

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ZTALMY 50 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg ganaksolona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml oralne suspenzije sadrži:

- 0,92 mg natrijeva benzoata
- 0,00068 mg benzoatne kiseline
- 0,00023 mg benzilnog alkohola
- 1,02 mg metilparahidroksibenzoata
- 0,2 mg propilparahidroksibenzoata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela do sivkastobijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZTALMY je indiciran za pomoćnu terapiju kod epileptičkih napadaja povezanih s poremećajem nedostatka proteina sličnog ciklin-ovisnoj kinazi 5 (engl. *cyclin-dependent kinase-like 5*, CDKL5) (engl. *CDKL5 deficiency disorder*, CDD) u bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Terapija lijekom ZTALMY može se nastaviti u bolesnika u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju epilepsije.

Doziranje

Djeca i adolescenti

ZTALMY je potrebno postupno titrirati kako bi se postigao pojedinačni klinički odgovor i podnošljivost. Svaki bolesnik koji ne podnosi korake doziranja navedene u tablicama u nastavku može se zadržati na nižoj dozi više dana prije prelaska na sljedeću dozu. Ako se sljedeća doza i dalje ne podnosi, bolesnici se mogu vratiti na prethodnu nižu dozu.

Preporučuje se da se ukupna dnevna doza primjenjuje u tri jednake doze tijekom dana. Ako bolesnik ne podnosi te jednake doze, one se mogu prilagoditi kako bi se ublažili simptomi (npr. somnolencija), pod uvjetom da se primjenjuje ukupna dnevna doza.

Bolesnici težine ≤ 28 kg

Preporučena najveća dnevna doza iznosi 63 mg/kg/dan i daje se u tri odvojene doze (svakih 8 sati). Općenito je potrebna doza od najmanje 33 mg/kg/dan.

Preporučeni raspored titracije za bolesnike tjelesne težine od 28 kg ili manje prikazan je u nastavku:

Tjedan	Doza (uzima se 3 puta dnevno)	ml/kg po jednoj dozi	Ukupna dnevna doza
1. tjedan	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2. tjedan	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3. tjedan	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
od 4. tjedna nadalje	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Bolesnici tjelesne težine > 28 kg

Preporučena najveća dnevna doza iznosi 1800 mg na dan, a daje se u tri odvojene doze (svakih 8 sati). Općenito je potrebna doza od najmanje 900 mg/dan.

Preporučeni raspored titracije za bolesnike tjelesne težine veće od 28 kg prikazan je u nastavku:

Tjedan	Doza (uzima se 3 puta dnevno)	ml po jednoj dozi	Ukupna dnevna doza
1. tjedan	150 mg	3	450 mg
2. tjedan	300 mg	6	900 mg
3. tjedan	450 mg	9	1350 mg
od 4. tjedna nadalje	600 mg	12	1800 mg

Odrasli

Djelotvornost i sigurnost početka liječenja lijekom ZTALMY u bolesnika starijih od 17 godina još nisu utvrđene. U adolescenata kod kojih je dokazana jasna korist od liječenja, ono se može nastaviti u odrasloj dobi. Međutim, ne preporučuje se početak liječenja u odraslih jer djelotvornost i sigurnost u toj populaciji još nisu utvrđene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Prekid liječenja

Ako je potreban prekid liječenja lijekom ZTALMY, dozu treba postupno smanjivati. Za bolesnike s tjelesnom težinom od 28 kg ili manje, smanjenje ukupne dnevne doze treba iznositi 15 mg/kg svaka četiri dana. Za bolesnike s tjelesnom težinom većom od 28 kg, smanjenje ukupne dnevne doze treba iznositi 450 mg svaka četiri dana. ZTALMY se može odmah prekinuti i bez titracije u hitnim slučajevima; međutim, preporučuje se postupno smanjenje kako bi se rizik od povećane učestalosti napadaja i statusa epileptikusa sveo na najmanju moguću mjeru.

Propuštene doze

Propuštene doze mogu se uzeti do 4 sata prije sljedeće predviđene doze. Ako se sljedeća doza treba dati za manje od 4 sata, preporučuje se preskakanje doze i nastavak sa sljedećom predviđenom dozom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema informacija o primjeni lijeka ZTALMY u bolesnika s CDD-om u dobi od 65 godina i starijih. Doze u starijih bolesnika potrebno je pažljivo odabrati na temelju kliničkog stanja i drugih lijekova koji se uzimaju istodobno. Preporučuje se pozorno kliničko praćenje pri započinjanju liječenja kod starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

ZTALMY se može primjenjivati u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega bez prilagodbe doze. Nema iskustva u bolesnika s bubrežnom bolešću u završnoj fazi. Nije poznato može li se ZTALMY dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij B) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij C) početna ciljna doza treba biti upola manja od preporučene ciljne doze. Titraciju doze potrebno je provesti kako je navedeno u tablici(ama) u nastavku.

Doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i tjelesnom težinom od 28 kg ili manje prikazana je u nastavku:

Tjedan	Doza (uzima se 3 puta dnevno)	ml/kg po jednoj dozi	Ukupna dnevna doza
1. tjedan	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
2. tjedan	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
3. tjedan	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
od 4. tjedna nadalje	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i tjelesnom težinom većom od 28 kg prikazana je u nastavku:

Tjedan	Doza (uzima se 3 puta dnevno)	ml po jednoj dozi	Ukupna dnevna doza
1. tjedan	75 mg	1,5	225 mg
2. tjedan	150 mg	3	450 mg
3. tjedan	225 mg	4,5	675 mg
od 4. tjedna nadalje	300 mg	6	900 mg

Više ili niže doze mogu se razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre na temelju pojedinačnog kliničkog odgovora i podnošljivosti.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka ZTALMY u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci. Sigurnost i djelotvornost lijeka ZTALMY u djece mlađe od 2 godine još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za peroralnu primjenu. Nisu dostupni podaci o izvedivosti primjene putem cjevčice za hranjenje enteralnim putem.

ZTALMY se mora uzimati uz obrok ili ubrzo nakon obroka, a svaka se doza treba primijeniti sa sličnim vrstama hrane ako je to moguće (vidjeti dio 5.2). Nemojte miješati u hranu ili piće prije primjene.

ZTALMY se smije primjenjivati samo s pomoću štrcaljki za oralno doziranje za višekratnu uporabu koje se nalaze u svakom pakiranju radi točnije primjene doze.

Svaka štrcaljka za oralnu primjenu od 12 ml građirana je u koracima od 0,25 ml (svako povećanje doze od 0,25 ml odgovara 12,5 mg ganaksolona), a svaka štrcaljka za oralnu primjenu od 3 ml za višekratnu uporabu građirana je u koracima od 0,1 ml (svako povećanje doze od 0,1 ml odgovara 5 mg ganaksolona). Izračunatu dozu treba zaokružiti na najbližu veću građiranu oznaku. Ako je izračunata doza 3 ml (150 mg) ili manje, potrebno je upotrijebiti manju oralnu štrcaljku od 3 ml. Ako je izračunata doza veća od 3 ml (150 mg), potrebno je upotrijebiti veću oralnu štrcaljku od 12 ml.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Somnolencija i sedacija

ZTALMY uzrokuje somnolenciju i sedaciju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ostali depresori središnjeg živčanog sustava, uključujući istodobno primjenjivane lijekove protiv napadaja, opioide, antidepresive i alkohol, mogu pojačati učinak somnolencije i sedacije.

