

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZTALMY 50 mg/mL suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension buvable contient 50 mg de ganaxolone.

Excipients à effet notoire

Chaque mL de suspension buvable contient :

- 0,00068 mg d'acide benzoïque
- 0,00023 mg d'alcool benzylique
- 1,02 mg de parahydroxybenzoate de méthyle
- 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ZTALMY est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5 (CDKL5) (CDD) chez les patients âgés de 2 à 17 ans. Ce traitement peut être poursuivi chez les patients âgés de 18 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

Posologie

Enfants et adolescents

ZTALMY doit être ajusté graduellement pour obtenir une réponse clinique et une bonne tolérance individuelles. Tout patient ne tolérant pas les étapes de dosage indiquées dans les tableaux ci-dessous peut être maintenu à la dose inférieure pendant plusieurs jours avant de passer à la dose suivante. Si la dose suivante n'est toujours pas tolérée, les patients peuvent revenir à la dose inférieure précédente.

ZTALMY doit être administré 3 fois par jour. Il est recommandé d'administrer la dose quotidienne totale en 3 doses égales réparties sur la journée. Si cette répartition n'est pas tolérée par le patient, la

dose à chaque intervalle posologique peut être ajustée pour gérer les symptômes (par exemple, somnolence), à condition que la dose quotidienne totale soit administrée.

Patients pesant ≤ 28 kg

La dose quotidienne maximale recommandée est de 63 mg/kg/jour, administrée en trois doses distinctes (toutes les huit heures). Une dose minimale de 33 mg/kg/jour est généralement requise.

Le schéma de titration de la posologie recommandé pour les patients pesant 28 kg ou moins est présenté ci-dessous:

Semaine	Dose (administrée 3 fois par jour)	mL/kg par dose unique	Dose quotidienne totale
Semaine 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Semaine 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Semaine 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Semaine 4 – en cours	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patients pesant > 28 kg

La dose quotidienne maximale recommandée est de 1 800 mg par jour, administrée en trois doses distinctes (toutes les huit heures). Une dose minimale de 900 mg/jour est généralement requise.

Le schéma de titration de la posologie recommandé pour les patients pesant plus de 28 kg est présenté ci-dessous:

Semaine	Dose (administrée 3 fois par jour)	mL par dose unique	Dose quotidienne totale
Semaine 1	150 mg	3	450 mg
Semaine 2	300 mg	6	900 mg
Semaine 3	450 mg	9	1 350 mg
Semaine 4 – en cours	600 mg	12	1 800 mg

Adultes

L'efficacité et la sécurité du traitement initial par ZTALMY chez les patients âgés de plus de 17 ans n'ont pas encore été établies. Chez les adolescents pour lesquels un bénéfice thérapeutique évident a été démontré, le traitement peut être poursuivi à l'âge adulte. Cependant, l'instauration du traitement chez l'adulte n'est pas recommandée car l'efficacité et la sécurité n'ont pas encore été établies au sein de cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Arrêt du traitement

Si le traitement par ZTALMY doit être arrêté, la dose doit être réduite progressivement. Chez les patients pesant 28 kg ou moins, la diminution de la dose quotidienne totale doit être de 15 mg/kg tous les quatre jours. Pour les patients pesant plus de 28 kg, la diminution de la dose quotidienne totale doit être de 450 mg tous les quatre jours. ZTALMY peut être arrêté immédiatement et sans diminution graduelle de la dose en cas d'urgence; toutefois, une diminution graduelle de la dose est recommandée afin de minimiser le risque d'augmentation de la fréquence des crises et de l'état de mal épileptique.

Doses oubliées

Les doses oubliées peuvent être prises jusqu'à 4 heures avant la prochaine dose programmée. Lorsque la dose suivante doit être administrée dans moins de 4 heures, il est recommandé de ne pas la prendre et de poursuivre avec la dose suivante prévue.

Populations particulières

Patients âgés

Il n'existe aucune information sur l'utilisation de ZTALMY chez les patients atteints du CDD âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

ZTALMY peut être administré aux patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère sans ajustement de la dose. Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal. On ne sait pas si ZTALMY est dialysable (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir rubrique 4.4).

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la dose cible initiale doit être égale à un tiers de la dose cible recommandée. L'augmentation graduelle de la dose doit être réalisée comme indiqué dans le(s) tableau(x) ci-dessous.

La dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère pesant 28 kg ou moins est indiquée ci-dessous:

Semaine	Dose (administrée 3 fois par jour)	mL/kg par dose unique	Dose quotidienne totale
Semaine 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Semaine 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Semaine 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Semaine 4 – en cours	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

La dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère pesant plus de 28 kg est indiquée ci-dessous:

Semaine	Dose (administrée 3 fois par jour)	mL par dose unique	Dose quotidienne totale
Semaine 1	50 mg	1	150 mg
Semaine 2	100 mg	2	300 mg
Semaine 3	150 mg	3	450 mg
Semaine 4 – en cours	200 mg	4	600 mg

Des doses plus élevées ou moins élevées peuvent être envisagées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation pertinente de ZTALMY chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. La sécurité et l'efficacité de ZTALMY chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale uniquement. Aucune donnée n'est disponible sur la faisabilité de l'administration par une sonde d'alimentation entérale.

ZTALMY doit être pris pendant ou juste après les repas et chaque dose doit être administrée avec des types d'aliments similaires, si possible (voir rubrique 5.2). Ne pas mélanger avec des aliments ou des boissons avant l'administration.

ZTALMY ne doit être administré qu'à l'aide des seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables fournies dans chaque boîte pour une administration de dose plus précise.

Chaque seringue pour administration orale réutilisable de 12 mL est graduée par incréments de 0,25 mL (chaque incrément de 0,25 mL correspond à 12,5 mg de ganaxolone) et chaque seringue de dosage pour administration par voie orale réutilisable de 3 mL est graduée par incréments de 0,1 mL (chaque incrément de 0,1 mL correspond à 5 mg de ganaxolone). La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche. Si la dose calculée est inférieure ou égale à 3 mL (150 mg), la petite seringue pour administration par voie orale de 3 mL doit être utilisée. Si la dose calculée est supérieure à 3 mL (150 mg), la grande seringue pour administration par voie orale de 12 mL doit être utilisée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence et sédation

ZTALMY peut provoquer une somnolence et une sédation (voir rubriques 4.5 et 4.8).

D'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris des médicaments anticonvulsivants, des opioïdes, des antidépresseurs et de l'alcool utilisés de manière concomitante pourraient potentialiser l'effet de somnolence et de sédation.

Comportements et idées suicidaires

Des comportements et idées suicidaires ont été rapportés chez les patients traités par des médicaments antiépileptiques (MAE) dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo portant sur les MAE a montré une légère augmentation du risque de comportement et d'idées suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec la ganaxolone.

