

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi þess komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ZTALMY 50 mg/ml mixtúra, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml lausnar til inntöku inniheldur 50 mg af ganaxólóni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml lausnar til inntöku inniheldur:

- 0,92 mg af natríumbensóati
- 0,00068 mg af bensósýru
- 0,00023 mg af bensýlalkóhóli
- 1,02 mg af metýlparahýdroxýbensóati
- 0,2 mg af própýlparahýdroxýbensóati

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lausn til inntöku

Hvít til beinhvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZTALMY er ætlað sem viðbótarmeðferð á flogaköstum af völdum CDKL5-skorts-kvilla (e. CDD) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Halda má áfram meðferð með ZTALMY hjá sjúklingum 18 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð við flogaveiki skulu hefja meðferð og hafa umsjón með henni.

Skammtar

Börn og unglingar

Stilla skal ZTALMY-skammta smám saman til að fá fram einstaklingsbundna svörun og þol. Halda má sjúklingi sem þolir ekki skömmtunarþrepinn sem sýnd eru í töflunum að neðan á lægri skammtinum í viðbótar daga áður en farið er upp í næsta skammt. Ef næsti skammtur þolist samt ekki geta sjúklingar farið aftur niður í fyrri lægri skammt.

Mælt er með því að heildardagsskammtur sé gefinn í 3 jöfnum skömmtum yfir daginn. Ef sjúklingurinn þolir það ekki má aðlaga skammtinn til að hafa stjórn á einkennum (t.d. svefndruna) að því gefnu að heildardagsskammturinn sé gefinn.

Sjúklingar sem vega ≤ 28 kg:

Ráðlagður hámarks dagsskammtur er 63 mg/kg á dag, gefinn í þrem aðskildum skömmtum (á 8 klst. fresti). Yfirleitt er þörf á lágmarksskammtinum 33 mg/kg á dag.

Ráðlögð skammtastillingaráætlun fyrir sjúklinga sem vega 28 kg eða minna kemur fram að neðan:

Vika	Skammtur (gefinn 3 sinnum á dag)	ml/kg í stökum skammti	Heildardags-skammtur
Vika 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Vika 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Vika 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Vika 4 - áframhaldandi	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Sjúklingar sem vega > 28 kg:

Ráðlagður dagsskammtur er 1800 mg á dag, gefinn í þrem aðskildum skömmtum (á 8 klst. fresti). Yfirleitt er þörf á lágmarksskammtinum 900 mg/dag.

Ráðlögð skammtastillingaráætlun fyrir sjúklinga sem vega meira en 28 kg kemur fram að neðan:

Vika	Skammtur (gefinn 3 sinnum á dag)	ml í stökum skammti	Heildardags-skammtur
Vika 1	150 mg	3	450 mg
Vika 2	300 mg	6	900 mg
Vika 3	450 mg	9	1350 mg
Vika 4 - áframhaldandi	600 mg	12	1800 mg

Fullorðnir

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun af því að byrja meðferð með ZTALMY hjá sjúklingum yfir 17 ára aldri. Hjá unglingum þar sem sýnt hefur verið fram á skýran ávinning af meðferð má halda henni áfram fram á fullorðinsár. Ekki er þó ráðlagt að hefja meðferð hjá fullorðnum þar sem ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim sjúklingahópi. (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Meðferð hætt

Ef hætta þarf meðferð með ZTALMY skal minnka skammtinn smám saman. Hjá sjúklingum sem vega 28 kg eða minna skal minnkun dagsskammts vera 15 mg/kg á fjögurra daga fresti. Hjá sjúklingum sem vega meira en 28 kg skal minnkun heildardagsskammts vera 450 mg á fjögurra daga fresti. Í neyð má hætta meðferð með ZTALMY tafarlaust og án þess að minnka skammtana smátt og smátt. Engu að síður er ráðlagt að minnka skammta smám saman til að lágmarka hættu á tíðari flogum og flogafári.

Ef skammtur gleymist

Taka má skammt sem gleymdist allt að 4 klst. fyrir næsta áætlaða skammt. Ef minna en 4 klst. eru fram að næsta skammti er mælt með því að sleppa skammtinum og halda áfram með næsta áætlaða skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ZTALMY hjá sjúklingum með CDD sem eru 65 ára eða eldri. Velja skal skammta hjá öldruðum sjúklingum vandlega í ljósi sjúkdómsástands og lyfja sem

tekin eru samhliða. Þegar meðferð er hafin hjá öldruðum sjúklingi er mælt með því að hafa náð klínískt eftirlit með honum.

Skert nýrnastarfsemi

Gefa má ZTALMY sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi án skammtaaðlögunar. Engin reynsla er til af sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er vitað hvort ZTALMY skilst út með skilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða miðlungsmikla (Child-Pugh B) skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) skal upphaflegur marksskammtur vera þriðjungur ráðlagðs marksskammts. Framkvæma skal skammtastillingu eins og lýst er í töflunni (töflunum) að neðan.