Suicidalno ponašanje i ideacija

Suicidalno ponašanje i ideacija zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Metaanaliza randomiziranih placebom kontroliranih ispitivanja s antiepilepticima pokazala je mali povećani rizik od suicidalnog ponašanja i ideacije. Mehanizam ovog rizika nije poznat. Dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika pri primjeni ganaksolona.

Njegovateljima bolesnika treba savjetovati da prate znakove suicidalnog ponašanja i ideacije ili samoozljeđivanja tijekom liječenja i kada postanu potrebne promjene u režimu liječenja. Njegovateljima treba savjetovati da potraže savjet liječnika ako se pojave znakovi suicidalnog ponašanja i ideacije ili samoozljeđivanja.

Uporaba alkohola

Pokazalo se da ganaksolon u životinjskim modelima potencira učinke alkohola. Bolesnici tijekom liječenja ne smiju uzimati alkohol (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s jakim induktorima citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom i gospinom travom jer mogu smanjiti izloženost ganaksolonu (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij C) zabilježeno je povećanje izloženosti ganaksolonu (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika preporučuje prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Zlouporaba

ZTALMY može uzrokovati zlouporabu (vidjeti dio 5.3).

Ovisnost

Nije bilo moguće procijeniti fizičku ovisnost tijekom kliničkih ispitivanja s ganaksolonom; ispitivanja na životinjama upućuju na to da nagli prekid primjene ganaksolona može uzrokovati simptome ustezanja (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3). Stoga se preporučuje da se ganaksolon postupno smanjuje u skladu s preporukama za doziranje, osim ako simptomi ne nalažu trenutni prekid primjene (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dnevnoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,92 mg natrijeva benzoata i 0,00068 mg benzoatne kiseline u 1 ml. Benzoatna sol i benzoatna kiselina mogu pogoršati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Ovaj lijek sadrži 0,00023 mg benzilnog alkohola u 1 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući probleme s disanjem (zване „sindrom dahtanja”) u male djece. Nemojte davati svom novorođenčetu (do 4 tjedna starosti), osim ako Vam je to preporučio liječnik. Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik. Povećani rizik zbog akumuliranja u male djece. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni, dojite ili imate bolest jetre ili bubrega. To je zbog toga što se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza”).

Ovaj lijek sadrži 1,02 mg metilparahidroksibenzoata i 0,2 mg propilparahidroksibenzoata u 1 ml. Metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat mogu prouzročiti alergijske reakcije (moguće i odgođene).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena s jakim induktorom CYP3A4 smanjit će izloženost ganaksolonu.

Istodobna primjena rifampicina smanjila je AUC_{0-inf} ganaksolona za približno 57-68 %. Antiepileptici koji induciraju enzime (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i primidon) i gospina trava mogu dovesti do sličnog nižeg stupnja izloženosti ganaksolonu u plazmi. U bolesnika koji primaju stabilnu dozu ganaksolona ili u bolesnika koji istodobno započinju ili povećavaju dozu antiepileptičkih lijekova koji induciraju enzime ili gospine trave možda će biti potrebno povećanje doze. Međutim, nemojte prekoračiti najveću dnevnu dozu (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena ganaksolona i itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, povećala je AUC ganaksolona za 17 % u zdravih ispitanika (C_{max} bio je nepromijenjen). Ne očekuje se da će promjene u izlaganju ganaksolonu kada se primjenjuje istodobno s jakim, umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A4 biti klinički značajne.

Inhibitori UGT-a

Ganaksolon je supstrat za UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B15. Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije između lijekova za ganaksolon u kombinaciji s inhibitorima UGT-a kao što je

valproat. Kada se primjenjuju u kombinaciji, može biti potrebno smanjenje doze ganaksolona i/ili inhibitora UGT-a.

Oralna kontracepcijska sredstva

Nije istražena moguća interakcija ganaksolona s oralnim kontraceptivima.

Interakcija etanola

Istodobna primjena s depresivima središnjeg živčanog sustava (uključujući alkohol) može povećati rizik od sedacije i somnolencije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima treba zabraniti konzumiranje alkohola tijekom liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni ganaksolona u trudnica. Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost nisu dostatna (vidjeti dio 5.3).

ZTALMY se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Ganaksolon i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Maksimalna relativna doza ganaksolona za dojenčad izračunata na temelju prosječnog unosa mlijeka iznosi približno 1 % doze za majku. Učinak ganaksolona na dojeno novorođenče/dojenče nije poznat; ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je donijeti odluku o tome treba li prekinuti dojenje ili liječenje lijekom ZTALMY, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci o učincima ganaksolona na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama s obzirom na plodnost nisu dostatna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ZTALMY umjereno do znatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može prouzročiti somnolenciju, sedaciju i nuspojave povezane sa sedacijom, kao što su umor i ataksija, te druge događaje povezane sa središnjim živčanim sustavom, kao što je omaglica (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne upotrebljavaju strojeve (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s CDD-om uključuju somnolenciju (29,4 %) i pireksiju (23,5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave ganaksolona prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s CDD-om s prosječnim trajanjem izloženosti od 411,5 dana (N = 102) navedene su u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Sedacija Hipersomnija Letargija Slinjenje
Poremećaji probavnog sustava		Hipersekrecija sline
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica	

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija i sedacija

ZTALMY može uzrokovati somnolenciju i sedaciju. U placebo kontroliranom ispitivanju CDD-a, incidencija somnolencije i sedacije bila je 31,4 %, odnosno 3,9 % u bolesnika liječenih lijekom ZTALMY, u usporedbi s 15,7 %, odnosno 3,9 % u bolesnika liječenih placebo. Te se nuspojave pojavljuju u ranoj fazi liječenja i povezane su s dozom. Simptomi se mogu ublažiti s nastavkom liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U vezi s predoziranje postoji ograničeno iskustvo u okviru kliničkog ispitivanja. Utvrđeno je da štetni događaji središnjeg živčanog sustava (npr. somnolencija, sedacija) ovise o dozi.

U slučaju predoziranja potrebno je promatrati bolesnika i primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, uključujući praćenje vitalnih znakova.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, drugi antiepileptici, ATK oznaka: N03AX27.

Mehanizam djelovanja

Ganaksolon je metilni analog endogenog neurosteroidnog alopregnanolona. Ganaksolon je neuroaktivni steroid koji pozitivno i alosterički modulira receptore gama-aminomaslačne kiseline tipa A ($GABA_A$) u središnjem živčanom sustavu interakcijom s mjestom prepoznavanja koje se razlikuje od drugih alosteričkih modulatora receptora $GABA_A$.

Točan mehanizam kojim ganaksolon ostvaruje svoje terapijske učinke u liječenju napadaja povezanih s CDD-om nije poznat, ali smatra se da njegovi antikonvulzivni učinci proizlaze iz ove modulacije

funkcije receptora GABA_A koja osigurava stalnu ili toničku modulaciju inhibicijskog neuroprijenosa posredovanog GABA-om.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost liječenja napadaja povezanih s CDD-om u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih utvrđena je u jednom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika u dobi od 2 do 19 godina (ispitivanje 1042-CDD-3001).