Les soignants doivent surveiller les signes de comportement et d'idées suicidaires ou d'automutilation chez leurs patients pendant le traitement et lorsque des changements de posologie deviennent nécessaires. Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin si des signes de comportements et d'idées suicidaires ou d'automutilation apparaissent.

Consommation d'alcool

Chez les animaux, il a été démontré que la ganaxolone potentialise les effets de l'alcool. Les patients ne doivent pas consommer d'alcool pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et le millepertuis doit être évitée car ils peuvent réduire l'exposition à la ganaxolone (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

Une augmentation de l'exposition à la ganaxolone a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2). Un ajustement posologique est recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Abus

ZTALMY présente un potentiel d'abus (voir rubrique 5.3).

Dépendance

Il n'a pas été possible d'évaluer la dépendance physique au cours des essais cliniques avec la ganaxolone; les études sur les animaux suggèrent que l'arrêt brutal de la ganaxolone peut provoquer des symptômes de sevrage (voir rubriques 5.1 et 5.3). Il est donc recommandé de réduire progressivement la ganaxolone conformément aux recommandations posologiques, à moins que les symptômes ne justifient une interruption immédiate (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose quotidienne, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Ce médicament contient 0,00068 mg d'acide benzoïque dans chaque mL. L'acide benzoïque peut exacerber un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

Ce médicament contient 0,00023 mg d'alcool benzylique par mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Surveiller les patients de moins de 3 ans pour détecter tout symptôme respiratoire. Informer les patientes enceintes ou allaitantes du risque potentiel associé à l'excipient alcool benzylique qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique. Utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation d'alcool benzylique et d'acidose métabolique.

Ce médicament contient 1,02 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle par mL. Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être retardées).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 réduit l'exposition à la ganaxolone.

L'utilisation concomitante de rifampicine a réduit l'ASC_{0-inf} de la ganaxolone d'environ 57-68 %. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone) et le millepertuis peuvent entraîner une diminution similaire de l'exposition plasmatique de ganaxolone. En cas d'initiation ou d'augmentation de la dose de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques concomitants ou de millepertuis chez des patients stabilisés sous ganaxolone, une augmentation de la dose de ganaxolone peut être nécessaire, sans toutefois dépasser la dose quotidienne maximale (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de ganaxolone et d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté l'ASC de la ganaxolone de 17 % chez des sujets sains (la C_{max} était inchangée). Les

modifications des expositions à la ganaxolone en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants, modérés ou faibles du CYP3A4 ne devraient pas être cliniquement significatives.

Inhibiteurs de l'UGT

La ganaxolone est un substrat de l'UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 et de l'UGT2B15. Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec la ganaxolone en association avec des inhibiteurs de l'UGT tels que le valproate. Une réduction de la dose de ganaxolone et/ou de l'inhibiteur de l'UGT peut être nécessaire en cas d'association.

Contraceptifs oraux

L'interaction potentielle de la ganaxolone avec les contraceptifs oraux n'a pas été étudiée.

Interaction avec l'éthanol

Une utilisation concomitante avec des déprimeurs du SNC (y compris l'alcool) peut augmenter le risque de sédation et de somnolence (voir rubrique 4.4). Il doit être interdit aux patients de boire de l'alcool pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de la ganaxolone chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

ZTALMY n'est pas recommandé au cours de la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

La ganaxolone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Sur la base d'une consommation moyenne de lait, la dose relative maximale de ganaxolone calculée pour le nourrisson est d'environ 1 % de la dose maternelle. L'effet de la ganaxolone sur les nouveau-nés/nourrissons allaités est inconnu, mais un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de s'abstenir du traitement par ZTALMY en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données humaines quant à l'effet de la ganaxolone sur la fertilité. Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ZTALMY a une influence modérée à importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car il peut provoquer une somnolence, une sédation et des effets indésirables liés à la sédation, tels que la fatigue et l'ataxie, ainsi que d'autres événements liés au SNC, tels que des vertiges (voir rubrique 4.4). Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire ni utiliser de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patients atteints de CDD incluent la somnolence (29,4 %) et la pyrexie (23,5 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la ganaxolone dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de CDD avec une durée d'exposition moyenne de 411,5 jours (N = 102) sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Somnolence	Sédation Hypersomnie Léthargie Bave
Affections gastro-intestinales		Ptyalisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	

Description de certains effets indésirables

Somnolence et sédation

ZTALMY peut provoquer somnolence et sédation. Dans une étude contrôlée contre placebo portant sur le CDD, l'incidence de la somnolence et de la sédation était respectivement de 31,4 % et 3,9 % chez les patients traités par ZTALMY, contre 15,7 % et 3,9 % chez les patients traités par placebo. Ces effets indésirables apparaissent en début de traitement et sont liés à la dose; les symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience des essais cliniques concernant le surdosage est limitée. Il a été rapporté que les effets indésirables du système nerveux central (par exemple, somnolence, sédation) dépendent de la dose. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et faire l'objet d'un traitement symptomatique approprié, y compris la surveillance des signes vitaux.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiépileptiques, autres antiépileptiques, Code ATC: N03AX27.

Mécanisme d'action

La ganaxolone est un analogue méthylique au neurostéroïde endogène allopregnanolone. La ganaxolone est un stéroïde neuroactif qui module positivement et allostériquement les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A) dans le SNC en interagissant avec un site de reconnaissance distinct des autres modulateurs allostériques des récepteurs GABA_A.

Le mécanisme précis par lequel la ganaxolone exerce ses effets thérapeutiques dans le traitement des crises associées au CDD n'est pas connu, mais ses effets anticonvulsivants seraient dus à cette modulation de la fonction du récepteur GABA_A qui assure une modulation constante, ou tonique, de la neurotransmission inhibitrice induite par le GABA.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du traitement des crises associées au CDD chez les patients âgés de 2 ans et plus a été établie dans une étude simple, en double aveugle, randomisée et contrôlée versus placebo chez des patients âgés de 2 à 19 ans (étude 1042-CDD-3001).

Les patients inclus dans l'étude 1042-CDD-3001 présentaient une confirmation moléculaire du variant CDKL5, pathogène ou probablement pathogène, leurs crises n'étant pas contrôlées de manière adéquate par au moins deux médicaments antiépileptiques concomitants antérieurs, et ils présentaient au moins 16 crises motrices par période de 28 jours au cours des deux mois précédant le dépistage.