Skammtur hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi sem vega 28 kg eða minna kemur fram að neðan:

Vika	Skammtur (gefinn 3 sinnum á dag)	ml/kg í stökum skammti	Heildardagsskammtur
Vika 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Vika 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Vika 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Vika 4 - áframhaldandi	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Skammtur hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi sem vega meira en 28 kg kemur fram að neðan:

Vika	Skammtur (gefinn 3 sinnum á dag)	ml í stökum skammti	Heildardagsskammtur
Vika 1	50 mg	1	150 mg
Vika 2	100 mg	2	300 mg
Vika 3	150 mg	3	450 mg
Vika 4 - áframhaldandi	200 mg	4	600 mg

Íhuga má að gefa stærri eða minni skammta hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi á grunni einstaklingsbundinnar svörunar og þols.

Börn

Notkun ZTALMY á ekki við hjá ungbörnum undir 6 mánaða aldri. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ZTALMY hjá börnum undir 2 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Aðeins til inntöku. Engin gögn liggja fyrir um hvort vænlegt er að gefa lyfið með næringarslöngu.

Taka skal ZTALMY með mat eða stuttu síðar og gefa skal hvern skammt með svipuðum mat ef hægt er (sjá kafla 5.2). Blandið ekki saman við mat eða drykk áður en gefið er.

Aðeins skal gefa ZTALMY með endurnýtanlegum munngjafarsprautum sem fylgja í öllum pakkningum þannig að gjöfin verði nákvæmari.

Hver 12 ml endurnýtanleg munngjafarsprauta er kvörðuð með 0,25 ml bili milli strika (hvert 0,25 ml bil samsvarar 12,5 mg af ganaxólóni) og hver 3 ml endurnýtanleg inntökusprauta er kvörðuð með 0,1 ml bili milli strika (hvert 0,1 ml bil samsvarar 5 mg af ganaxólóni). Námunða skal reiknaðan skammt að næsta kvörðunarstriki. Ef reiknaður skammtur er 3 ml (150 mg) eða minni skal nota 3 ml inntökusprautuna. Ef reiknaður skammtur er stærri en 3 ml (150 mg) skal nota 12 ml inntökusprautuna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Svefndrungi og slæving

ZTALMY veldur svefndruna og slævingu (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Önnur lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfi, þ.m.t. flogalyf sem notuð eru jafnhliða, ópíóíðar, þunglyndislyf og alkóhól gætu magnað svefndruna og slævandi áhrif.

Sjálfsvígshegðun og -hugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshegðun og -hugsunum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með flogaveikislyfjum við nokkrum ábendingum. Yfirlitsrannsókn á slembuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu á flogaveikislyfjum hefur sýnt fram á lítilla aukna hættu á sjálfsvígshegðun og -hugsunum. Ekki er vitað hvað veldur þeirri auknu hættu. Út frá tiltækum gögnum er ekki hægt að útiloka að ganaxólón auki þessa hættu.

Ráðleggja skal umönnunaraðilum sjúklinga að fylgjast með vísbendingum um sjálfsvígshegðun og -hugsanir eða sjálfsskaðandi hegðun meðan á meðferð stendur og þegar breyta þarf meðferðaráætlun. Ráðleggja skal umönnunaraðilum sjúklinga að leita læknishjálpar ef fram koma vísbendingar um sjálfsvígshegðun og -hugsanir eða sjálfsskaðandi hegðun.

Notkun áfengis

Í dýralíkönnum hefur verið sýnt fram á að ganaxólón magni áhrif áfengis. Sjúklingar skulu ekki neyta áfengis meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5.)

CYP3A4-virkjar

Forðast skal notkun samhliða sterkum sýtókróm P450 (CYP) 3A4-virkjum t.d. karbamesapíni, fenóbarbítali, fenýtóíni, prímídóni, rifampísíni og jóhannesarjurt því þeir geta dregið úr útsetningu fyrir ganaxólóni (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Aukin útsetning fyrir ganaxólóni greindist hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 5.2). Mælt er með skammtaaðlögun hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Misnotkun

Hægt er að misnota ZTALMY (sjá kafla 5.3).

Ávanabinding

Ekki var hægt að meta líkamlega ávanabindingu í klínískum rannsóknum með ganaxólóni; dýratilraunir benda til þess að sé notkun ganaxólóns hætt skyndilega kunni það að valda fráhvarfseinkennum (sjá kafla 5.1 og 5.3). Því er mælt með því að notkun ganaxólóns sé hætt smám saman samkvæmt skammtaráðleggingum nema einkenni kalli á að notkun þess sé hætt tafarlaust (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum dagsskammti, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,92 mg af natríumbensóati og 0,00068 mg af bensósýru í hverjum ml. Bensósalt og bensósýra kunna að auka gulu (gulnun húðar og augna) hjá nýfæddum börnum (allt að 4 vikna gömlum).

Lyfið inniheldur 0,00023 mg af bensýlalkóhóli í hverjum ml. Bensýlalkóhól kann að valda ofnæmisviðbrögðum. Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum (sem kallast heilkenni andkafa eða „gasping syndrome“) hjá ungum börnum. Ekki má gefa lyfið nýfæddu barni (allt að 4 vikna gömlu) nema samkvæmt ráðleggingum læknis. Ekki má nota lyfið lengur en í viku hjá ungum börnum (innan við 3 ára gömlum) nema samkvæmt ráðleggingum læknis eða lyfjafræðings. Aukin hætta er vegna uppsöfnunar hjá ungum börnum. Konur skulu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þær eru þungaðar eða með barn á brjósti og einnig sjúklingar með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Ástæðan er að mikið magn af bensýlalkóhóli getur safnast fyrir í líkamanum og valdið aukaverkunum (efnaskiptablóðsýringu)

Lyfið inniheldur 1,02 mg af metýlparahýdroxýbensóati og 0,2 mg af própýlparahýdroxýbensóati í hverjum ml. Metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat kunna að valda ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

CYP3A4-virkjar

Gjöf samhliða sterkum CYP3A4-virki dregur úr útsetningu fyrir ganaxólóni.

