vielä kuvattu. Vakaan tilan aineenvaihduntamalli voi poiketa kerta-annoksesta, mihin on syynä ganaksolonin pitkä puoliintumisaika ($t_{1/2}$). Ganaksoloni metaboloituu CYP3A4:n ja CYP3A5:n välityksellä sekä CYP2B6:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, UGT1A3:n, UGT1A6:n, UGT1A9:n, UGT2B7:n ja UGTB15:n vaikutuksesta.

Päämetaboliitti (M2) tunnistettiin. Se ei osoittanut aktiivisuutta GABA_A-reseptorissa.

Eliminaatio

Ganaksolonin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) vakaassa tilassa oli 7,8–10,1 tuntia. Kun terveille mieshenkilöille annettiin 300 mg [¹⁴C]-ganaksolonia suun kautta kerta-annoksena, 55 prosenttia kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen (2 prosenttia muuttumattomana ganaksolonina) ja 18 prosenttia kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Ganaksolonin metaboliittien puoliintumisaika ($t_{1/2}$) voi olla pitempi kuin ganaksolonin mutta kuitenkin enintään 230 tuntia.

Ganaksoloni erittyy rintamaitoon, ja pitoisuudet olivat noin neljä kertaa suuremmat kuin plasmassa (ks. kohta 4.6).

Annosvastaavuus ja kertyminen

Ganaksolonin farmakokinetiikka on yleensä lineaarinen 200–600 mg:n välillä (tai sitä vastaava lapsilla). Kun valmistetta annetaan kolme kertaa vuorokaudessa, $C_{\max}$ -arvon kertymisaste on 1,5-kertainen ja AUC_{tau} -arvon 1,7-kertainen.

Erityisryhmät

Iän, sukupuolen, rodun vaikutus

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että iällä, sukupuolella tai rodulla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ganaksolonialtistukseen. Keskimääräinen puhdistuma, jakautumistilavuus ja

suurin absorboitunut annos noudattavat kaikki allometristä suhdetta painoon. Alle 28 kg:n painoisilla lapsilla ei havaittu painoon perustuvasta annostuksesta johtuen kliinisesti merkittäviä vaikutuksia. Populaatiofarmakokineettiset simulaatiot osoittavat, että aikuisilla ganaksolonille altistuminen korreloi käänteisesti painon kanssa. Kliinistä merkityksellisyyttä ei tällä hetkellä tunneta, koska teho ja turvallisuus on osoitettu vain pediatriisilla potilailla, joiden paino on alhainen.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa 1042-CDD-3001 mukana olleilla potilailla havaitut farmakokineettiset altistukset olivat vertailukelpoisia seuraavissa ikäryhmissä: 2-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin (keskipaino 14,8 kg, n=45), 6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin (keskipaino 22,6 kg, n=28) ja 12-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin (keskipaino 36,1 kg, n=16) sekä yli 18-vuotiaat (keskipaino 35,1 kg, n=2). Alle 2-vuotiaista lapsista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Ganaksolonin farmakokinetiikka ei muuttunut merkittävästi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kun potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma 15–30 ml/min), annettiin suun kautta 300 mg:n kerta-annos, ganaksolonin AUC_{0-inf} -arvo pieneni 8 % ja C_{max} -arvo pieneni 11 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan mukaan). Potilaita, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, ei tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta ganaksolonin farmakokinetiikkaan tutkittiin 300 mg:n kerta-annoksella. Kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ganaksolonialtistukseen ei havaittu potilailla, joilla oli lievä (Child-Pughin luokitus A) ja keskivaikea (Child-Pughin luokitus B) maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli vaikea (Child-Pughin luokitus C) maksan vajaatoiminta, AUC_{0-inf} -arvo suureni noin 5,8-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia (ks. kohta 4.2).

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Lääkkeiden yhteisvaikutusten in vitro -arviointi

Ganaksolonia koskevat in vitro -tutkimukset osoittivat, että muita farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole nähtävissä. Ganaksoloni ei ole CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjä tai indusoija. Ganaksoloni ei estänyt in vitro UGT1A1:n, UGT1A3:n, UGT1A4:n, UGT1A6:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n toimintaa. Ganaksoloni ei estä BCRP:n, P-gp:n, MATE1:n, MATE2-K:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n tai BSEP:n toimintaa. Ganaksoloni ei ole BCRP:n, P-gp:n, OCT1:n, OCT2:n, OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistetun annoksen toksisuus

Primaareja vaikutuksia eläimillä olivat keskushermoston kliiniset havainnot (esim. sedaatio), jotka olivat annosta rajoittavia ja liitettiin liioiteltuun farmakologiaan.