Au total, 101 patients ont été inclus dans l'étude (51 sous placebo et 50 recevant le médicament). Les patients étaient majoritairement des femmes (79,2 %, ce qui correspond aux caractéristiques démographiques du CDD) et des patients âgés de 2 à 19 ans [moyenne [écart type (ET)]: 7,26 [4,55]], la majorité étant pédiatrique (enfants âgés de 2 à 11 ans [82,2 %], adolescents [16,8 %]), et 96 % des patients recevaient des médicaments antiépileptiques concomitants. Le nombre moyen (ET) de médicaments antiépileptiques concomitants utilisés par les sujets était de 2,2 (1,14) dans le groupe placebo et de 2,6 (1,40) dans le groupe ganaxolone. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (≥ 10 patients) étaient le valproate, le lévétiracétam, le clobazam et la vigabatrine.

Le critère principal d'efficacité était la variation en pourcentage par rapport à la valeur de référence de la fréquence sur 28 jours des crises motrices majeures au cours de la phase de traitement en double aveugle de 17 semaines. Les crises motrices majeures incluent les crises toniques bilatérales, cloniques bilatérales, atoniques, tonico-cloniques généralisées et les crises tonico-cloniques focales à bilatérales. Au départ, le nombre moyen (ET) de crises motrices majeures sur 28 jours était de 104,8 (173,53) pour le placebo et de 117,2 (138,62) pour la ganaxolone.

À la fin de la phase d'entretien de 13 semaines, une différence statistiquement significative de la variation médiane en pourcentage par rapport à la valeur de référence de la fréquence des crises motrices majeures chez les patients traités par ganaxolone par rapport aux patients sous placebo (voir tableau 1) a été observée.

Tableau 1 **Étude 1042-CDD-3001 Modification de la fréquence des crises motrices majeures sur 28 jours dans la phase d'entretien de 13 semaines**

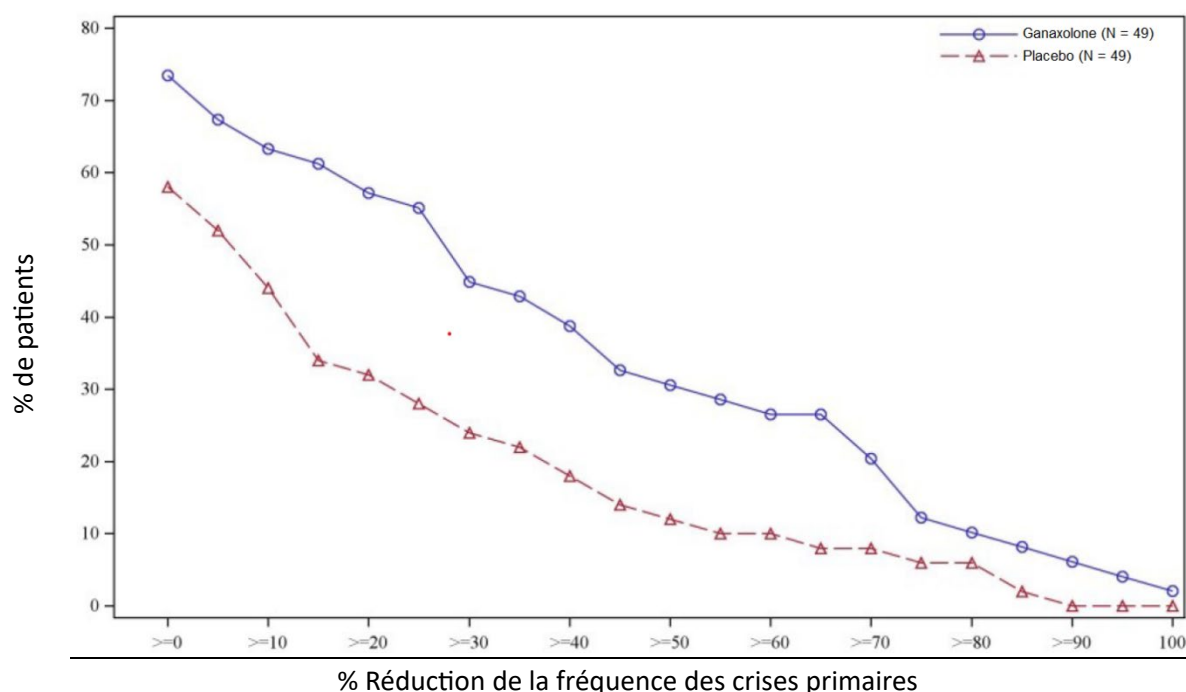
	Placebo	Ganaxolone
Fréquence des crises sur 28 jours pour les types de crises primaires, n	51	49
Entretien de 13 semaines, variation médiane en pourcentage (IC à 95 %)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Valeur de p du test de Wilcoxon		0,0097
Taux de réponse, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Différence (IC à 95 %)		18,6 (2,0, 34,9)
valeur de p ^a		0,0283

IC = intervalle de confiance de 95 %.

^a La réponse est définie comme une réduction d'au moins 50 % par rapport à la valeur de référence de la fréquence des crises motrices pendant 28 jours. La valeur de p est basée sur le test exact de Fisher.

La courbe de réponse cumulée montre que la ganaxolone a entraîné des réductions plus importantes de la fréquence des crises, quel que soit les taux de réponse, que le placebo (voir figure 1).

Figure 1 **Étude 1042-CDD-3001 Courbes cumulées des répondeurs à la fréquence des crises sur 28 jours pour les types de crises motrices – Phase d'entretien de 13 semaines, population en intention de traiter**



Données d'essais menés en ouvert

Les patients atteints de CDD qui ont participé à la phase en double aveugle de 1042-CDD-3001 ont pu poursuivre l'étude et participer à une phase d'extension en ouvert. L'objectif principal de la phase d'extension en ouvert était la sécurité et la tolérance à long terme de la ganaxolone. Pour entrer dans la phase d'extension en ouvert, les patients ont subi une titration croisée en aveugle jusqu'à une dose quotidienne maximale de 63 mg/kg/jour chez les patients de moins de 28 kg ou de 1 800 mg/jour chez les patients d'au moins 28 kg. Des données sont rapportées pour 88 patients qui ont participé à la phase d'extension en ouvert et ont reçu de la ganaxolone pendant une durée maximale de 4,25 ans. Au total, 63,6 % des patients ont interrompu leur participation à l'étude pendant la phase d'extension

en ouvert, principalement en raison d'un arrêt de l'étude décidé par le sujet/parent (17,0 %), d'un manque d'efficacité (18,2 %) et d'effets indésirables (11,4 %).