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju 1042-CDD-3001 imali su molekularnu potvrdu patogene ili vjerojatno patogene varijante CDKL5, njihovi napadaji nisu bili odgovarajuće kontrolirani pomoću najmanje dva prethodna istodobna antiepileptična lijeka, a imali su najmanje 16 napadaja primarnog tipa u 28 dana u svakom jednomjesečnom razdoblju tijekom razdoblja od 2 mjeseca prije probira.

U ispitivanju je ukupno sudjelovao 101 bolesnik (51 bolesnik primao je placebo, a 50 bolesnika primalo je ispitivani lijek). Bolesnici su uglavnom bile žene (79,2 %; u skladu s demografskim podacima za CDD) u dobi između 2 i 19 godina (srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)]: 7,26 [4,55]), pri čemu je većina njih pripadala pedijatrijskoj skupini (djeca u dobi od 2 do 11 godina [82,2 %], adolescenti [16,8 %]), a istodobni antiepileptični lijekovi primjenjivani su u 96 % bolesnika. Srednja vrijednost broja istodobnih antiepileptičnih lijekova koje su ispitanici upotrebljavali bila je 2,2 (1,14) u skupini koja je primala placebo i 2,6 (1,40) u skupini koja je primala ganaksolon. Najčešći (≥ 10 bolesnika) istodobni antiepileptični lijekovi bili su valproat, levetiracetam, klobazam i vigabatrin.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je postotna promjena učestalosti velikih motoričkih napadaja u 28 dana, u odnosu na početnu vrijednost, tijekom 17-tjedne dvostruko slijepo faze liječenja. Veliki motorički napadaji obuhvaćaju bilateralne toničke, bilateralne kloničke, atoničke, generalizirane toničko-kloničke i žarišne do bilateralne toničko-kloničke napadaje. Na početku liječenja srednja vrijednost (SD) velikih motoričkih napadaja tijekom 28 dana iznosila je 104,8 (173,53) za placebo i 117,2 (138,62) za ganaksolon.

Na kraju faze održavanja u trajanju od 13 tjedana zabilježena je statistički značajna razlika u medijanu postotne promjene učestalosti velikih motoričkih napadaja u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika liječenih ganaksolonom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (vidjeti tablicu 1.).

Tablica 1. Ispitivanje 1042-CDD-3001 Promjena učestalosti velikih motoričkih napadaja u 28 dana tijekom 13-tjedne faze održavanja

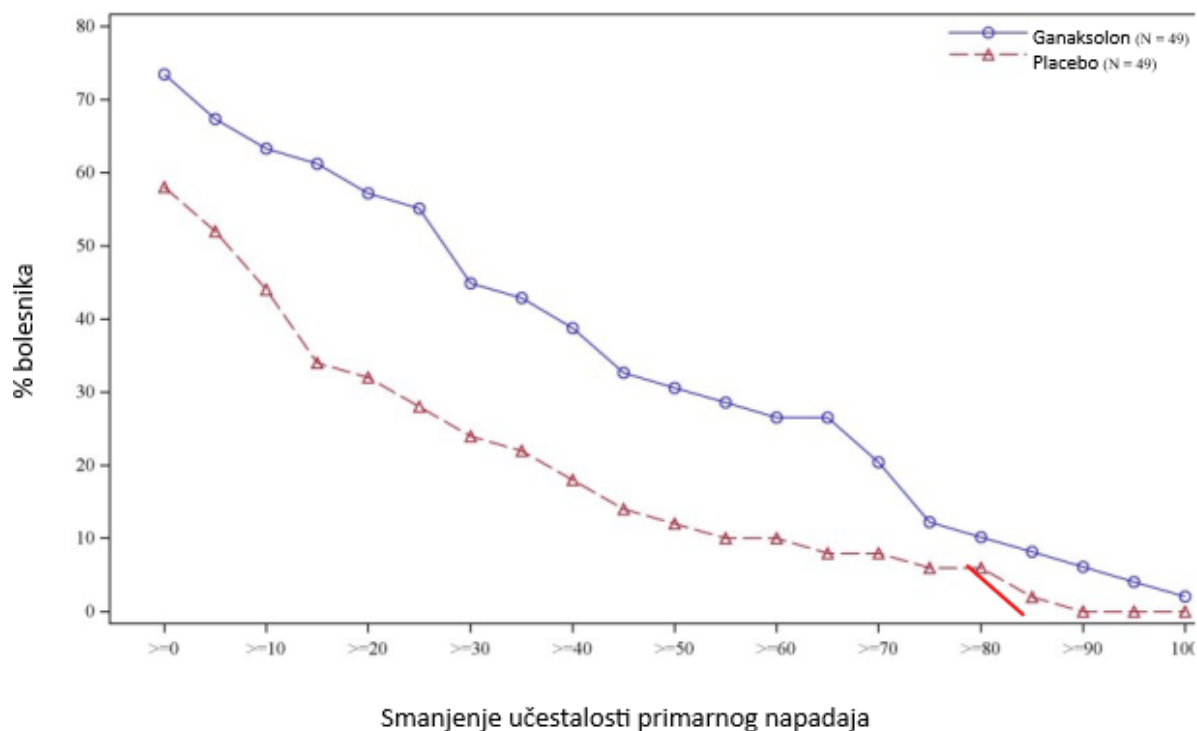
	Placebo	Ganaksolon
učestalost napadaja u 28 dana za primarne vrste napadaja, N	51	49
13-tjedno održavanje, medijan postotne promjene (SD)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
Wilcoxonov test, p-vrijednost		0,0097
Stopa odgovora, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Razlika (95 % CI)		18,6 (2,0; 34,9)
p-vrijednost ^a		0,0283

CI = 95-postotni interval pouzdanosti.

^a Odgovor se definira kao smanjenje učestalosti primarnih napadaja u 28 dana za najmanje 50 % u odnosu na početnu vrijednost. P-vrijednost temelji se na Fisherovom egzaktnom testu.

Krivulja kumulativnog odgovora pokazuje da je primjenom ganaksolona postignuto veće smanjenje učestalosti napadaja po svim stopama odgovora u usporedbi s placebom (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Ispitivanje 1042-CDD-3001 Kumulativne krivulje odgovora u pogledu učestalosti napadaja u 28 dana za primarne vrste napadaja – 13-tjedna faza održavanja, populacija s namjerom liječenja



Podaci iz otvorenih ispitivanja

Bolesnici s CDD-om koji su sudjelovali u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja 1042-CDD-3001 mogli su nastaviti ispitivanje i sudjelovati u fazi otvorenog nastavka ispitivanja. Primarni cilj faze otvorenog nastavka ispitivanja bio je ispitati dugoročnu sigurnost i podnošljivost ganaksolona. Kako bi ušli u fazu otvorenog nastavka ispitivanja, bolesnici su prošli slijepu unakrsnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 63 mg/kg/dan u bolesnika s tjelesnom težinom < 28 kg ili 1800 mg/dan u bolesnika koji su imali najmanje 28 kg. Podaci su iskazani za 88 bolesnika koji su sudjelovali u fazi otvorenog nastavka ispitivanja i koji su primali ganaksolon u razdoblju do 3,5 godina. Ukupno 47,7 % bolesnika prekinulo je sudjelovanje u ispitivanju tijekom faze otvorenog nastavka ispitivanja, uglavnom zbog povlačenja pristanka ispitanika/roditelja (17,0 %), nedostatka djelotvornosti (15,9 %) i štetnih događaja (11,4 %).