Samhliða gjöf rifampísíns minnkaði AUC_{0-inf} ganaxólóns um u.þ.b. 57-68%. Flogaveikilyf sem verka sem ensím-virkjar (t.d. karbamasepín, fenýtóín, fenóbarbítal og prímídón) og jóhannesarjurt kunna að leiða til álíka minnkunar á útsetningu fyrir ganaxólóni í plasma. Hjá sjúklingum á stöðugum skammti af ganaxólóni eða hjá sjúklingum sem eru að byrja á eða stækka skammt á samhliða ensím-virkjandi flogaveikilyfjum eða jóhannesarjurt getur skammtastækkun reynst nauðsynleg, ekki skal þó farið fram úr hámarksdagsskammti (sjá kafla 4.4).

CYP3A4-hemlar

Samhliða gjöf ganaxólóns með ítrakónasóli, öflugum CYP3A4-hemli, jókst AUC ganaxólóns um 17% hjá heilbrigðum þátttakendum (C_{max} var óbreytt). Ekki er búist við að breytingar á útsetningu fyrir ganaxólóni þegar það er gefið samhliða öflugum, meðalöflugum eða veikum CYP3A4-hemlum séu klínískt marktækar.

UGT-hemlar

Ganaxólón er hvarfefni fyrir UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B15. Formlegar rannsóknir á milliverkunum milli lyfja hafa ekki verið gerðar með ganaxólóni samhliða UGT-hemlum svo sem valpróati. Það kann að vera nauðsynlegt að minnka skammt ganaxólóns og/eða UGT-hemilsins þegar þau lyf eru gefin saman.

Getnaðarvarnir til inntöku

Möguleg milliverkun ganaxólóns við getnaðarvarnir til inntöku hefur ekki verið rannsökuð.

Milliverkun við etanól

Samhliða notkun með lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið (þ.m.t. áfengi) kann að auka hættu á slævingu og svefndruna (sjá kafla 4.4). Meina skal sjúklingum að drekka áfengi meðan á meðferð stendur.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ganaxólóns á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsinga úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun ZTALMY á meðgöngu eða hjá konum á barneignaaldri sem nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ganaxólón og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól. Miðað við meðalmjólkurneyslu er reiknaður hámarks hlutfallslegur skammtur ungbarns af ganaxólóni u.þ.b. 1% af skammti móðurinnar. Áhrif ganaxólóns á ungbörn/nýbura á brjósti eru óþekkt. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinginn.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta töku ZTALMY.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir gögn um áhrif ganaxólóns á frjósemi hjá mönnum. Rannsóknir á dýrum eru ófullnægjandi með tilliti til áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ZTALMY hefur væg til mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, því það kann að valda svefndruna, slævingu og aukaverkunum tengdum slævingu, svo sem þreytu og skertri samhæfingu og öðrum áhrifum tengdum miðtaugakerfinu, svo sem sundli (sjá kafla 4.4). Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar af lyfinu sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum á CDD eru svefndruni (29,4%) og sótthiti (23,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið af ganaxólóni í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með CDD með meðalútsetningartíma upp á 411,5 daga (N=102) eru taldar upp í töflunni að neðan eftir líffærum og tíðni.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Taugakerfi	Svefndrungi	Slæving Svefnsækni Svefnhöfgi Slefa
Meltingarfæri		Ofseyting munnvatns
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Svefndrungi og slæving

ZTALMY getur valdið svefndrunga og slævingu. Í rannsókn á CDD með samanburði við lyfleysu var tíðni svefndrunga 31,4% og slævingar 3,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ZTALMY samanborið við 15,7% og 3,9%, í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu. Þessar aukaverkanir koma fram snemma í meðferðinni og eru skammtaháðar; einkenni kunna að minnka með áframhaldandi meðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla úr klínískum rannsóknum er til af ofskömmtnun. Tilkynnt hefur verið að aukaverkanir á miðtaugakerfi (t.d. svefndrungi, slæving) séu skammtaháðar. Ef sjúklingur fær ofskammt, skal fylgjast með honum og veita viðeigandi meðferð við einkennum, þ.m.t. hafa eftirlit með lífsmörkum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX27.

Verkunarháttur

Ganaxólón er metýl-hliðstæða innræna taugasterans allópregnanólóns. Ganaxólón er taugavirkur steri sem stillir viðtaka gamma-aminósamjörðsýru af gerð A ($GABA_A$) í miðtaugakerfi á jákvæðan og stýrilnæman hátt með því að víxlverka við kenniset sem er aðgreint frá öðrum stýrilnæmum $GABA_A$ -viðtakastillum.

Ekki er vitað nákvæmlega hvernig lækningaverkun ganaxólóns á sér stað í meðferð við flogum af völdum CDD, en krampastillandi áhrif þess eru talin stafa af þessari stillingu $GABA_A$ -viðtaka sem veldur stöðugri, eða styrkri, stillingu á $GABA$ -miðluðu hamlandi taugaboðferli.