Population adulte

La population de l'étude 1042-CDD-3001 se composait principalement de patients pédiatriques. Deux patients étaient âgés de 19 ans au moment du recrutement dans l'étude (l'un a été randomisé dans le groupe placebo, l'autre dans le groupe ganaxolone). Sept patients ont atteint l'âge de 18 ans au cours de la phase d'extension en ouvert de l'étude. Pour ces patients (n=9), la variation médiane en pourcentage de la fréquence des crises motrices majeures entre l'inclusion et leurs 3 derniers mois dans la phase en ouvert était de -32,1 % (intervalle de -86,2 % à 72,7 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZTALMY dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique du trouble du déficit en CDKL5 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La ganaxolone est rapidement absorbée, avec une durée jusqu'à la concentration plasmatique maximale observée (T_{max}) de 2,0 à 3,0 heures à l'état d'équilibre (C_{ss}). Les C_{ss} sont réalisées en 2 à 3 jours. Le ganaxolone subit un effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité absolue de la suspension de ganaxolone étant d'environ 13 %.

Les patients pédiatriques âgés de 2 à < 6 ans (poids corporel médian de 14,8 kg), âgés de 6 à < 12 ans (poids corporel médian de 22,6 kg) et âgés de 12 à < 18 ans (poids corporel médian de 36,1 kg) présentaient une C_{max} de 247, 269, et 293 ng/mL et une ASC_{0-24} de 3903, 3998 et 4106 ng*h/mL, respectivement, lorsqu'ils recevaient une dose de 21 mg/kg avec un maximum de 600 mg trois fois par jour. La C_{max} et l' ASC_{0-24} chez les patients adultes étaient respectivement de 292 ng/mL et de 4100 ng*h/mL.

L'administration concomitante de ganaxolone et d'un repas riche en graisses a multiplié la C_{max} par 2 et l' ASC par 3 par rapport aux taux à jeun. L'effet des différents types d'aliments n'est pas connu.

Distribution

La ganaxolone est largement distribuée dans le corps humain et son volume de distribution est d'environ 580 l. La ganaxolone est liée à environ 99 % aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

La ganaxolone est largement métabolisée chez l'homme, et plus de 50 métabolites de phase 1 et de phase 2 ont été détectés. Le profil des métabolites de la ganaxolone à l'état d'équilibre a été caractérisé et est qualitativement similaire au profil observé après une dose unique, mais avec une proportion accrue des métabolites sulfatés. Les métabolites sulfatés ont une longue demi-vie d'élimination. La ganaxolone est métabolisée par le CYP3A4 et le CYP3A5 ; le CYP2B6, le CYP2C19, le CYP2D6, l'UGT1A3, l'UGT1A6, l'UGT1A9, l'UGT2B7 et l'UGB15.

Élimination

La demi-vie ($t_{1/2}$) de la ganaxolone à l'état d'équilibre est de 7,8 à 10,1 heures. Après une dose orale unique de 300 mg de [^{14}C]-ganaxolone administrée à des hommes sains, 55 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les fèces (2 % sous forme inchangée de ganaxolone) et 18 % de la dose totale de radioactivité a été retrouvée dans les urines. Les métabolites de la ganaxolone peuvent avoir une $t_{1/2}$ plus longue que la ganaxolone, jusqu'à 230 heures.

La ganaxolone est excrétée dans le lait maternel, les concentrations étant environ 4 fois plus élevées que dans le plasma (voir rubrique 4.6).

Proportionnalité de la dose et accumulation

La pharmacocinétique de la ganaxolone est généralement linéaire entre 200 mg et 600 mg (ou son équivalent pédiatrique). Lorsque la dose est administrée trois fois par jour, les taux d'accumulation de $C_{\max}$ et d' ASC_{tau} sont respectivement de 1,5 fois et de 1,7 fois.

Populations particulières

Effet de l'âge, du sexe, de la race

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré qu'il n'y avait pas d'effets cliniquement pertinents de l'âge, du sexe ou de l'origine ethnique sur l'exposition à la ganaxolone. Les clairances, volume de distribution et dose maximale absorbée suivent tous une relation allométrique avec le poids. Aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé chez les enfants pesant moins de 28 kg en raison d'une posologie basée sur le poids. Les simulations pharmacocinétiques de la population indiquent que l'exposition à la ganaxolone chez l'adulte est inversement proportionnelle au poids corporel. La pertinence clinique est actuellement inconnue, étant donné que l'efficacité et la sécurité n'ont été démontrées que pour les patients pédiatriques souffrant de CDD et ayant un faible poids corporel.

Population pédiatrique

Les expositions pharmacocinétiques observées chez les patients de l'étude 1042-CDD-3001 étaient comparables dans les groupes d'âge de 2 à moins de 6 ans (poids moyen: 14,8 kg, $n = 45$), de 6 à moins de 12 ans (poids moyen: 22,6 kg, $n = 28$), et de 12 à moins de 18 ans (poids moyen: 36,1 kg, $n = 16$) et de plus de 18 ans (poids moyen: 35,1 kg, $n = 2$). Il n'existe pas de données pharmacocinétiques chez les enfants de moins de 2 ans.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la ganaxolone n'a pas été modifiée de manière significative chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Après administration orale d'une dose unique de 300 mg chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min), l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$ de la ganaxolone a diminué de 8 % et la $C_{\max}$ a diminué de 11 % par rapport à celle observée chez les sujets présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min telle qu'estimée par Cockcroft-Gault). Les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la ganaxolone a été étudiée après administration d'une dose orale unique de 300 mg. Aucun effet cliniquement significatif sur les expositions à la ganaxolone n'a été observé après administration à des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et modérée (classe B de Child-Pugh). Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ont présenté une

augmentation de l'ASC_{0-inf} d'environ 5,8 fois supérieure à celle des patients présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

Études d'interaction médicamenteuse

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* sur la ganaxolone ont démontré qu'aucune autre interaction pharmacocinétique n'est attendue. La ganaxolone n'est pas un inhibiteur ni un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4. *In vitro*, la ganaxolone n'a pas inhibé les protéines UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7. La ganaxolone n'inhibe pas les protéines BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. La ganaxolone n'est pas un substrat pour les protéines BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité par administration répétée

Les effets primaires chez les animaux étaient les observations cliniques du système nerveux central (par exemple, sédation), qui limitaient la dose et étaient attribués à une pharmacologie exagérée.

Dans l'étude toxicologique à doses répétées de 12 mois menée chez des chiens, une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque à ≥ 3 mg/kg/jour (similaire aux niveaux d'exposition clinique) a été observée et des cas de tachycardie sinusale ont été observés à des doses plus élevées. Il n'y a pas eu de changement dans les intervalles QTc, les paramètres de pression artérielle ou les corrélats histopathologiques.

Cancérogénicité/génotoxicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec la ganaxolone chez le rat. La ganaxolone n'est pas considérée comme génotoxique.