Odrasla populacija

Populacija s CDD-om u ispitivanju 1042-CDD-3001 uglavnom se sastojala od pedijatrijskih bolesnika. U vrijeme uključivanja u ispitivanje dva su bolesnika imala 19 godina (jedan je randomiziran u skupinu koja je primala placebo, a drugi u skupinu koja je primala ganaksolon). Sedam bolesnika navršilo je 18 godina tijekom faze otvorenog nastavka ispitivanja. Za te bolesnike (n = 9) medijan postotne promjene učestalosti velikih motoričkih napadaja od početne vrijednosti do zadnja tri mjeseca u fazi otvorenog nastavka ispitivanja iznosio je -32,1 % (raspon od -86,2 % do 72,7 %).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ZTALMY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s poremećajem nedostatka CDKL5 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ganaksolon se brzo apsorbira, s vremenom do maksimalne zabilježene koncentracije u plazmi (T_{max}) od 2,0 do 3,0 sata u stanju dinamičke ravnoteže (C_{ss}). C_{ss} se postiže u roku od 2 do 3 dana.

Ganaksolon se prvo podvrgava metabolizmu prvog prolaska, a apsolutna bioraspoloživost suspenzije ganaksolona iznosi približno 13 %.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do < 6 godina (medijan tjelesne težine 14,8 kg), u dobi od 6 do < 12 godina (medijan tjelesne težine 22,6 kg) i u dobi od 12 do < 18 godina (medijan tjelesne težine 36,1 kg) imali su C_{max} od 247, 269 i 293 mg/ml, odnosno AUC_{0-24} od 3903, 3998 i 4106 ng*h/ml kada su primili dozu od 21 mg/kg s najvećom dozom od 600 mg tri puta dnevno. Vrijednost C_{max} i AUC_{0-24} u odraslih bolesnika iznosila je 292 ng/ml, odnosno 4100 ng*h/ml.

Istodobna primjena ganaksolona i obroka s visokim udjelom masti povećala je C_{max} za dva puta, a AUC za tri puta u usporedbi s razinama natašte. Učinak različitih vrsta hrane nije poznat.

Distribucija

Ganaksolon se opsežno distribuira u cijelom tijelu, a njegov volumen distribucije iznosi približno 580 l. Ganaksolon se približno 99 % veže na proteine u serumu.

Biotransformacija

Ganaksolon se opsežno metabolizira u ljudi, a otkriveno je više od 50 metabolita faze 1 i faze 2. Uzorak metabolita ganaksolona u stanju dinamičke ravnoteže još nije okarakteriziran. Uzorak metabolita u stanju dinamičke ravnoteže može se razlikovati od pojedinačne doze uzimajući u obzir dugi $t_{1/2}$ ganaksolona. Ganaksolon se metabolizira putem enzima CYP3A4 i CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 i UGTB15.

Glavni metabolit (M2) utvrđen je i nije pokazao aktivnost na receptoru GABA_A.

Eliminacija

Poluvijek ($t_{1/2}$) ganaksolona u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 7,8 sati do 10,1 sat. Nakon primjene jedne oralne doze od 300 mg [¹⁴C]-ganaksolona u zdravih muških ispitanika, 55 % ukupne radioaktivnosti pronađeno je u izmetu (2 % kao nepromijenjeni ganaksolon), a 18 % ukupne doze radioaktivnosti pronađeno je u mokraći. Metaboliti ganaksolona mogu imati dulji $t_{1/2}$ od ganaksolona, do 230 sati.

Ganaksolon se izlučuje u majčino mlijeko, koncentracije su bile približno četiri puta veće nego u plazmi (vidjeti dio 4.6).

Proporcionalnost doze i akumulacija

Farmakokinetika ganaksolona općenito je linearna između 200 mg i 600 mg (ili njihovog ekvivalenta u pedijatrijskoj populaciji). Pri doziranju triput na dan, omjer akumulacije C_{max} i AUC_{tau} iznosi 1,5 puta odnosno 1,7 puta.

Posebne populacije

Učinak dobi, spola, rase

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da nema klinički relevantnih učinaka dobi, spola ili rase na izloženost ganaksolonu. CL, V i maksimalna apsorbirana doza prate alometrijski odnos s težinom. Nisu primijećeni klinički relevantni učinci u djece s tjelesnom težinom manjom od 28 kg

zbog doziranja na temelju tjelesne težine. Populacijske farmakokinetičke simulacije upućuju na to da je izloženost ganaksolonu u odraslih bila obrnuto povezana s tjelesnom težinom. Klinička relevantnost trenutačno nije poznata jer su djelotvornost i sigurnost dokazane samo za pedijatrijske bolesnike s CDD-om i niskom tjelesnom težinom.

Pedijatrijska populacija

Zabilježene farmakokinetičke izloženosti u bolesnika u ispitivanju 1042-CDD-3001 bile su usporedive u dobnim skupinama od 2 do manje od 6 godina (srednja vrijednost težine 14,8 kg, n = 45), u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost težine 22,6 kg, n = 28) i u dobi od 12 do manje od 18 godina (srednja vrijednost težine 36,1 kg, n = 16) te u dobi većoj od 18 godina (srednja vrijednost težine 35,1 kg, n = 2). Nema farmakokinetičkih podataka za djecu mlađu od 2 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika ganaksolona nije se znatno mijenjala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nakon oralne primjene jedne doze od 300 mg u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 15 i 30 ml/min), AUC_{0-inf} ganaksolona smanjio se za 8 %, a C_{max} smanjio se za 11 % u usporedbi s onim u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 90 ml/min prema procjeni Cockcroft-Gault formulom). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s bubrežnom bolesti u završnoj fazi.

Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku ganaksolona ispitan je nakon jedne oralne doze od 300 mg. Nisu primijećeni klinički značajni učinci na izloženost ganaksolonu nakon primjene u bolesnika s blagim (Child-Pugh, stadij A) i umjerenim (Child-Pugh, stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh, stadij C) imali su približno 5,8 puta veći AUC_{0-inf} u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Ispitivanja interakcije lijekova

In vitro procjena interakcija lijekova

In vitro ispitivanja s ganaksolonom pokazala su da se ne očekuju druge farmakokinetičke interakcije. Ganaksolon nije inhibitor niti induktor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. *In vitro*, ganaksolon nije inhibirao UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Ganaksolon ne inhibira BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ili BSEP. Ganaksolon nije supstrat za BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ili OATP1B3.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti višekratnih doza i genotoksičnosti.

Toksičnost višekratnih doza

Primarni učinci na životinje bili su klinička opažanja u pogledu središnjeg živčanog sustava (npr. sedacija), koja su ograničavala dozu i pripisana su pretjeranoj farmakologiji.

U 12-mjesečnom toksikološkom ispitivanju s višekratnim dozama u pasa primijećeno je povećanje broja otkucaja srca ovisno o dozi pri ≥ 3 mg/kg/dan (slično kliničkim razinama izloženosti) te je zabilježena pojava sinusne tahikardije pri višim dozama. Nije bilo promjena intervala QTc, parametara krvnog tlaka ili histopatoloških korelata.