Verkun og öryggi

Verkun í meðferð við flogum af völdum CDD hjá sjúklingum 2 ára og eldri var ákvörðuð í einni, tvíblindri, slembaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 19 ára (rannsókn 1042-CDD-3001).

Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókn 1042-CDD-3001 voru með erfðafræðilega staðfest sjúkdómsvaldandi eða líklega sjúkdómsvaldandi CDKL5-afbrigði, höfðu ekki náð stjórn á flogum með a.m.k. 2 samhlíða flogaveikilyfjum áður og þeir fengu a.m.k. 16 flog af aðal-flogagerð á 28 dögum á hvoru 1 mánaðar tímabili á 2 mánaða tímabilinu fyrir skimun.

Alls tók 101 sjúklingur þátt í rannsókninni (51 með lyfleysu og 50 með rannsóknarlyfinu). Flestir sjúklingar voru kvenkyns (79,2%; í samræmi við lýðfræðilega dreifingu CDD) og á aldrinum 2 til 19 ára (meðaltal [staðalfrávik]: 7,26 [4,55]) og meirihlutinn var börn (2 til 11 ára [82,2%], unglingar [16,8%]), samhlíða flogaveikilyf voru gefin 96% sjúklinga. Meðalfjöldi samhlíða flogaveikilyfja sem þátttakendur notuðu var 2,2 (staðalfrávik 1,14) hjá lyfleysuhópnum og 2,6 (staðalfrávik 1,40) hjá ganaxólónhópnum. Algengustu (≥ 10 sjúklingar) samhlíða flogaveikilyf voru valpróat, levetírasetam, clóbazam og vígabatrín.

Aðalverkunarendapunktur var prósentubreyting frá upphafsgildi á 28 daga tíðni flogakrampa á 17 vikna tvíblinda meðferðartímabilinu. Flogakrampa fela í sér tvíhlíða þankrampa, tvíhlíða rykkjaflog, fallflog, útbreidda þankippakrampa og staðbundna til tvíhlíða þankippakrampa. Við upphaf var meðalfjöldi flogakrampa á 28 dögum 104,8 (staðalfrávik 173,53) fyrir lyfleysu og 117,2 (staðalfrávik 138,62) fyrir ganaxólón.

Við lok 13 vikna viðhaldstímabilsins var tölfræðilega marktækur munur á miðgildi prósentubreytingar frá upphafsgildi á tíðni flogakrampa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ganaxólóni samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 1).

Tafla 1 Rannsókn 1042-CDD-3001 Breyting á tíðni flogakrampa á hverjum 28 dögum á 13 vikna viðhaldstímabilinu

	Lyfleysa	Ganaxólón
28 daga flogatíðni fyrir aðal-flogagerðir, N	51	49
13 vikna viðhaldstímabil, miðgildi prósentubreytingar (staðalfrávik)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
p-gildi Wilcoxon-prófs		0,0097
Svörunarhlutfall, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Munur (95% CI)		18,6 (2,0; 34,9)
p-gildi ^a		0,0283

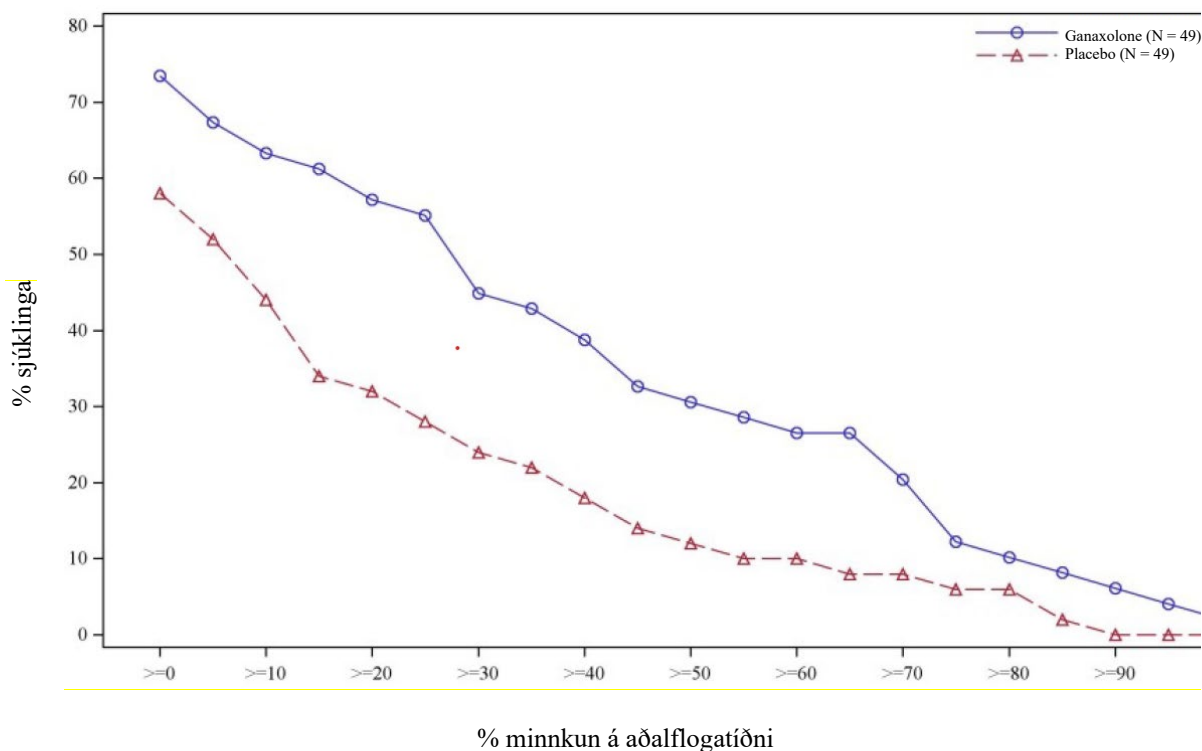
CI=95% öryggisbil.