Lors d'une étude de cancérogénicité de 6 mois menée sur des souris transgéniques, la ganaxolone n'a révélé aucun potentiel tumorigène ou cancérogène à la dose non clinique maximale de 1 000 mg/kg/jour. À des doses élevées, l'exposition plasmatique (ASC) à la ganaxolone était inférieure à l'exposition ASC chez les patients adultes à la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 800 mg (environ 0,3 fois l'ASC clinique). Le potentiel cancérogène de la ganaxolone reste incertain en raison de la faible exposition chez les souris transgéniques.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les études de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont qu'une valeur limitée étant donné que les niveaux d'exposition étaient nettement inférieurs aux niveaux cliniquement pertinents.

Dans l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, des altérations du cycle œstral ont été observées.

Dans l'étude combinée de développement embryo-fœtal et de développement pré- et post-natal chez le rat, la durée de gestation a été légèrement allongée et de légers retards dans la croissance de la progéniture et les étapes de développement associées se sont produits.

Des études menées chez des rates allaitantes indiquent que la ganaxolone et ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec des concentrations généralement plus élevées dans le lait que dans le plasma.

On ne sait pas si la ganaxolone traverse le placenta.

Toxicité juvénile

Les modifications histologiques chez les jeunes rats étaient similaires à celles observées chez les rats adultes sur la base d'une exposition à l'ASC. La sédation est survenue à des expositions plus faibles chez les adultes que chez les jeunes animaux. Une diminution de la prise de poids corporel et un retard dans la maturation sexuelle sont survenus chez les jeunes mâles et femelles, sans effet sur le cycle œstral ni sur la fertilité ou les paramètres de reproduction. Les niveaux d'exposition chez les jeunes animaux étaient similaires ou inférieurs aux niveaux d'exposition clinique.

L'administration de ganaxolone a entraîné une augmentation dose-dépendante de la neurodégénérescence dans plusieurs régions du cerveau, conformément aux résultats d'autres modulateurs GABA. Il n'y a pas eu de conséquences fonctionnelles et neurocomportementales de cet effet dans l'étude de 13 semaines sur les jeunes rats. Les niveaux d'exposition chez les jeunes animaux étaient similaires ou inférieurs aux niveaux d'exposition clinique.

Potentiel d'abus

La ganaxolone partage avec les benzodiazépines un signal intéroceptif interne/subjectif et une auto-administration soutenue par la dose dans un modèle de récompense chez le rongeur, ce qui suggère que la ganaxolone présente des caractéristiques de renforcement similaires à celles des benzodiazépines.

Dépendance

Des études menées chez l'animal suggèrent que l'arrêt brutal de la ganaxolone peut provoquer des symptômes de sevrage.

Études sur les métabolites

Sur la base de données *in vitro*, un effet hormonal potentiel du métabolite M2 lors d'expositions cliniques ne peut être exclu. Au cours d'études de toxicité à doses répétées avec administration directe de M2 sur une durée allant jusqu'à 6 mois, des changements au niveau de la glande prostatique (diminution de poids, petite taille, diminution de la sécrétion et atrophie) et/ou dans les vésicules séminales (petite taille, diminution de la sécrétion et atrophie) ont été observées chez les rats mâles à des niveaux équivalents aux niveaux d'exposition clinique (0,6 à 2,4 fois), et la pertinence clinique reste inconnue.

Dans une étude chez le rat juvénile avec administrations de doses orales de M2 sur une période de 9 semaines, des signes de puberté précoce chez les femelles, des effets indésirables sur les organes reproducteurs féminins, notamment une diminution du corps jaune et des kystes folliculaires dans les ovaires, et une perturbation du cycle œstral. Chez les mâles, des modifications des vésicules séminales (notamment diminution du poids, taille réduite, atrophie), un retard de la maturation sexuelle et une diminution du poids moyen de l'épididyme et de la prostate ont été observés à des niveaux d'exposition cliniques inférieurs ou équivalents (0,3 à 2 fois l'ASC clinique). Le risque pour l'homme lié à ces effets est inconnu.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose (E464)

Alcool polyvinylique (E1203)
Lauryl sulfate de sodium (E487)
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)
Acide citrique, anhydre (E330)
Citrate de sodium dihydraté (E331)
Arôme artificiel de cerise (y compris propylène glycol [E1520] et alcool benzylique [E1519])
Sucralose (E955)
Émulsion de siméthicone (siméthicone, polysorbate 65, méthylcellulose, polyéthylène glycol monostéarate, monostéarate de glycérol, gomme xanthane, acide benzoïque [E210], acide sorbique et eau purifiée)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

À utiliser dans les 30 jours après la première ouverture du flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) doublé d'une feuille de protection d'induction emballée dans un carton avec des seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables calibrées (piston en PEHD et corps de la seringue en polypropylène), et un ou plusieurs adaptateur(s) de flacon (polyéthylène basse densité).

Chaque boîte en carton contient:

- un flacon de 110 mL avec deux seringues de dosage pour administration par voie orale de 3 mL, deux seringues de dosage pour administration par voie orale de 12 mL et un adaptateur de flacon, ou
- cinq flacons de 110 mL avec cinq seringues de dosage pour administration par voie orale de 12 mL et cinq adaptateurs de flacon.

Chaque seringue de 12 mL est graduée par incréments de 0,25 mL et chaque seringue de 3 mL est graduée par incréments de 0,1 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet (y compris les adaptateurs de flacon utilisés/non utilisés et les seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables) doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm

Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 26 juillet 2023.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Suède

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ZTALMY 50 mg/mL suspension buvable
ganaxolone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 50 mg de ganaxolone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), arôme artificiel de cerise (y compris alcool benzylique [E1519]), émulsion de siméthicone (y compris acide benzoïque [E210]). Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable

Boîte de 1 flacon:

1 flacon de 110 mL

2 seringues pour administration par voie orale réutilisables de 12 mL

2 seringues pour administration par voie orale réutilisables de 3 mL

1 adaptateur de flacon

Boîte de 5 flacons:

5 flacons de 110 mL

5 seringues pour administration orale réutilisable de 12 mL

5 adaptateurs de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter la partie non utilisée 30 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ZTALMY

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ZTALMY 50 mg/mL suspension buvable
ganaxolone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 50 mg de ganaxolone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également: E218, E216, E1519, E210. Consulter la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
110 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation. Voie orale
Bien agiter avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Jeter 30 jours après la première ouverture.
Jeter pour le: ____/____/____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Immedica Pharma AB

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

ZTALMY 50 mg/mL suspension buvable ganaxolone

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant ne commenciez à prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que ZTALMY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations que vous ou votre enfant devez connaître avant de prendre ZTALMY
3. Comment prendre ZTALMY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ZTALMY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que ZTALMY et dans quels cas est-il utilisé

ZTALMY contient la substance active ganaxolone, un stéroïde neuroactif qui agit en se liant à des récepteurs spécifiques et empêche les crises d'épilepsie de survenir au niveau du cerveau.