Toksikologisessa tutkimuksessa, joka tehtiin koirilla 12 kuukauden toistuvalla annostuksella, havaittiin annosriippuvaista sykkeen kohoamista ≥ 3 mg/kg/vrk (vastaten kliinisiä altistustasoja), ja suurilla annoksilla esiintyi sinustakykardiaa. QTc-aika, verenpaineparametrit tai histopatologiset korrelaatit eivät muuttuneet.

Karsinogeenisuus/genotoksisuus

Ganaksolonista ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Ganaksolonia ei pidetä genotoksisena.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimusten arvo on vähäinen, koska altistustasot olivat huomattavasti alle kliinisesti merkityksellisten tasojen.

Rotilla hedelmällisyydestä ja alkion varhaiskehityksestä tehdyssä tutkimuksessa todettiin muutoksia kiimakierrossa.

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä sekä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa yhdistetyssä tutkimuksessa tiineyden kesto pidentyi hieman, ja poikasten kasvussa ja siihen liittyvissä kehityksen välivaiheissa ilmeni pieniä viivästyksiä.

Maitoa erittävillä rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että ganaksoloni ja sen metaboliitit erittyvät maitoon, ja niiden pitoisuudet ovat yleensä suurempia maidossa kuin plasmassa.

Ei tiedetä, läpäiseekö ganaksoloni istukan.

Juveniili toksisuus

AUC-altistukseen suhteutettuna histologiset muutokset nuorilla rotilla olivat samanlaisia kuin aikuisilla rotilla. Aikuisiksi kasvaneilla eläimillä sedaatiota esiintyi vähäisemmällä altistuksella kuin nuorilla eläimillä. Nuorilla koirilla ja naarailla kehon painonnousu väheni ja sukupuolinen kypsyminen viivästyi. Tämä ei vaikuttanut lisääntymiskiertoon eikä hedelmällisyyteen tai lisääntymisparametreihin. Nuorten eläinten altistustasot olivat samat tai pienemmät kuin kliiniset altistustasot.

Ganaksolonin antaminen aiheutti neurodegeneraation annosriippuvaista lisääntymistä useilla aivojen alueilla. Tämä vastasi muista GABA-modulaattoreista saatuja havaintoja. Tästä vaikutuksesta ei ollut toiminnallisia neurobehavoraalisia seurauksia 13 viikon juveniilitutkimuksessa. Nuorten eläinten altistustasot olivat samat tai pienemmät kuin kliiniset altistustasot.

Väärinkäyttö

Ganaksolonin ja bentsodiatsepiinien aiheuttamat samakaltaiset sisäiset/subjektiiiviset interoseptiiviset tuntemukset ja annosriippuvainen omatoiminen annostus jyrkijämallissa viittaavat siihen, että ganaksoloni vahvistaa samoja ominaisuuksia kuin bentsodiatsepiinit.

Riippuvuus

Eläinkokeet viittaavat siihen, että ganaksolonin käytön äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita.

Aineenvaihduntatuotteita koskevat tutkimukset

In vitro -tietojen perusteella metaboliitti M2:n mahdollista hormonaalista vaikutusta kliinisissä altistuksissa ei voida sulkea pois. Toistuvan annoksen toksisuutta selvittävässä neljän viikon tutkimuksessa, jossa urosrotille annettiin M2:ta suoraan, eläimissä havaittiin asinaarista atrofiaa ja vähäisempää eritystä eturauhasessa ja rakkularauhasissa, mikä korreloi eturauhasen vähentyneen painon kanssa. Tätä esiintyi hieman kliinistä altistusta suuremmilla pitoisuuksilla. Kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi (E464)
Polyvinyylialkoholi (E1203)
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Natriumbentsoaatti (E211)
Sitruunahappo, vedetön (E330)
Natriumsitraattidihydraatti (E311)
Keinotekoinen kirsikka-aromi (mukaan lukien propyleeniglykoli [E1520] ja bentsyylialkoholi [E1519])
Sukraloosi (E955)
Simetikoniemulsio (simetikoni, polysorbaatti 65, metyyli selluloosa, polyeteeniglykolimonostearaatti, glyserolimonostearaatti, ksantaanikumi, bentsoehappo [E210], sorbiinihappo ja puhdistettu vesi)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käytettävä 30 päivän kuluessa pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Korkeatiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu pullo, jonka lapsiturvallisessa (CR) polypropeenikorkissa (PP) on induktiokalvotiiviste samassa pakkauksessa kalibroitujen uudelleenkäytettävien oraaliruiskujen (joissa on HDPE-mäntä ja polypropeenisäiliö) sekä matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistetun pullosovittimen (-sovitinten) kanssa.