^a Svörun er skilgreind sem a.m.k. 50% lækkun frá upphafsgildi á 28 daga floga aðalflogatíðni. P-gildi er byggt á Exact-prófi Fishers.

Uppsafnaður svörunarferill sýnir að ganaxólón framkallaði meiri lækkun en lyfleysa á flogatíðni við öll svörunarhlutföll (sjá mynd 1)

Mynd 1

Rannsókn 1042-CDD-3001 Uppsafnaðir svarendaferlar fyrir 28 daga flogatiðni aðal-flogagerða – 13 vikna viðhaldstímabil, hópur samkvæmt meðferðaráætlun



Gögn úr opinni rannsókn

CDD-sjúklingar sem tóku þátt á tvíblinda tímabilinu í rannsókn 1042-CDD-3001 gátu haldið rannsókninni áfram og tekið þátt í opnum framhaldshluta rannsóknarinnar. Aðalmarkmið opna framhaldshlutans var að afla upplýsinga um langtímaöryggi og þolanleika ganaxólóns. Til að taka þátt í opna framhaldshlutanum gengust sjúklingar undir blindaða víxl-skammtastillingu upp að hámarksdagsskammti upp á 63 mg/kg á dag hjá sjúklingum <28 kg eða 1800 mg á dag hjá sjúklingum sem voru a.m.k. 28 kg. Greint er frá gögnum um 88 sjúklinga sem tóku þátt í opna framhaldshlutanum og sem fengu ganaxólón í allt að 4,25 ár. Alls hættu 63,6% sjúklinga þátttöku meðan á opna framhaldshlutanum stóð, aðallega vegna þess að sjúklingur/foreldri hætti þátttöku (17,0%), skorts á verkun (18,2%) og vegna aukaverkana (11,4%).

Fullorðnir

CDD-þýðið í rannsókn 1042-CDD-3001 var mestmegnis börn. Tveir sjúklingar voru 19 ára gamlir þegar skráning fór fram (slembun réð því að annar tók lyfleysu, hinn ganaxólón). Sjö sjúklingar urðu 18 ára á meðan opni framhaldshluta rannsóknarinnar stóð yfir. Hjá þeim sjúklingum (n=9) var miðgildi prósentubreytingar á tíðni flogakrampa frá upphafsgildi fram til síðustu 3 mánaða opna tímabilsins -32,1% (bil -86,2% til 72,7%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ZTALMY hjá einum eða fleiri undirhópum barna með CDKL5-skortssjúkdóm (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Ganaxólón frásogast hratt en tími fram til mestu mældu plasmabéttni (T_{max}) er 2,0 til 3,0 klst. við stöðugt ástand. Stöðugt ástand næst á 2-3 dögum. Ganaxólón undirgengst umbrot við fyrstu umferð í lifur en nýting ganaxólóndreiflu er u.þ.b. 13%

Hjá börnum á aldrinum 2 til <6 ára (miðgildi líkamsþyngdar 14,8 kg), 6 til <12 ára (miðgildi líkamsþyngdar 22,6 kg) og 12 til <18 ára (miðgildi líkamsþyngdar 36,1 kg) var C_{max} 247, 269 og 293 ng/ml og AUC_{0-24} var 3903, 3998 og 4106 ng*klst./ml, í sömu röð, þegar þeim var gefinn skammtur upp á 21 mg/kg, að hámarki 600 mg þrisvar sinnum á dag. C_{max} og AUC_{0-24} hjá fullorðnum sjúklingum var 292 ng/ml og 4100 ng*klst./ml, í sömu röð.

Þegar ganaxólón var gefið með máltíð með miklu fituinnihaldi jókst C_{max} tvöfalt og AUC þrefalt samanborið við töku á fastandi maga. Áhrif mismunandi fæðutegunda eru óþekkt.

Dreifing

Ganaxólón dreifist mjög víða um líkamann og dreifingarrúmmál þess er u.þ.b. 580 l. Ganaxólón er u.þ.b. 99% próteinbundið í sermi.

Umbrot

Ganaxólón umbrotnar mikið í mönnum og yfir 50 umbrotsefni af fasa 1 og 2 hafa greinst. Mynstri ganaxólón-umbrotsefna við stöðugt ástand hefur enn ekki verið lýst. Mynstur umbrotsefna við stöðugt ástand kann að vera frábrugðið stökum skammti í ljósi hins langa $t_{1/2}$ ganaxólóns. Ganaxólón umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 og UGTB15.

Helsta umbrotsefnið (M2) var greint en það sýndi enga virkni á GABA_A-viðtakanum.