ZTALMY est utilisé pour le traitement d'un trouble rare de crise d'épilepsie appelé «trouble du déficit en kinases dépendantes des cyclines 5 (CDKL5)» (CDD) chez les patients âgés de 2 à 17 ans. Si ZTALMY contribue à traiter vos crises, il peut toujours continuer à être utilisé lorsque vous ou votre enfant atteignez l'âge de 18 ans.

ZTALMY est utilisé en association avec d'autres médicaments antiépileptiques.

Ce médicament réduira le nombre de crises d'épilepsie quotidiennes auxquelles vous ou votre enfant pourriez être confrontés.

2. Quelles sont les informations que vous ou votre enfant devez connaître avant de prendre ZTALMY

Ne prenez pas ZTALMY

- si vous êtes allergique à la ganaxolone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ZTALMY:

- **si vous ou votre enfant vous sentez somnolent**
ZTALMY peut provoquer de la somnolence ou une sensation d'être trop calme et détendu

(c'est-à-dire une sensation de sédation). Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ZTALMY si vous avez des inquiétudes concernant ces effets ou si vous prenez des médicaments déprimeurs du système nerveux central tels que des médicaments pour traiter les crises d'épilepsie, des opioïdes, des antidépresseurs ou de l'alcool, car ils peuvent augmenter la somnolence et les effets sédatifs de ZTALMY.

- **si vous ou votre enfant avez eu des pensées d'auto-mutilation ou de suicide ;**
Si vous remarquez des changements inhabituels de votre humeur ou de votre comportement ou si vous avez des idées d'automutilation ou de suicide, **contactez immédiatement votre médecin.**
Si vous prenez soin d'un enfant atteint de CDD, soyez attentif à tout changement inhabituel de son humeur ou de son comportement, ou à toute parole qui serait un signe d'idées suicidaires ou d'automutilation. **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, contactez immédiatement votre médecin.**
- **si vous ou votre enfant avez des antécédents de dépendance à l'alcool ou à la drogue**
La prise de ZTALMY peut entraîner de l'abus ou une utilisation inappropriée de ce médicament. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ZTALMY si vous avez des antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues.
- **si vous ou votre enfant avez de graves problèmes de foie**
Votre médecin vous surveillera étroitement pendant le traitement et pourra réduire votre dose de ZTALMY.

Enfants et adolescents

ZTALMY ne doit pas être administré à des enfants de moins de 2 ans puisqu'il n'existe aucune information sur son utilisation chez les enfants de moins de 2 ans.

Autres médicaments et ZTALMY

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La prise de ZTALMY avec certains autres médicaments peut provoquer des effets indésirables, affecter le mode d'action d'autres médicaments ou affecter le mode d'action de ZTALMY.

Ne débutez pas ou n'arrêtez pas la prise d'autres médicaments sans en parler d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien.

Informez votre médecin si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments suivants, car votre dose de ZTALMY devra peut-être être ajustée:

- les médicaments contenant du valproate, qui sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie, peuvent nécessiter une réduction de votre dose de ZTALMY ;
les médicaments susceptibles de réduire le mode d'action de ZTALMY peuvent nécessiter une augmentation de votre dose de ZTALMY ;
- d'autres médicaments antiépileptiques ou anticonvulsivants tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone ;
- des antibiotiques tels que la rifampicine ;
- du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère.

L'interaction entre ce médicament et les contraceptifs oraux n'a pas été étudiée. Adressez-vous à votre médecin si vous prenez des contraceptifs oraux.

ZTALMY et alcool

Il convient de ne pas consommer d'alcool car il peut augmenter la somnolence et les effets sédatifs de ZTALMY.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

ZTALMY n'est pas recommandé si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de contraception.

Allaitement

N'utilisez pas ZTALMY pendant l'allaitement à moins que votre médecin décide que les bénéfices de la prise de ZTALMY sont supérieurs à tous risques éventuels.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ZTALMY peut vous rendre somnolent. Si vous êtes concerné, ne conduisez pas, ne faites pas de vélo ou n'utilisez pas de machine jusqu'à ce que vous vous sentiez plus vigilant.

ZTALMY contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

ZTALMY contient de l'acide benzoïque

Ce médicament contient 0,00068 mg d'acide benzoïque par mL. L'acide benzoïque peut exacerber un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

ZTALMY contient de l'alcool benzylique

Ce médicament contient 0,00023 mg d'alcool benzylique par mL. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'alcool benzylique a été associé au risque d'effets indésirables graves, notamment des problèmes respiratoires (appelés « syndrome haletant ») chez les jeunes enfants. Ne donnez pas à votre nouveau-né (jusqu'à l'âge de 4 semaines), sauf si votre médecin vous le recommande. Ne l'utilisez pas pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (de moins de 3 ans), sauf indication contraire de votre médecin ou de votre pharmacien. Risque accru lié à l'accumulation chez les jeunes enfants. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous avez une maladie du foie ou du rein. En effet, de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et provoquer des effets indésirables (« acidose métabolique »).

ZTALMY contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle

Ce médicament contient 1,02 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle dans chaque mL, ce qui peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

3. Comment prendre ZTALMY

ZTALMY est administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'épilepsie. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Il s'agit d'une suspension buvable (un liquide à avaler). Votre médecin ou pharmacien vous indiquera la quantité (en mL) de la suspension buvable à prendre chaque jour, et combien de fois par jour vous devez la prendre.

Votre médecin calculera la dose en fonction de votre poids corporel. Vous pouvez commencer à prendre une dose faible que votre médecin augmentera progressivement au fil du temps.

Si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique sévère, votre médecin vous prescrira une dose plus faible et suivra un schéma d'augmentation graduelle de la posologie différent.

Patient d'un poids inférieur ou égal à 28 kg

Vous ou votre enfant augmenterez progressivement votre dose sur 4 semaines jusqu'à ce que vous receviez la dose quotidienne maximale recommandée de 63 mg/kg/jour, administrée en trois doses distinctes toutes les 8 heures.

Patients pesant plus de 28 kg

Vous ou votre enfant augmenterez progressivement votre dose sur 4 semaines jusqu'à ce que vous receviez la dose quotidienne maximale recommandée de 1 800 mg/jour, administrée en trois doses distinctes toutes les 8 heures.

Il est recommandé de prendre 3 doses égales au cours de la journée. Cependant, ZTALMY peut vous rendre somnolent et votre médecin peut décider de vous administrer une dose plus faible pendant la journée et une dose plus élevée le soir afin d'éviter tout effet de somnolence pendant la journée.

Adressez-vous à votre médecin si vous n'êtes pas sûr de votre dose ou si vous pensez qu'il pourrait être nécessaire de la modifier.