Karcinogenost/genotoksičnost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ganaksolonom. Ganaksolon se ne smatra genotoksičnim.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti imaju ograničenu vrijednost jer su razine izloženosti bile znatno niže od klinički relevantnih razina.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, došlo je do promjena u cikličnosti estrusa.

U kombiniranom ispitivanju embrio-fetalnog razvoja te prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, trajanje gestacije neznatno se produžilo, a došlo je i do manjih kašnjenja u rastu potomaka te postizanja s time povezanih razvojnih ciljeva.

Ispitivanja na štakorima u laktaciji upućuju na to da se ganaksolon i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko u koncentracijama koje su općenito veće u mlijeku nego u plazmi.

Nije poznato prolazi li ganaksolon kroz posteljicu.

Juvenilna toksičnost

Histološke promjene u mladim štakora bile su slične promjenama u odraslim štakora na temelju izloženosti (AUC). U odraslim životinja sedacija se pojavila pri nižim razinama izloženosti nego u juvenilnih životinja. U juvenilnih mužjaka i ženki zabilježeno je manje povećanje tjelesne težine i odgađanje spolnog sazrijevanja, bez učinaka na ciklus estrusa ili na druge parametre plodnosti ili reproduktivne parametre. Razine izloženosti u juvenilnih životinja bile su slične ili niže od razina kliničke izloženosti.

Primjena ganaksolona uzrokovala je povećanje neurodegeneracije ovisno o dozi u više moždanih regija, što je u skladu s nalazima za druge modulatore GABA-e. U 13-tjednom ispitivanju provedenom na juvenilnim životinjama nije bilo funkcionalnih, neurobihevioralnih posljedica tog učinka. Razine izloženosti u juvenilnih životinja bile su slične ili niže od razina kliničke izloženosti.

Zlouporaba

Ganaksolon dijeli interni/subjektivni interoceptivni signal s benzodiazepinima i samoprimjenu ovisnu o dozi u modelu nagrađivanja za glodavce, što upućuje na to da ganaksolon ima pojačavajuća svojstva slična benzodiazepinima.

Ovisnost

Ispitivanja na životinjama upućuju na to da nagli prekid liječenja ganaksolonom može uzrokovati simptome ustezanja.

Ispitivanja s metabolitima

Na temelju *in vitro* podataka, ne može se isključiti potencijalni hormonski učinak metabolita M2 pri kliničkim razinama izloženosti. U ispitivanju toksičnosti višekratnih doza u trajanju od četiri tjedna s izravnom primjenom M2, zabilježene su acinarna atrofija i smanjena sekrecija u prostati i sjemenim vezikularnim žlijezdama u mužjaka štakora, a to je bilo u korelaciji sa smanjenom težinom prostate. To se dogodilo na razinama koje su neznatno iznad razina kliničke izloženosti te klinička relevantnost i dalje nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Hipromeloza (E464)
Poli(vinilni alkohol) (E1203)
Natrijev laurilsulfat (E487)
Metilparahidroksibenzoat (E218)
Propilparahidroksibenzoat (E216)
Natrijev benzoat (E211)
Citratna kiselina, bezvodna (E330)
Natrijev citrat dihidrat (E311)
Umjetna aroma višnje (uključujući propilenglikol [E1520] i benzilni alkohol [E1519])
Sukraloza (E955)
Simetikon emulzija (simetikon, polisorbit 65, metilceluloza, polietilenglikolmonostearat, glicerolmonostearat, ksantanska guma, benzoatna kiselina [E210], sorbatna kiselina i pročišćena voda)
Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Upotrijebiti u roku od 30 dana od prvog otvaranja bočice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim (PP) čepom sigurnim za djecu, obložena indukcijskom folijom, pakirana u kutiju s kalibriranim višekratnim štrcaljkama za oralnu primjenu (HDPE klip i polipropilenski spremnik) i nastavak za bočicu (polietilen niske gustoće).

Jedna kutija sadrži:

- jednu bočicu od 110 ml s dvije štrcaljke za doziranje za oralnu primjenu od 3 ml, dvije štrcaljke za doziranje za oralnu primjenu od 12 ml i jedan nastavak za bočicu ili
- pet bočica od 110 ml s pet štrcaljki za doziranje za oralnu primjenu od 12 ml i pet nastavaka za bočicu.

Svaka štrcaljka od 12 ml graduirana je u koracima od 0,25 ml, a svaka štrcaljka od 3 ml graduirana je u koracima od 0,1 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal (uključujući sve rabljene/neiskorištene nastavke za bočice i višekratne štrcaljke za doziranje za oralnu primjenu) potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ZTALMY 50 mg/ml oralna suspenzija
ganaksolon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 50 mg ganaksolona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev benzoat (E211), umjetnu aromu višnje (uključujući benzilni alkohol [E1519]), emulziju simetikona (uključujući benzoatnu kiselinu [E210]). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija

Pakiranje s jednom bočicom:

1 bočica od 110 ml

2 štrcaljke od 12 ml za oralno doziranje za višekratnu upotrebu

2 štrcaljke od 3 ml za oralno doziranje za višekratnu upotrebu

1 nastavak za bočicu

Pakiranje s pet bočica:

5 bočica od 110 ml

5 štrcaljki od 12 ml za oralno doziranje za višekratnu upotrebu

5 nastavaka za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta

Dobro protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Neiskorišteni dio bacite 30 dana nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ZTALMY

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

ZTALMY 50 mg/ml oralna suspenzija
ganaksolon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 50 mg ganaksolona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: E218, E216, E211, E1519, E210. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija
110 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku. Primjena kroz usta
Dobro protresti prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti 30 dana nakon prvog otvaranja.
Baciti do: ___/___/___

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ZTALMY 50 mg/ml oralna suspenzija ganaksolon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZTALMY i za što se koristi
2. Što Vi ili Vaše dijete morate znati prije nego počnete uzimati ZTALMY
3. Kako uzimati ZTALMY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ZTALMY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZTALMY i za što se koristi

ZTALMY sadrži djelatnu tvar ganaksolon, neuroaktivni steroid koji djeluje vezivanjem za specifične receptore i zaustavlja epileptičke napadaje u mozgu.

ZTALMY se koristi za liječenje rijetkog poremećaja epileptičkog napadaja koji se naziva „poremećaj nedostatka proteina sličnog ciklin-ovisnoj kinazi 5 (engl. *cyclin-dependent kinase-like 5*, CDKL5)” (engl. *CDKL5 deficiency disorder*, CDD) u bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Ako ZTALMY pomaže u liječenju napadaja, i dalje se može koristiti kada Vi ili Vaše dijete navršite 18 godina.

ZTALMY se primjenjuje u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima.

Ovim lijekom smanjit će se broj dnevnih epileptičkih napadaja koje možete imati Vi ili Vaše dijete.

2. Što Vi ili Vaše dijete morate znati prije nego počnete uzimati ZTALMY

Nemojte uzimati ZTALMY ako ste alergični na ganaksolon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati ZTALMY:

- **ako Vi ili Vaše dijete osjećate omamljenost**
ZTALMY može uzrokovati omamljenost ili pospanost ili osjećaj pretjerane smirenosti i opuštenosti (tj. osjećaj sedacije). Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati ZTALMY ako ste zabrinuti zbog tih učinaka ili ako uzimate depresore središnjeg živčanog sustava, kao što su drugi lijekovi za liječenje napadaja, opiodi, antidepresivi ili alkohol jer oni mogu povećati pospanost i sedativne učinke lijeka ZTALMY.