Brotthvarf

Helmingunartími ($t_{1/2}$) ganaxólóns við stöðugt ástand var 7,8 til 10,1 klst. Eftir að heilbrigðir karlkyns þátttakendur höfðu tekið inn stakan 300 mg skammt af [¹⁴C]-ganaxólóni endurheimtust 55% heildargeislavirkinnar úr saur (2% sem óbreytt ganaxólón) og 18% heildargeislaskammtsins endurheimtust úr þvagi. Umbrotsefni ganaxólóns kunna að hafa lengri $t_{1/2}$ en ganaxólón, allt að 230 klst.

Ganaxólón skilst út í brjóstamjólki, þéttni var u.þ.b. 4-falt hærri en í plasma (sjá kafla 4.6).

Skammtasamræmi og uppsöfnun

Lyfjahvörf ganaxólóns eru almennt línuleg á milli 200 mg og 600 mg (eða samsvarandi skammta hjá börnum). Þegar gefnir eru þrír skammtar á dag eru uppsöfnunarhlutföll C_{max} 1,5-falt og AUC_{tau} 1,7-falt.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif aldurs, kyns og kynþáttar

Lyfjahvarfagreining á tilteknum sjúklingahópum leiddi í ljós að aldur, kyn og kynþáttur höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir ganaxólóni. Úthreinsun, dreifingarrúmmál og hámarks frásogaður skammtur sýna allir hlutfallsleg tengsl við þyngd. Engin klínískt marktæk áhrif komu fram hjá börnum undir 28 kg líkamsþyngd vegna þyngdarmiðaðrar skömmtunar. Lyfjahvarfaherminir á þýðum benda til þess að útsetning fyrir ganaxólóni hjá fullorðnum hafi öfuga fylgni við líkamsþyngd.

Ekki er vitað hversu klínískt marktæk þessi niðurstaða er þar sem aðeins hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi hjá börnum með CDD með litla líkamsþyngd.

Börn

Mæld lyfjahvarfaleg útsetning hjá sjúklingum í rannsókn 1042-CDD-3001 var sambærileg milli aldurshópanna 2 til minna en 6 ára (meðalþyngd 14,8 kg, n=45), 6 til minna en 12 ára (meðalþyngd 22,6 kg, n=28) og 12 til minna en 18 ára (meðalþyngd 36,1 kg, n=16) og yfir 18 ára (meðalþyngd 35,1 kg, n=2). Gögn um lyfjahvörf hjá börnum innan við 2 ára liggja ekki fyrir.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf ganaxólóns voru ekki marktækt breytt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Eftir gjöf staks 300 mg skammts með inntöku hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín-útskilnaður milli 15 og 30 ml/mín) minnkaði AUC_{0-inf} ganaxólóns um 8% og C_{max} minnkaði um 11% miðað við þátttakendur með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínín-útskilnaður ≥90 ml/mín samkvæmt Cockcroft-Gault mati). Engir sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi voru í rannsókninni.

Skert lifrastarfsemi

Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf ganaxólóns voru rannsökuð eftir inntöku staks 300 mg skammts. Engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir ganaxólóni mældust eftir að það hafði verið gefið sjúklingum með væga (Child-Pugh A) og miðlungs (Child-Pugh B) skerðingu á lifrastarfsemi. Sjúklingar með verulega (Child-Pugh C) skerðingu á lifrastarfsemi voru með u.þ.b. 5,8-falda aukningu AUC_{0-inf} samanborið við þá sem höfðu eðlilega lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Rannsóknir á milliverkunum lyfja

In vitro-mat á milliverkunum milli lyfja

In vitro-rannsóknir með ganaxólóni sýndu fram á að engra annarra lyfjahvarfamilliverkana er vænst. Ganaxólón er hvorki hemill né virkir fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4. In vitro hamlaði ganaxólón ekki UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eða UGT2B7. Ganaxólón hamlar ekki BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eða BSEP. Ganaxólón er ekki hvarfefni fyrir BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 eða OATP1B3.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Eiturverkun við endurtekna skammta

Helstu áhrif hjá dýrum voru klínísk áhrif sem greindust á miðtaugakerfi (m.a. slæving) sem voru skammtatakmarkandi og talin orsakast af yfirdrífinni lyfjafræðilegri verkun.

Í 12 mánaða langri rannsókn með endurteknum skömmtum á eiturverkunum á hunda kom fram skammtaháð aukning hjartsláttartíðni við ≥ 3 mg/kg á dag (áþekkt klínískri útsetningu) og upp komu tilvik skútahraðtakts við hærri skammta. Ekki urðu breytingar á QTc bilum, blóðþrýstingsbreytum eða vefjameinafræðilegum samsvörum.

Krabbameinsvaldandi áhrif / erfðaeiturhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með ganaxólóni. Ganaxólón er ekki talið hafa eiturverkun á erfðaeefni.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa takmarkað gildi þar sem útsetning var langt undir klínískt marktæku gildi.

Í rannsókn á frjósemi og snemmbærum fósturþroska hjá rottum komu fram breytingar á tímgunarhring.

Í sameinaðri rannsókn á fósturvísis- og fósturþroska og þroska fyrir og eftir got hjá rottum var meðgöngutími lítillega lengdur og lítilsháttar tafir á vexti afkvæma og tengdum þroskaáföngum komu fram.

Rannsóknir á mjólkandi rottum benda til þess að ganaxólón og umbrotsefni þess skiljist út í mjólk með þétni sem er almennt hærri í mjólk en plasma.

Ekki er vitað hvort ganaxólón fari yfir fylgju.