Comment prendre ZTALMY

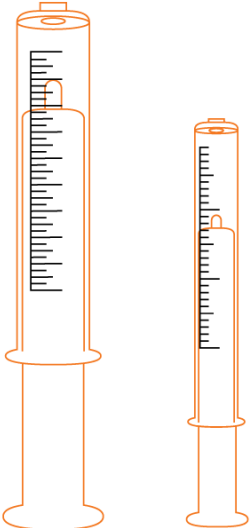
- Prenez le médicament pendant ou peu de temps après les repas
- Si possible, essayez de prendre des aliments similaires (par exemple, avec une teneur en graisse similaire) afin d'obtenir le même effet à chaque fois.
- Ne mélangez pas ZTALMY avec des aliments ou des boissons
- Pour garantir une dose précise, veuillez utiliser les seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables fournies dans chaque boîte.

Consignes d'utilisation

Chaque boîte d'un flacon est fournie avec :

Un flacon de suspension buvable fermé par un bouchon de sécurité enfant

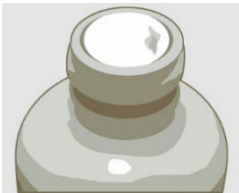


Deux seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables de 12 mL et deux seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables de 3 mL	
Un adaptateur de flacon	

ZTALMY est également fourni dans une boîte contenant cinq flacons de suspension buvable, cinq seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables de 12 mL et cinq adaptateurs de flacon. Veuillez noter que la boîte contenant cinq flacons de ZTALMY ne comporte pas de seringue de dosage pour administration par voie orale réutilisable de 3 mL.

- Si vous n'êtes pas sûr de la manière de préparer ou de prendre la dose prescrite de ZTALMY, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Vous recevrez des seringues de dosage pour administration par voie orale réutilisables de 12 mL et de 3 mL dans la boîte avec flacon unique. Si votre dose est inférieure ou égale à 3 mL, utilisez les petites seringues de 3 mL pour prendre votre médicament. Si votre dose est supérieure à 3 mL, utilisez les grandes seringues de 12 mL pour prendre votre dose.
- Utilisez toujours la bonne seringue de dosage pour administration par voie orale réutilisable fournie avec ZTALMY pour vous assurer que vous mesurez la bonne quantité de ZTALMY. N'utilisez pas de cuillère à usage domestique. Ne mélangez pas ZTALMY avec des aliments ou des boissons pour l'administrer.
- Chaque seringue de dosage de 3 mL peut être utilisée pendant 16 jours consécutifs. Après 16 jours, jetez la seringue de dosage utilisée et utilisez la seringue de rechange contenue dans la boîte
- Utilisez ZTALMY dans les 30 jours suivant la première ouverture du flacon. Un espace est prévu sur l'étiquette du flacon pour noter la date à laquelle le flacon doit être jeté après ouverture, afin de ne pas l'oublier.
- Après 30 jours, jetez tout ZTALMY qui n'a pas été utilisé et utilisez un nouveau flacon.

Préparation du flacon :

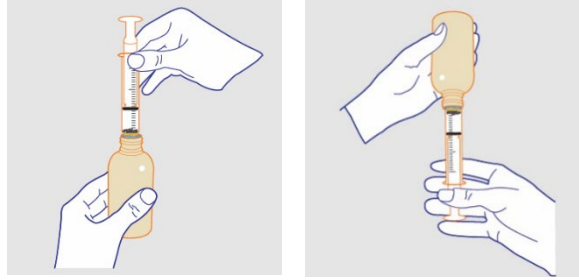
1. Tenez le flacon dans la main et agitez-le bien de haut et en bas pendant 1 minute. Toujours bien agiter le flacon pendant 1 minute, puis laisser reposer le flacon pendant 1 minute pour que la mousse qui s'est formée pendant l'agitation puisse se déposer avant de mesurer et d'administrer chaque dose de ZTALMY. Cela vous aide à mesurer la quantité correcte de médicament. REMARQUE : Cette étape s'applique à chaque dose du médicament.	
2. Retirez le bouchon de sécurité enfant du flacon en poussant le bouchon vers le bas tout en le tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre).	
3. Percez et décollez le sceau d'induction du flacon. REMARQUE : Cette étape ne concerne que la première utilisation du flacon.	
4. Maintenez le flacon hermétiquement fermé d'une main tout en poussant l'adaptateur de flacon fermement dans le col du flacon avec l'autre main, et assurez-vous qu'il soit complètement inséré. L'adaptateur pourrait se détacher et provoquer un étouffement s'il n'est pas complètement inséré. REMARQUE : Ne retirez pas du flacon l'adaptateur de flacon à pression après son insertion.	

Préparation de la dose :

5. Insérez complètement l'embout de la bonne seringue de dosage pour administration par voie orale réutilisable dans l'adaptateur du flacon et, lorsque la seringue pour administration par voie orale est en place, retournez le flacon.

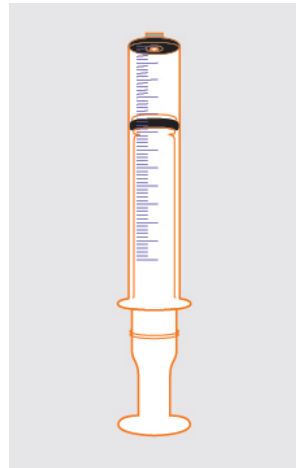
Il est important que vous utilisiez la bonne seringue de dosage pour administration par voie orale réutilisable pour mesurer votre dose :

- Si votre dose est inférieure ou égale à 3 mL (150 mg), vous devez utiliser la petite seringue de 3 mL.
- Si votre dose est supérieure à 3 mL (150 mg), vous devez utiliser la grande seringue de 12 mL.

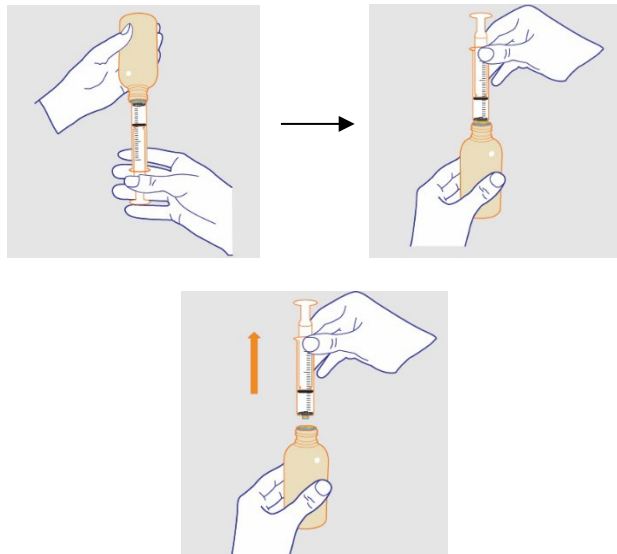


6. Tirez lentement sur le piston de la seringue, de sorte que le volume (nombre de mL) de solution orale nécessaire est aspiré dans la seringue. Alignez l'extrémité du piston sur le marquage du volume requis, comme indiqué ci-contre.