Pakkauskoot ja pakkauksen sisältö:

- yksi 110 ml:n pullo, kaksi 3 ml:n oraaliruiskua, kaksi 12 ml:n oraaliruiskua ja yksi pullosovitin, tai
- viisi 110 ml:n pulloa, viisi 12 ml:n oraaliruiskua ja viisi pullosovitinta.

Kunkin 12 ml ruiskun mitta-asteikko on jaettu 0,25 ml:n väleihin ja kunkin 3 ml ruiskun mitta-asteikko on jaettu 0,1 ml:n väleihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte (mukaan lukien kaikki käytetyt/käyttämättömät pullosovittimet ja uudelleenkäytettävät oraaliruiskut) on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26. heinäkuuta 2023.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZTALMY 50 mg/ml oraalisuspensio
ganaksoloni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ganaksolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös metyyli parahydroksibentsoaattia (E218), propyyli parahydroksibentsoaattia (E216), natriumbentsoaattia (E211), keinotekoista kirsikka-aromia (mukaan lukien bentsyylialkoholi [E1519]), simetikoniemulsiota (mukaan lukien bentsoehappo [E210]). Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio

1 pullon pakkaus:

1 x 110 ml:n pullo

2 x 12 ml:n uudelleenkäytettävää oraaliruiskua

2 x 3 ml:n uudelleen käytettävää oraaliruiskua

1 pullosovitin

5 pullon pakkaus:

5 x 110 ml:n pulloa

5 x 12 ml:n uudelleenkäytettävää oraaliruiskua

5 pullosovitinta

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ravista hyvin ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Käyttämätön lääke hävitetään 30 päivän kuluttua avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ZTALMY

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PULLON ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ZTALMY 50 mg/ml oraalisuspensio
ganaksoloni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 50 mg ganaksolonia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: E218, E216, E211, E1519, E210. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraalisuspensio
110 ml

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Suun kautta
Ravista hyvin ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.
Hävitettävä 30 päivän kuluttua avaamisesta.
Hävitä __/__/__

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE:

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

ZTALMY 50 mg/ml oraalisuspensio ganaksoloni

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista tietosi mahdollisesti tulleista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla tai lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ZTALMY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun tai lapsesi on tiedettävä, ennen kuin otat ZTALMY-valmistetta
3. Miten ZTALMY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZTALMY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ZTALMY on ja mihin sitä käytetään

ZTALMYn vaikuttava aine on ganaksoloni. Se on neuroaktiivinen steroidi, joka kiinnittyy tiettyihin reseptoreihin ja estää epilepsia-kohtauksia aivoissa.

ZTALMY-valmistetta annetaan 2–17-vuotiaille potilaille. Sillä hoidetaan harvinaista epilepsia-kohtauksia aiheuttavaa sairautta nimeltään CDKL5-puutoshäiriö (CDD). Jos ZTALMY-valmisteesta on hyötyä kohtausten hoidossa, sen käyttöä voidaan edelleen jatkaa, kun täytät tai lapsesi täyttää 18 vuotta.

ZTALMY-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Tämä lääke vähentää päivittäisten epilepsia-kohtausten määrää, joita sinulla tai lapsellasi saattaa esiintyä.

2. Mitä sinun tai lapsesi on tiedettävä, ennen kuin otat ZTALMY-valmistetta

Älä käytä ZTALMY-valmistetta, jos olet allerginen ganaksolonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ZTALMY-valmistetta, jos

- **sinä tunnet tai lapsesi tuntee itsensä uneliaaksi.**
ZTALMY voi aiheuttaa uneliaisuutta ja unisuutta tai liiallista rauhallisuutta ja rentoutumista (eli sedaatiota). Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen ZTALMY-hoidon

aloittamista, jos sinulla on näihin vaikutuksiin liittyviä huolenaiheita tai jos käytät keskushermostoa lamaavia aineita, kuten muita lääkkeitä kohtausten hoitoon, opioideja, masennuslääkkeitä tai alkoholia, koska ne voivat lisätä uneliaisuutta ja ZTALMYn sedatiivisia vaikutuksia.