Eiturverkanir á ungvíði

Vefjafræðilegar breytingar hjá ófullþroska rottum voru svipaðar því sem gerðist hjá fullorðnum rottum á grunni AUC útsetningar. Slæving kom fram við lægri útsetningu hjá fullorðnum en hjá ófullþroska dýrum. Minnkuð aukning líkamsþyngdar og seinkun kynþroska komu fram hjá ófullþroska karl- og kvendýrum, án áhrifa á tímgunarhring eða nokkrar frjósemi- eða æxlunarbreytur. Útsetningargildi hjá ófullþroska dýrum voru svipuð eða lægri en nemur klínískum útsetningargildum.

Gjöf ganaxólóns olli skammtaháðri aukningu á taugahrörnun í mörgum heilastöðvum sem samræmist niðurstöðum um aðra GABA-mótara. Engar starfrænar taugaatferlislegar afleiðingar af þessum áhrifum komu fram í hinni 13 vikna löngu rannsókn á ófullþroska dýrum. Útsetningargildi hjá ófullþroska dýrum voru svipuð eða lægri en nemur klínískum útsetningargildum.

Misnotkun

Ganaxólón deilir innra/huglægu iðraskynfærislegu merki með bensódíasepíni og skammtaháð studdri sjálfsskömmun í nagdýralíkani af umbun sem bendir til þess að ganaxólón hafi einkenni styrkingaráreitis svipað og bensódíasepín.

Ávanabinding

Dýratilraunir benda til þess að sé notkun ganaxólóns hætt skyndilega kunni það að valda fráhrarfseinkennum.

Rannsóknir á umbrotsefnum

Miðað við in vitro-gögn er ekki hægt að útiloka hormónaáhrif af umbrotsefninu M2 við klínísku útsetningu. Í 4 vikna langri rannsókn á eiturverkunum með endurteknum skömmtum með beinni gjöf á M2 kom fram hrörnun þrúgufrumna og minnkuð seyting í blöðruhálskirtli og sáðblöðrukirtlum hjá karlkyns rottum, sem tengdist minnkaðri þyngd blöðruhálskirtils. Þetta gerðist við gildi sem voru lítillega yfir klínískum útsetningargildum og ekki er vitað hvort þessi niðurstaða er klínískt marktæk.

6. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósi (E464)
Pólývínýlalkóhól (E1203)
Natríumlárylsúlfat (E487)
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Natríumbensóat (E211)
Sítrónusýra, vatnsfrí (E330)
Natríumsítrattvíhýdrat (E311)
Tilbúið kirsjuberjabragð (þ.m.t. própýlenglýkól [E1520] og bensýlalkóhól [E1519])
Súkralósi (E955)
Símetíkón-fleyti (símetíkón, pólýsorbit 65, metýlsellulósi, pólýetýlen-glýkólmónósterat, glýseról-mónósterat, xantangúmmí, bensósýra [E210], sorbínsýra og hreinsað vatn)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Notið innan 30 daga eftir að glasið er opnað í fyrsta sinn.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glas úr þungu pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem er fódrað með málmþynnu og pakkað í öskju með kvörðuðum endunýtanlegum inntökusprautum (stimpill úr HDPE og hólkur úr pólýprópýleni) og millistykki fyrir glas (létt pólýprópýlen).

Hver askja inniheldur annaðhvort:

- eina 110 ml flösku með tveim 3 ml inntökusprautum, tveim 12 ml inntökusprautum og einu flöskumillistykki, eða
- fimm 110 ml flöskur með fimm 12 ml inntökusprautum og fimm flöskumillistykkjum.

Hver 12 ml sprauta er kvörðuð með 0,25 ml bili á milli strika og hver 3 ml sprauta er kvörðuð með 0,1 ml bili á milli strika.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi (þ.m.t. notuðum/ónotuðum flösku millistykkjum og endurnýtanlegum inntökusprautum) í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu, <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINSS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Nafn og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finnlandi

B. FORSENDUR FYRIR EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðs leyfishafi skal leggja fram fyrstu samantekt um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ZTALMY 50 mg/ml lausn til inntöku
ganaxólón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 50 mg af ganaxólóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýl-arahýdroxýbensóat (E216), natríumbensóat (E211), tilbúið kirsuberjabragðefni (þ.m.t. bensýlalkóhól [E1519]), símetikónfleyti (þ.m.t. bensósýra [E210]). Frekari upplýsingar má sjá í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lausn til inntöku

Pakkning með 1 flösku:

1 x 110 ml flaska
2 x 12 ml endurnýtanlegar inntökusprautur
2 x 3 ml endurnýtanlegar inntökusprautur
1 flösku millistykki

5 flösku pakkning:

5 x 110 ml flöskur
5 x 12 ml endurnýtanlegar inntökusprautur
5 flösku millistykki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Hristið vel fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Fargið ónotuðu lyfi 30 dögum eftir fyrstu opnun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ZTALMY

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FLÖSKUMIÐI****1. HEITI LYFS**

ZTALMY 50 mg/ml lausn til inntöku
ganaxólón

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 50 mg af ganaxólóni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: E218, E216, E211, E1519, E210. Frekari upplýsingar má sjá í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lausn til inntöku
110 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun. Til inntöku.
Hristið vel fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Fargið 30 dögum eftir fyrstu opnun.
Fargið fyrir: ___/___/___

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Immedica Pharma AB

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI - TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI - UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ZTALMY 50 mg/ml lausn til inntöku ganaxólón

▼ Lyfið er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi þess komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barninu er gefið þetta lyf eða áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ZTALMY og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota ZTALMY
3. Hvernig nota á ZTALMY
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZTALMY
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZTALMY og við hverju það er notað

ZTALMY inniheldur virka efnið ganaxólón, taugavirkan stera sem verkar með því að tengjast sérstökum viðtökum og kemur í veg fyrir að heilinn fái flogakast.