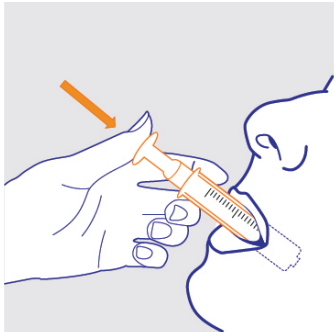
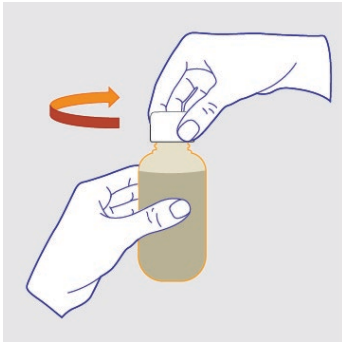
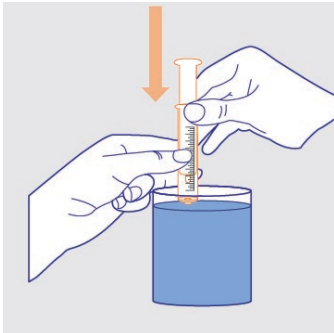
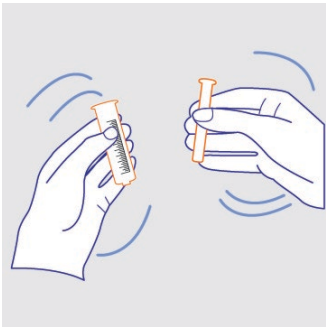
S'il y a une bulle d'air dans la seringue, repoussez le liquide dans le flacon en gardant le flacon à l'envers et répétez l'étape 6 jusqu'à ce que la bulle ait disparu.



7. Retournez le flacon à l'endroit et retirez soigneusement la seringue pour administration par voie orale de l'adaptateur.



Prise ou administration de ZTALMY :

8. Placez l'embout de la seringue pour administration par voie orale à l'intérieur de la joue et poussez doucement le piston pour libérer le médicament. Ne poussez pas le piston avec force ou ne dirigez pas le médicament vers l'arrière de la bouche ou de la gorge.	
9. Revissez fermement le bouchon de sécurité enfant sur la bouteille, en tournant le bouchon vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre). Il n'est pas nécessaire d'enlever l'adaptateur de flacon; le bouchon s'y insère.	
10. Lavez la seringue pour administration orale immédiatement après utilisation. Retirez le piston du corps de la seringue et rincez les deux parties à l'eau du robinet à température ambiante. Avvertimento : N'utilisez pas d'eau de Javel ou d'autres solutions de nettoyage agressives. Ne lavez pas la seringue pour administration orale au lave-vaisselle.	
11. Secouez l'eau des deux parties de la seringue et laissez-les sécher à l'air séparément jusqu'à la prochaine utilisation. Assurez-vous que les deux parties sont complètement sèches avant de replacer le piston dans le corps de la seringue pour la prochaine utilisation. Si les deux parties ne sont pas complètement sèches avant la dose suivante, utilisez la seringue de rechange appropriée fournie dans la boîte.	

Lorsque vous utilisez la seringue de 12 mL accompagnant chaque flacon, ne jetez pas les seringues pour administration orale réutilisables tant que le flacon n'est pas vide. En cas d'utilisation de la seringue de 3 mL, jetez-la après 16 jours.	
12. Répétez les étapes 1 à 3 et 6 à 12 pour chaque dose suivante.	

Si vous avez pris plus de ZTALMY que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de ZTALMY que vous n'auriez dû, informez immédiatement un médecin ou un pharmacien, ou contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche, et prenez le médicament avec vous. Vous pouvez vous sentir somnolent ou endormi si vous prenez trop de médicaments.

Si vous oubliez de prendre ZTALMY

Si vous oubliez de prendre une dose, la dose oubliée peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante prévue. Lorsque la dose suivante doit être administrée dans moins de 4 heures, il est recommandé de ne pas la prendre et de continuer avec la dose suivante prévue.

Si vous arrêtez de prendre ZTALMY

Ne réduisez pas la dose ou n'arrêtez pas de prendre ZTALMY sans en parler d'abord à votre médecin. L'arrêt brutal de ce traitement pourrait augmenter vos crises. Le médecin vous expliquera comment arrêter progressivement ZTALMY.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, celui-ci peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous pouvez présenter les effets indésirables suivants avec ce médicament. **Informez le médecin** si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- somnolence ou envie de dormir ;
- fièvre.

Fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 100) :

- sensation d'être trop calme ou trop détendu ;
- sensation de fatigue excessive pendant la journée ou sommeil plus long que d'habitude la nuit ;
- manque d'énergie ;
- salivation ;
- production de salive plus importante que d'habitude.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement *via* le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ZTALMY

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Jetez tout médicament non utilisé 30 jours après la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ZTALMY

- La substance active est la ganaxolone. Chaque mL de suspension buvable contient 50 mg de ganaxolone.
- Les autres composants sont les suivants: hypromellose (E464), alcool polyvinylique (E1203), lauryl sulfate de sodium (E487), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), acide citrique anhydre (E330), citrate de sodium dihydraté (E331), arôme de cerise artificiel (y compris propylène glycol [E1520] et alcool benzylique [E1519]), sucralose (E955), émulsion de siméthicone (siméthicone, polysorbate 65, méthylcellulose, polyéthylène, glycolmonostéarate, monostéarate de glycérol, gomme xanthane, acide benzoïque [E210], acide sorbique et eau purifiée), eau purifiée (voir également rubrique 2 « ZTALMY contient du sodium ») ; « ZTALMY contient de l'acide benzoïque », « ZTALMY contient de l'alcool benzylique » et « ZTALMY contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle »).

Comment se présente ZTALMY et contenu de l'emballage extérieur

ZTALMY est une suspension buvable de couleur blanche à blanc cassé. Il se présente sous la forme d'un flacon en plastique muni d'un bouchon en plastique de sécurité enfant. Chaque flacon contient 110 mL de suspension buvable.

ZTALMY est fourni dans des boîtes contenant :

- un flacon de suspension buvable, deux seringues doseuses de 12 mL et deux seringues doseuses de 3 mL pour administration par voie orale, et un adaptateur de flacon ; ou
- cinq flacons de suspension buvable, cinq seringues doseuses de 12 mL pour administration par voie orale et cinq adaptateurs de flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suède

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>.