- **ako ste Vi ili Vaše dijete pomišljali na samoozljeđivanje ili samoubojstvo**
Ako primijetite neuobičajene promjene raspoloženja ili ponašanja ili pomislite na samoozljeđivanje ili samoubojstvo, **odmah se obratite svojem liječniku.**
Ako se brinete o djetetu s CDD-om, pripazite na sve neobične promjene njegova raspoloženja ili ponašanja ili na sve što dijete govori, a što bi moglo upućivati na to da razmišlja o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. **Ako primijetite bilo što od navedenog, odmah se obratite svojem liječniku.**
- **ako ste Vi ili Vaše dijete u prošlosti bili ovisni o alkoholu ili drogama**
ZTALMY se može zlorabiti ili upotrijebiti u pogrešnu svrhu. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati ZTALMY ako imate povijest bolesti koja uključuje zlorabu alkohola ili droga.
- **ako Vi ili Vaše dijete imate teške probleme s jetrom**
Liječnik će Vas pažljivo pratiti tijekom liječenja i može smanjiti Vašu dozu lijeka ZTALMY.

Djeca i adolescenti

ZTALMY se ne smije davati djeci mlađoj od 2 godine jer nema informacija o primjeni u djece mlađe od te dobi.

Drugi lijekovi i ZTALMY

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Uzimanje lijeka ZTALMY s određenim drugim lijekovima može uzrokovati nuspojave te utjecati na način djelovanja drugih lijekova ili na način djelovanja lijeka ZTALMY.

Nemojte početi ili prestati uzimati druge lijekove bez prethodnog razgovora s liječnikom ili ljekarnikom.

Obavijestite svojeg liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate bilo koji od sljedećih lijekova jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu lijeka ZTALMY:

- lijekove koji sadrže valproat, a koriste se za liječenje epilepsije; možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka ZTALMY;
- lijeke koji mogu smanjiti djelovanje lijeka ZTALMY; možda će biti potrebno povećati dozu lijeka ZTALMY:
- druge lijekove protiv epilepsije ili antikonvulzive kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i primidon;
- antibiotike kao što je rifampicin;
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni lijek za blagu depresiju.

Interakcija između ovog lijeka i oralnih kontraceptiva nije istražena. Ako uzimate oralne kontraceptive, obratite se svojem liječniku.

ZTALMY s alkoholom

Alkohol se ne smije konzumirati jer može povećati pospanost i sedativne učinke lijeka ZTALMY.

Trudnoća

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

ZTALMY se ne preporučuje ako ste trudni ili ste žena reproduktivne dobi, a ne koristite kontracepciju.

Dojenje

Nemojte uzimati lijek ZTALMY tijekom dojenja, osim ako Vaš liječnik odluči da koristi od lijeka ZTALMY nadmašuju sve moguće rizike.

Upravljanje vozilima i strojevima

ZTALMY može izazvati osjećaj pospanosti. Ako tako utječe na Vas, nemojte upravljati motornim vozilom, biciklom ili strojem dok se ne osjetite budnije.

ZTALMY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

ZTALMY sadrži natrijev benzoat i benzoatnu kiselinu

Ovaj lijek sadrži 0,92 mg natrijeva benzoata i 0,00068 mg benzoatne kiseline u 1 ml. Natrijev benzoat i benzoatna kiselina mogu pogoršati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

ZTALMY sadrži benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 0,00023 mg benzilnog alkohola u 1 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući probleme s disanjem (zване „sindrom dahtanja”) u male djece. Nemojte davati svom novorođenčetu (do 4 tjedna starosti), osim ako Vam je to preporučio liječnik. Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik. Povećani rizik zbog akumuliranja u male djece. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni, dojite ili imate bolest jetre ili bubrega. To je zbog toga što se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zване „metabolička acidoza”).

ZTALMY sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat

Ovaj lijek sadrži 1,02 mg metilparahidroksibenzoata i 0,2 mg propilparahidroksibenzoata u 1 ml, što može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

3. Kako uzimati ZTALMY

ZTALMY se uzima pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju epilepsije. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

To je oralna suspenzija (tekućina koju treba progutati). Liječnik ili ljekarnik objasniti će Vam koliko oralne suspenzije (u ml) trebate uzimati svaki dan i koliko puta dnevno.

Liječnik će izračunati dozu u skladu s Vašom tjelesnom težinom. Možete započeti s malom dozom koju će liječnik postupno povećavati tijekom vremena.

Ako imate teško oštećenje funkcije jetre, liječnik će započeti s manjom dozom i slijediti drugačiji raspored titracije.

Bolesnici s tjelesnom težinom manjom od ili jednakom 28 kg

Vi ili Vaše dijete postupno ćete povećavati svoju dozu tijekom četiri tjedna dok ne primite preporučenu najveću dnevnu dozu od 63 mg/kg/dan koja se daje u tri odvojene doze svakih osam sati.

Bolesnici s tjelesnom težinom većom od 28 kg

Vi ili Vaše dijete postupno ćete povećavati svoju dozu tijekom četiri tjedna dok ne primite preporučenu najveću dnevnu dozu od 1800 mg/kg/dan koja se daje u tri odvojene doze svakih osam sati.

Preporučuje se da uzimate tri jednake doze tijekom dana. Međutim, ZTALMY može prouzročiti da se osjećate pospano, a Vaš liječnik može odlučiti da Vam treba dati manju dozu tijekom dana i veću dozu navečer kako biste izbjegli pospanost tijekom dana.

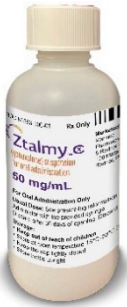
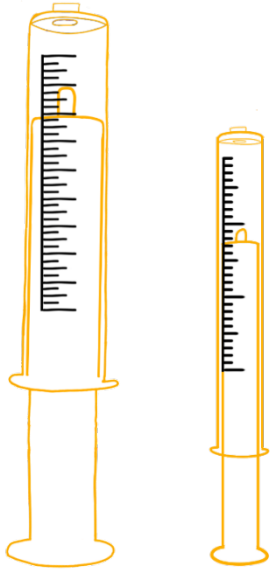

Ako niste sigurni u vezi sa svojom dozom ili mislite da je možda treba promijeniti, obratite se svojem liječniku.

Kako uzimati ZTALMY

- Uzimajte lijek uz obrok ili neposredno nakon obroka
- Ako je moguće, pokušajte uzimati lijek sa sličnom vrstom hrane (npr. sa sličnim sadržajem masti) kako biste svaki put postigli isti učinak
- Nemojte miješati ZTALMY u hranu ili piće.
- Za točnu dozu upotrijebite višekratne štrcaljke za doziranje za oralnu primjenu koje se nalaze u svakom pakiranju.