- **sinä olet ajatellut tai lapsesi on ajatellut itsensä vahingoittamista tai itsemurhaa.**
Jos huomaat epätavanomaisia mielialan tai käytöksen muutoksia tai mielessä on ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta, **ota välittömästi yhteys lääkäriin.**
Jos hoidat lasta, jolla on CDKL5-puutoshäiriö, tarkkaile poikkeavia muutoksia mielialassa tai käyttäytymisessä tai mitä tahansa, mikä voisi viitata siihen, että lapsi ajattelee itsensä vahingoittamista tai itsemurhaa. **Jos huomaat jonkin näistä oireista, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.**
- **sinulla tai lapsellasi on aiemmin ollut alkoholi- tai huumausaineriippuvuutta.**
ZTALMY-valmistetta voidaan väärinkäyttää tai käyttää väärään tarkoitukseen. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat ZTALMY-valmistetta, jos sinulla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.
- **sinulla tai lapsellasi on vakavia maksaongelmia.**
Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti hoidon aikana ja saattaa pienentää saamaasi ZTALMY-annosta.

Lapset ja nuoret

ZTALMY-valmistetta ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, koska sen käytöstä tätä nuoremmilla lapsilla ei ole tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja ZTALMY

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää mahdollisia muita lääkkeitä. ZTALMYn ottaminen tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa voi aiheuttaa haittavaikutuksia tai muuttaa **muiden** lääkkeiden tai ZTALMYn vaikutustapaa.

Älä aloita tai lopeta muiden lääkkeiden käyttöä keskustelematta ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät tai lapsesi käyttää jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä ZTALMY-annosta voi olla tarpeen muuttaa:

- valproaattia sisältävät lääkkeet, joita käytetään epilepsian hoitoon, saattavat edellyttää ZTALMY-annoksen pienentämistä
Lääkkeet, jotka saattavat vähentää ZTALMYn tehoa, voivat vaatia ZTALMY-annoksen suurentamista:
- muut epilepsialääkkeet tai kouristuksia estävät lääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja primidoni
- antibiootit, kuten rifampisiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), joka on lievän masennuksen hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste.

Tämän lääkkeen ja ehkäisytablettien välistä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät ehkäisytabletteja.

ZTALMY ja alkoholi

Alkoholia ei pidä käyttää, koska se voi lisätä ZTALMYn unettavaa ja sedatiivista vaikutusta.

Raskaus

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

ZTALMYn käyttöä ei suositella, jos olet raskaana tai jos olet hedelmällisessä iässä etkä käytä ehkäisyä.

Imetys

Älä käytä ZTALMY-valmistetta imetyksen aikana, ellei lääkäri päättä, että ZTALMY-hoidon hyöty on suurempi kuin mahdolliset riskit.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ZTALMY voi aiheuttaa uneliaisuutta/unisuutta. Jos sinulla on haittavaikutuksia, älä aja autoa tai polkupyörää tai käytä konetta ennen kuin tunnet olosi virkeämmäksi.

ZTALMY sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä millilitrassa eli se on käytännössä natriumiton.

ZTALMY sisältää natriumbentsoaattia ja bentsoehappoa

Yksi millilitra tätä lääkettä sisältää 0,92 mg natriumbentsoaattia ja 0,00068 mg bentsoehappoa. Natriumbentsoaatti ja bentsoehappo voivat lisätä (enintään 4 viikkoa vanhojen) vastasyntyneiden (ihon ja silmien) keltaisuutta.

ZTALMY sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääke sisältää 0,00023 mg bentsyylialkoholia yhdessä millilitrassa. Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa allergisia reaktioita. Bentsyylialkoholiin on liitetty pienillä lapsilla vakavien haittavaikutusten riski, kuten hengitysongelmia (ns. gasping-oireyhtymä). Älä anna vastasyntyneelle vauvalle (enintään 4 viikon ikäisille) ilman lääkärin suositusta. Älä käytä yli viikon ajan pienellä (alle 3-vuotiaalla) lapsella, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta suosittele sitä. Kasvanut riski johtuu bentsyylialkoholin kertymisestä pienillä lapsilla. Jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa. Tämä johtuu siitä, että elimistöön voi kertyä suuria määriä bentsyylialkoholia, mikä voi aiheuttaa haittavaikutuksia (metabolista asidoosia).

ZTALMY sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,02 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia ja 0,2 mg propyyliiparahydroksibentsoaattia yhdessä millilitrassa, mikä voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

3. Miten ZTALMY-valmistetta otetaan

ZTALMY-valmistetta annetaan epilepsian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkevalmiste on oraalisuspensio (nieltävä neste). Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, kuinka paljon (millilitroina) oraalisuspensiota otetaan päivittäin ja kuinka monta kertaa vuorokaudessa.

Lääkäri laskee annoksen painosi mukaan. Voit aloittaa pienellä annoksella, jota lääkäri vähitellen suurentaa.

Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta, lääkäri aloittaa hoidon pienemmällä annoksella ja noudattaa toisenlaista titrausaikataulua.

Potilas, joka painaa enintään 28 kg

Annosta suurennetaan vähitellen neljän viikon ajan, kunnes sinä saat tai lapsesi saa suositellun päivittäisen enimmäisannoksen, joka on 63 mg/kg jaettuna kolmeen eri annokseen kahdeksan tunnin välein.

Potilas painaa yli 28 kg

Annosta suurennetaan vähitellen neljän viikon ajan, kunnes sinä saat tai lapsesi saa suositellun päivittäisen enimmäisannoksen, joka on 1 800 mg/vrk jaettuna kolmeen eri annokseen kahdeksan tunnin välein.

On suositeltavaa ottaa kolme samansuuruista annosta vuorokauden aikana. Koska ZTALMY voi aiheuttaa uneliaisuutta, lääkäri voi päättää, että saat pienemmän annoksen päivällä ja suuremman annoksen illalla, jotta vältettäisiin mahdollinen uneliaisuus päivällä.

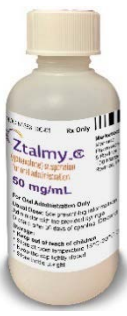
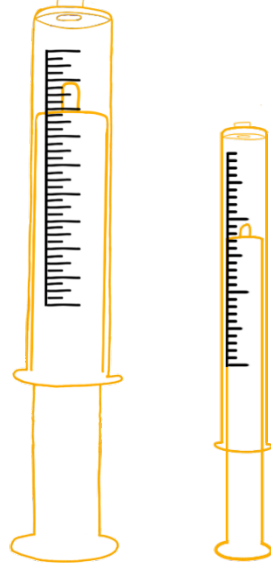
Kerro lääkärille, jos olet epävarma annoksestasi tai jos epäilet, että sitä on muutettava.

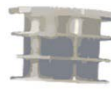
Miten ZTALMY-valmistetta otetaan

- Ota lääke aterian yhteydessä tai pian sen jälkeen
- Yritä mahdollisuuksien mukaan nauttia samantyyppisiä ruokia (esim. sama rasvapitoisuus), jolloin lääke vaikuttaa joka kerta samalla tavalla
- Älä sekoita ZTALMY-valmistetta ruokaan tai juomaan
- Tarkan annoksen varmistamiseksi tulee käyttää kussakin pakkauksessa olevia uudelleenkäytettäviä oraaliruiskuja.

Käyttöohjeet

Jokaisessa yhden pullon pakkauksessa seuraa mukana:

Yksi pullo oraalisuspensiota, joka on suljettu lapsiturvallisella korkilla	
Kaksi 12 ml:n ja kaksi 3 ml:n uudelleenkäytettävää oraaliruiskua	

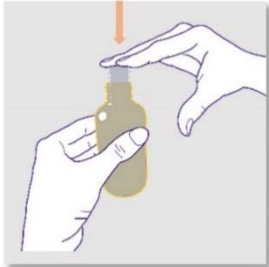
Yksi pullosovitin	
-------------------	---

ZTALMY-valmistetta toimitetaan myös pakkauksessa, jossa on viisi pulloa oraalisuspensiota, viisi 12 ml:n uudelleenkäytettävää oraali-ruiskua ja viisi pullosovitinta. Huomaa, että viiden ZTALMY-pullon pakkauksessa ei ole 3 ml:n uudelleenkäytettävää oraali-ruiskua.