Upute za uporabu




Svako pakiranje s jednom bočicom isporučuje se sa sljedećim:

jednom bočicom oralne suspenzije koja je zatvorena čepom sigurnim za djecu	
dvjema višekratnim štrcaljkama za doziranje za oralnu primjenu od 12 ml i dvjema štrcaljkama za oralnu primjenu od 3 ml	
jednim nastavkom za bočicu	

ZTALMY se isporučuje i u pakiranju s pet bočica oralne suspenzije, pet višekratnih štrcaljki za doziranje za oralnu primjenu od 12 ml i pet nastavaka za bočicu. Imajte na umu da pakiranje koje sadrži pet bočica lijeka ZTALMY ne sadrži višekratnu štrcaljku za oralno doziranje od 3 ml.

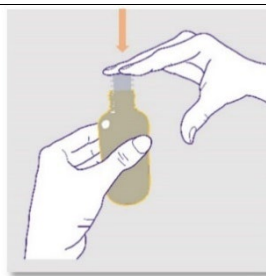
- Ako niste sigurni kako pripremiti ili uzeti propisanu dozu lijeka ZTALMY, obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- U pakiranju s jednom bočicom dobit ćete višekratne štrcaljke od 12 ml i 3 ml za oralno doziranje. Ako je Vaša doza 3 ml ili manje, za uzimanje lijeka koristite manje štrcaljke od 3 ml. Ako je Vaša doza veća od 3 ml, upotrijebite veće štrcaljke od 12 ml da biste uzeli dozu.
- Uvijek upotrebljavajte odgovarajuću višekratnu štrcaljku za oralno doziranje koju ste dobili uz lijek ZTALMY kako biste bili sigurni da ćete izmjeriti odgovarajuću količinu lijeka ZTALMY. Nemojte upotrebljavati kuhinjsku žlicu. Nemojte miješati ZTALMY u hranu ili piće prije primjene.
- Svaka štrcaljka za doziranje od 3 ml može se upotrijebiti tijekom 16 uzastopnih dana. Nakon 16 dana bacite korištenu štrcaljku za doziranje i upotrijebite rezervnu štrcaljku koja se nalazi u kutiji.
- Upotrijebite lijek ZTALMY u roku od 30 dana od prvog otvaranja bočice. Na naljepnici bočice nalazi se prostor na kojem možete zapisati datum za bacanje bočice nakon otvaranja kako ne biste zaboravili.
- Nakon 30 dana bacite eventualno neiskorišteni lijek ZTALMY i upotrijebite novu bočicu.

Priprema bočice:

<p>1. Držite bočicu u ruci i dobro je tresite gore-dolje jednu minutu.</p> <p>Uvijek dobro protresite bočicu tijekom jedne minute, a zatim je ostavite da odstoji još jednu minutu kako bi pjena koja se nakupila tijekom mućkanja nestala prije mjerenja i davanja svake doze lijeka ZTALMY. To Vam pomaže da izmjerite odgovarajuću količinu lijeka.</p> <p>NAPOMENA: Ovaj korak odnosi se na svaku dozu lijeka.</p>	
<p>2. Uklonite čep siguran za djecu na bočici tako da ga gurnete prema dolje i okrenete ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu).</p>	
<p>3. Probušite i uklonite indukcijsku foliju s bočice.</p> <p>NAPOMENA: Ovaj se korak odnosi samo na prvu upotrebu bočice.</p>	
<p>4. Bočicu čvrsto držite jednom rukom, a drugom rukom čvrsto gurnite nastavak za bočicu u vrat bočice i</p>	

pripazite da bude potpuno umetnut. Nastavak može ispasti i izazvati gušenje ako nije u potpunosti umetnut.

NAPOMENA: Nemojte vaditi nastavak za bočicu iz bočice nakon što ga umetnete.

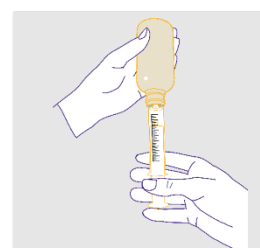


Priprema doze:

5. Vrh odgovarajuće višekratne štrcaljke za doziranje za oralnu primjenu u potpunosti umetnite u nastavak za bočicu i okrenite bočicu naopako kada postavite štrcaljku na mjesto.

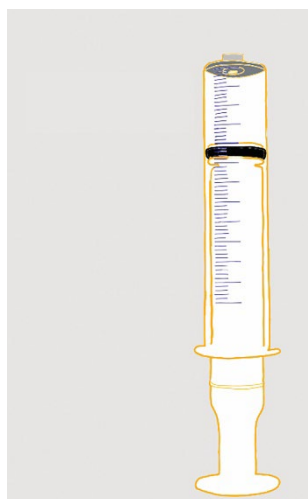
Važno je da za mjerenje doze upotrebljavate odgovarajuću višekratnu štrcaljku za doziranje za oralnu primjenu:

- ako je Vaša doza 3 ml (150 mg) ili manje, trebate upotrijebiti manju štrcaljku od 3 ml
- ako je Vaša doza veća od 3 ml (150 mg), trebate upotrijebiti veću štrcaljku od 12 ml.

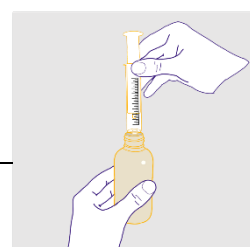
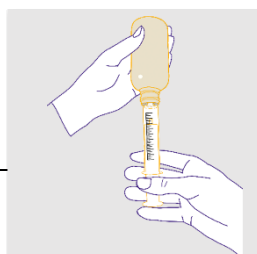


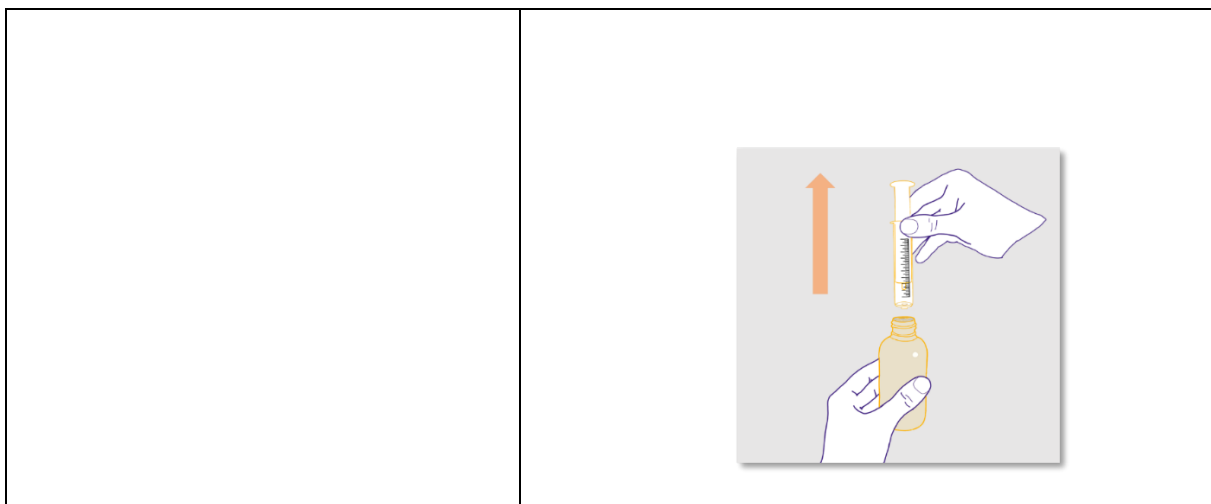
6. Polako povlačite klip štrcaljke tako da se potreban volumen (broj ml) otopine uvuče u štrcaljku. Poravnajte kraj klipa s odgovarajućom oznakom volumena, kao što je prikazano.