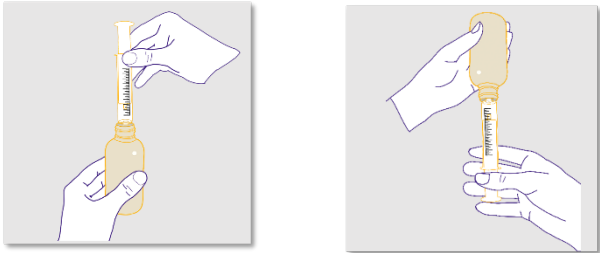
- Kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma siitä, miten sinulle määrätty ZTALMY-annos valmistetaan tai otetaan.
- Yhden pullon pakkauksessa saat 12 ml:n ja 3 ml:n uudelleenkäytettävät oraali-ruiskut. Jos annos on enintään 3 ml, käytä pienempiä 3 ml:n ruiskuja. Jos annos on yli 3 ml, käytä suurempia 12 ml:n ruiskuja.
- Käytä aina ZTALMYn mukana toimitettavaa asianmukaista uudelleenkäytettävää oraali-ruiskua. Näin varmistat, että mittaat oikean määrän ZTALMY-valmistetta. Älä käytä kotoa löytyvää lusikkaa. Älä sekoita ZTALMY-valmistetta ruoan tai juoman kanssa.
- Kutakin 3 ml:n oraali-ruiskua voidaan käyttää 16 peräkkäisen päivän ajan. Hävitä käytetty oraali-ruiskut 16 päivän kuluttua ja käytä pakkauksessa olevaa toista ruiskua.
- Käytä ZTALMY-valmistetta 30 päivän kuluessa pullon avaamisesta. Unohtamisen välttämiseksi pullon etiketissä on kohta, johon voit merkitä pullon avattuasi päivämäärän, jolloin lääkevalmiste on hävitettävä.
- Hävitä käyttämättä jäänyt ZTALMY 30 päivän kuluttua ja ota valmistetta uudesta pullosta.

Pullon valmistelu:

1. Pidä pullo kädessäsi ja ravista sitä hyvin pystysuunnassa yhden minuutin ajan. Ravista aina pulloa hyvin 1 minuutin ajan ja jätä sen jälkeen pullo paikoilleen 1 minuutin ajaksi, jotta ravistamisen aikana mahdollisesti muodostunut vaahto tasaantuu ennen ZTALMYn mittausta ja kunkin annoksen antamista. Tämä auttaa mittaamaan oikean määrän lääkettä. HUOMAUTUS: Tämä vaihe koskee kaikkia lääkannoksia.	
2. Avaa pullon lapsiturvallinen korkki painamalla korkki alas ja kääntämällä korkkia vasemmalle (vastapäivään).	

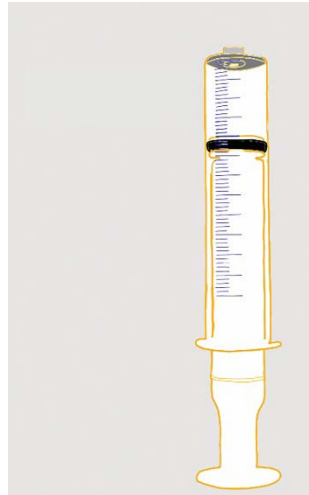
3. Puhkaise induktiotiiviste ja poista se pullosta. HUOMAUTUS: Tämä vaihe koskee vain pullon ensimmäistä käyttökertaa.	
4. Ota pullo pitävään otteeseen toiseen käteen. Työnnä samalla toisella kädellä pullosovitin tukevasti pullon kaulaan. Varmista, että sovitin on kokonaan pullon sisällä. Ellei sovitinta ole kiinnitetty loppuun saakka, se voi irrota ja aiheuttaa tukehtumisen. HUOMAUTUS: Älä poista sovitinta pullosta sen jälkeen, kun se on asetettu paikalleen.	

Annoksen valmistaminen:

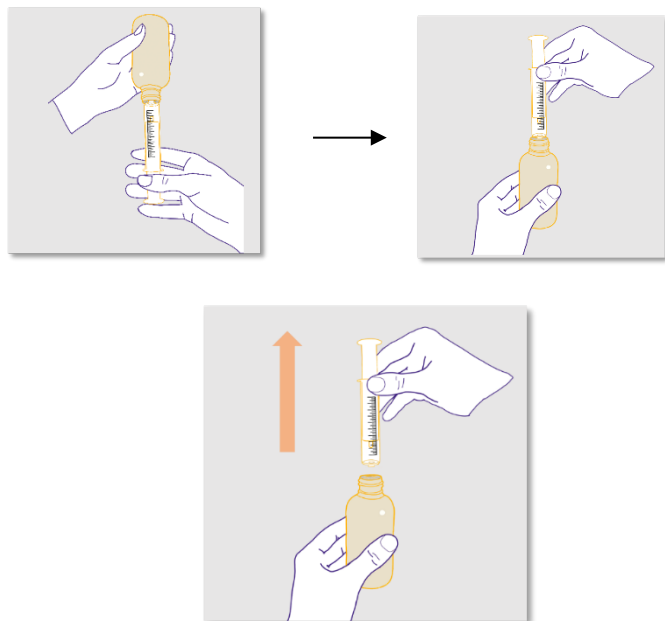
5. Valitse asianmukainen uudelleenkäytettävä oraaliruisku ja aseta sen kärki kokonaan pullosovittimeen. Käännä sen jälkeen pullo ylösalaisin. On tärkeää, että valitset sopivan uudelleenkäytettävän oraaliruiskun annoksen mittaamiseen: • Jos annos on 3 ml (150 mg) tai vähemmän, käytä pienempää 3 ml:n ruiskua. • Jos annos on yli 3 ml (150 mg), käytä suurempaa 12 ml:n ruiskua.	
--	--

6. Vedä ruiskun mäntää hitaasti taaksepäin, jolloin ruisku täyttyy tarvittavasta määrästä oraalisuspensiota (millilitroissa). Aseta männän reuna tarvittavaa määrää vastaavaan kohtaan kuvan mukaisesti.

Jos ruiskussa on ilmakupla, paina neste männällä takaisin pulloon pitäen pulloa samalla ylösalaisin. Toista vaihe 6, kunnes ruiskussa ei ole ilmakuplaa.

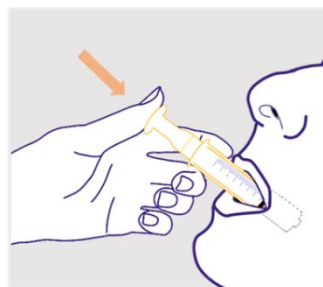


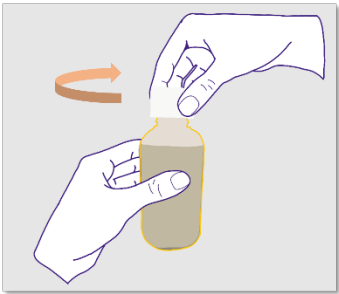
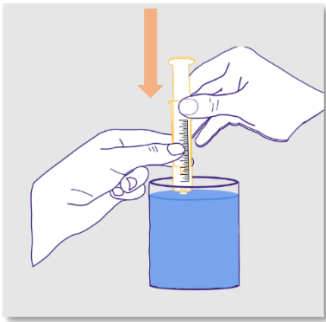
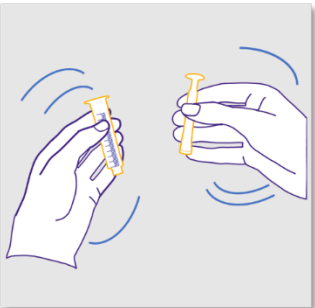
7. Käännä pullo oikeinpäin ja poista oraaliruisku varovasti sovittimesta.



ZTALMY-valmisteen ottaminen tai antaminen:

8. Aseta oraaliruiskun kärki suussa poskea vasten. Paina mäntää varovasti lääkkeen vapauttamiseksi ruiskusta. Älä paina mäntää väkisin äläkä ohjaa lääkettä suun takaosaan tai kurkkuun.



9. Kierrä lapsiturvallinen korkki tiukasti takaisin pulloon kääntämällä korkkia oikealle (myötäpäivään). Pullosovitinta ei tarvitse poistaa, sillä korkki sopii kiinnitettäväksi sen kanssa.	
10. Pese oraaliruisku heti käytön jälkeen. Irrota mäntä ruiskun säiliöstä ja huuhtelee molemmat osat huoneenlämpöisellä vesijohtovedellä. Varoitus: Älä käytä valkaisuainetta tai muuta voimakasta puhdistusliuosta. Älä pese oraaliruiskua astianpesukoneessa.	
11. Ravista vesi pois molemmista ruiskun osista ja anna niiden kuivua erikseen seuraavaan käyttöön asti. Varmista, että molemmat osat ovat täysin kuivia ennen kuin kiinnität männän takaisin ruiskun säiliöön seuraavaa käyttöä varten. Jos kumpikaan osa ei ole täysin kuiva ennen seuraavan annoksen antamista, käytä pakkauksen mukana tulevaa toista ruiskua. Kun käytät pullon mukana tulevaa 12 ml:n ruiskua, älä heitä uudelleenkäytettäviä oraaliruiskuja pois ennen kuin pullo on tyhjä. Kun käytät 3 ml:n ruiskua, hävitä se 16 päivän kuluttua.	
12. Toista vaiheet 1–3 ja 6–12 jokaisen seuraavan annoksen ottamisen yhteydessä.	