Ako se u štrcaljki nalazi zračni mjehurić, tekućinu potisnite natrag u bočicu dok je držite naopako te ponovite 6. korak sve dok mjehurić ne nestane.



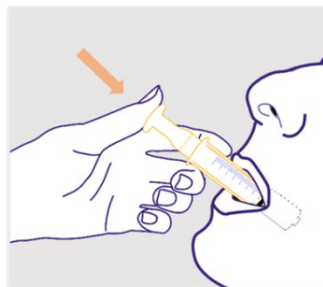
7. Okrenite bočicu uspravno i pažljivo izvucite oralnu štrcaljku iz nastavka.



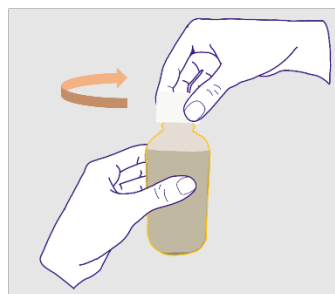


Uzimanje ili davanje lijeka ZTALMY:

8. Vrh oralne štrcaljke naslonite s unutrašnje strane obraza i nježno gurnite klip kako biste oslobodili lijek. Nemojte snažno pritiskati klip ili usmjeravati lijek na stražnju stranu usta ili grla.

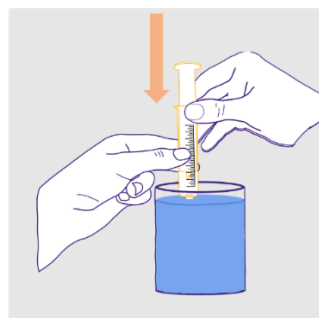


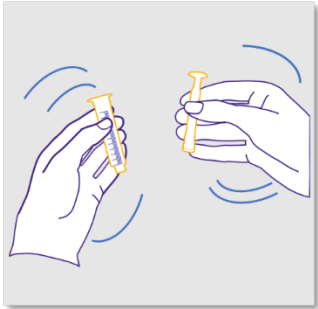
9. Čvrsto zavrtnite čep siguran za djecu na bočicu okretanjem čepa udesno (u smjeru kazaljke na satu). Ne morate ukloniti nastavak za bočicu; čep će stati preko njega.



10. Oralnu štrcaljku operite odmah nakon uporabe. Uklonite klip iz spremnika štrcaljke i isperite oba dijela vodom iz slavine sobne temperature.

Upozorenje:
Nemojte upotrebljavati izbjeljivač ili neke druge jake otopine za čišćenje.
Nemojte prati oralnu štrcaljku u perilici posuđa.



<p>11. Otresite vodu iz oba dijela štrcaljke i ostavite ih da se zasebno osuše na zraku do sljedeće upotrebe. Provjerite jesu li oba dijela potpuno suha prije nego što klip vratite u spremnik štrcaljke za sljedeću uporabu. Ako oba dijela nisu potpuno suha prije sljedeće doze, upotrijebite odgovarajuću rezervnu štrcaljku koja se nalazi u pakiranju.</p> <p>Ako upotrebljavate štrcaljku od 12 ml koja je priložena svakoj bočici, nemojte bacati višekratne oralne štrcaljke dok bočica ne bude prazna. Ako upotrebljavate štrcaljku od 3 ml, bacite je nakon 16 dana.</p>	
<p>12. Ponovite korake od 1. do 3. i od 6. do 12. za svaku sljedeću dozu.</p>	

Ako uzmete više lijeka ZTALMY nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više lijeka ZTALMY nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ili se obratite najbližem bolničkom odjelu za hitne slučajeve i ponesite lijek sa sobom. Možete osjetiti omamljenost ili pospanost zbog uzimanja previše lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti ZTALMY

Ako ste zaboravili uzeti dozu, propuštenu dozu moguće je uzeti do 4 sata prije sljedeće predviđene doze. Ako se sljedeća doza treba dati za manje od 4 sata, preporučuje se preskakanje doze i nastavak sa sljedećom predviđenom dozom.

Ako prestanete uzimati ZTALMY

Nemojte smanjivati dozu ili prestati uzimati lijek ZTALMY bez prethodnog razgovora s liječnikom. Nagli prekid liječenja mogao bi povećati broj napadaja. Liječnik će Vam objasniti kako postupno prestati uzimati lijek ZTALMY.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće su sljedeće nuspojave povezane s ovim lijekom. **Obavijestite liječnika** ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj omamljenosti ili pospanosti;
- vrućica.

Često (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba):

- osjećaj pretjerane smirenosti ili opuštenosti;
- osjećaj pretjeranog umora tijekom dana ili spavanje duže nego inače noću;
- nedostatak energije;
- slinjenje;
- stvaranje više sline nego obično.

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ZTALMY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Neiskorišteni lijek bacite 30 dana nakon prvog otvaranja.

Nemojte bacati lijekove u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZTALMY sadrži

- Djelatna tvar je ganaksolon. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 50 mg ganaksolona.
- Drugi sastojci su: hipromeloza (E464), poli(vinilni alkohol) (E1203), natrijev laurilsulfat (E487), metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev benzoat (E211), bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev citrat dihidrat (E311), umjetna aroma višnje (uključujući propilenglikol [E1520] i benzilni alkohol [E1519]), sukraloza (E955), emulzija simetikona (simetikon, polisorbat 65, metilceluloza, polietilen, glikolmonostearat, glicerol monostearat, ksantanska guma, benzoatna kiselina [E210], sorbatna kiselina i pročišćena voda), pročišćena voda (pogledajte i dio 2 „ZTALMY sadrži natrij“; „ZTALMY sadrži natrijev benzoat“, „ZTALMY sadrži benzoatnu kiselinu“, „ZTALMY sadrži benzilni alkohol“ i „ZTALMY sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat“).

Kako ZTALMY izgleda i sadržaj pakiranja

ZTALMY je bijela do sivkasto bijela oralna suspenzija. Isporučuje se u plastičnoj bočici s plastičnim čepom sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 110 ml oralne suspenzije.

ZTALMY se isporučuje u sljedećim pakiranjima:

- jedna bočica oralne suspenzije, dvije štrcaljke za doziranje od 12 ml i dvije štrcaljke za doziranje od 3 ml te jedan nastavak za bočicu; ili
- pet bočica oralne suspenzije, pet štrcaljki za doziranje za peroralnu primjenu od 12 ml i pet nastavaka za bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuukatu 7

FI-24100 Salo
Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Deutschland
Österreich
Orion Pharma GmbH
Tel.: + 49 40 899 6890

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

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

Ísland
Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Κύπρος
Lifepharm (ZAM) Ltd
Tel.: +357 22056300

Lietuva
UAB Orion Pharma
Tel.: +370 5 276 9499

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 4000 4210

Portugal
Orionfin Unipessoal Lda
Tel.: + 351 21 154 68 20

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

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

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

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

Irska
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

Malta

Salomone Pharma
Tel.: +356 21220174

Sverige

Orion Pharma AB
Tel.: + 46 8 623 6440

Slovenská republika

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

България

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.