Jos otat enemmän ZTALMY-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos vahingossa otat enemmän ZTALMY-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro siitä välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai ota yhteyttä lähimmän sairaalan päivystykseen ja ota lääke mukaasi. Jos olet ottanut lääkevalmistetta liikaa, saatat tuntea olosi uneliaaksi tai uniseksi.

Jos unohdat ottaa ZTALMY-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, väliin jäänyt annos voidaan ottaa vähintään neljä tuntia ennen seuraavaksi otettavaa annosta. Jos seuraavan annoksen antamiseen on alle neljä tuntia, on suositeltavaa jättää annos väliin ja ottaa seuraava aikataulun mukainen annos.

Jos lopetat ZTALMY-valmisteen käytön

Älä vähennä annosta tai lopeta ZTALMY-valmisteen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa. Tämän hoidon äkillinen lopettaminen voi lisätä kohtausten määrää. Lääkäri selittää, miten ZTALMYn käyttö lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinulle voi tulla seuraavia haittavaikutuksia tästä lääkkeestä. **Kerro lääkärille**, jos sinulla on jokin seuraavista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilölle kymmenestä):

- uneliaisuus tai unisuus
- kuume.

Yleiset (voi aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle sadasta)

- liiallinen rauhallisuus tai rentoutuneisuus
- liiallinen väsymys päivällä tai tavallista pitempään nukkuminen yöllä
- energian puute
- kuolaaminen
- tavallista runsaampi syljeneritys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZTALMY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Käyttämätön lääke on hävitettävä 30 päivän kuluttua pullon avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZTALMY sisältää

- Vaikuttava aine on ganaksoloni. Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 50 mg ganaksolonia.
- Muut aineet ovat seuraavat: hypromelloosi (E464), polyvinyylialkoholi (E1203), natriumlauryylisulfaatti (E487), metyyli parahydroksibentsoaatti (E218), propyyli parahydroksibentsoaatti (E216), natriumbentsoaatti (E211), sitruunahappo, vedetön (E330), natriumsitraattidihydraatti (E311), keinotekoinen kirsikka-aromi (mukaan lukien propyleeniglykoli [E1520] ja bentsyylialkoholi [E1519]), sukraloosi (E955), simetikoniemulsio (simetikoni, polysorbaatti 65, metyyli selluloosa, polyetyleeniglykolimonostearaatti, glyserolimonostearaatti, ksantaanikumi, bentsoehappo [E210], sorbiinihappo ja puhdistettu vesi), puhdistettu vesi (ks. myös kohta 2 ”ZTALMY sisältää natriumia”, ”ZTALMY sisältää natriumbentsoaattia”, ”ZTALMY sisältää bentsoehappoa”, ”ZTALMY sisältää bentsyylialkoholia” ja ”ZTALMY sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia ja propyyli parahydroksibentsoaattia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ZTALMY on valkoinen tai lähes valkoinen oraalisuspensio. Se on muovipullossa, jossa on muovinen lapsiturvallinen korkki. Yksi pullo sisältää 110 ml oraalisuspensiota.

ZTALMY-valmistetta on saatavana seuraavissa pakkauksissa:

- yksi pullo oraalisuspensiota, kaksi 12 ml:n ja kaksi 3 ml:n oraali ruiskua ja yksi pullosovitin tai
- viisi pulloa oraalisuspensiota, viisi 12 ml:n oraali ruiskua ja viisi pullosovitinta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Suomi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Eesti
Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

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

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

Deutschland**Österreich**

Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

Orion Pharma Hellas M.E.Π.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

Portugali

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

Hrvatska

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

Malta

Salomone Pharma
Tel: +356 21220174

Slovenská republika

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

България

Orion Pharma Poland Sp z.o.o.
Tel.: + 48 22 8333177

Irland

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.