ZTALMY er notað við meðferð á sjaldgæfum flogasjúkdómi sem nefnist „CDKL5-skorts-kvilli“ (e. CDD) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 17 ára. Ef ZTALMY gagnast við að halda niðri flogum hjá þér má halda áfram að nota það eftir að þú eða barnið þitt nær 18 ára aldri.

ZTALMY er notað samhliða öðrum flogaveikilyfjum.

Lyfið fækkar daglegum flogaköstum hjá þér eða barninu þínu.

2. Áður en þú eða barnið þitt byrjar að nota ZTALMY

Ekki má nota ZTALMY ef um er að ræða ofnæmi fyrir ganaxólóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ZTALMY er notað ef:

- **þú eða barnið þitt finnur fyrir syfju**
ZTALMY getur valdið deyð eða syfju eða þeirri tilfinningu að vera óeðlilega yfirvegaður og afslappaður (þ.e. slævingartilfinning). Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ZTALMY er tekið ef þú hefur áhyggjur af þessum áhrifum eða ef þú tekur lyf sem verka bælendi á miðtaugakerfið svo sem önnur flogalyf, ópíóíða, þunglyndislyf eða áfengi þar sem þessi efni auka á syfju og róandi áhrif af ZTALMY.

- **þú eða barnið þitt hafa haft hugsanir um að skaða sig eða drepa**
Ef þú tekur eftir óvenjulegum breytingum á skapi eða hegðun eða hefur hugsanir um að skaða þig eða drepa, **hafðu þá tafarlaust samband við lækinn.**
Ef þú annast barn sem er með CDD, vertu þá á varðbergi gagnvart óvenjulegum breytingum á skapi eða hegðun eða hverju sem er sem barnið segir sem gæti þýtt að það sé að hugsa um að skaða sig eða drepa. **Ef þú tekur eftir einhverju af þessu, hafðu þá tafarlaust samband við lækinn.**
- **þú eða barnið þitt hafið sögu um áfengis- eða lyfjafíkn**
Hægt er að misnota ZTALMY eða nota í röngum tilgangi. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ZTALMY er tekið ef þú hefur heilsufarssögu um áfengis- eða lyfjamisnotkun.
- **þú eða barnið þitt eruð með alvarleg lifrarvandamál**
Læknirinn mun fylgjast náið með þér meðan á meðferð stendur og gæti minnkað ZTALMY-skammtinn þinn.

Börn og unglingar

Ekki má gefa ZTALMY börnum undir 2 ára aldri þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá börnum á þeim aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða ZTALMY

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið þitt notið, hafið nýlega notað eða kynnuð að nota. Sé ZTALMY tekið með vissum öðrum lyfjum getur það valdið aukaverkunum, haft áhrif á það hvernig önnur lyf verka eða hvernig ZTALMY verkar. Ekki hefja eða hætta meðferð með öðrum lyfjum nema með samþykki frá læknum eða lyfjafræðingi.

Láttu lækinn vita ef þú eða barnið þitt takið eitthvert eftirfarandi lyfja, enda getur þurft að aðlaga skammtinn sem þú færð af ZTALMY:

- Lyf sem innhalda valpróat, sem eru notuð við flogaveiki, þau kunna að kalla á að þú fái minni skammt af ZTALMY.
Lyf sem gætu dregið úr verkun ZTALMY kunna að kalla á að þú fái stærri skammt af ZTALMY:
- Önnur flogaveiki- eða krampastillandi lyf eins og karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal og prímídón;
- Sýklalyf eins og rífampísín;
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf sem notað er við vægu þunglyndi.

Milliverkun lyfsins við getnaðarvarnir til inntöku hefur ekki verið rannsökuð. Láttu lækinn vita ef þú tekur getnaðarvarnir til inntöku.

Notkun ZTALMY með áfengi

Ekki skal neyta áfengis þar sem það getur aukið á syfju og slævingu ZTALMY.

Meðganga

Ef þú ert þunguð eða þig grunar það skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Ekki er mælt með að þungaðar konur eða konur á barneignaaldri sem nota ekki getnaðarvarnir noti ZTALMY.

Brjóstgjöf

Ekki nota ZTALMY ef þú ert með barn á brjósti nema læknirinn telji ávinninginn af því að taka það vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Akstur og notkun véla

ZTALMY kann að valda því að þér finnst þú dauf(ur)/syfjuð(-aður). Ef svo er skaltu ekki aka, hjóla á reiðhjóli eða stjórna vél fyrir en þér finnst þú vera betur vakandi.

ZTALMY inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

ZTALMY inniheldur natríumbensóat og bensósýru

Lyfið inniheldur 0,92 mg af natríumbensóati og 0,00068 mg af bensósýru í hverjum ml.

Natríumbensóat og bensósýra getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

ZTALMY inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur 0,00023 mg af bensýlalkóhóli í hverjum ml. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspingsyndrome“) hjá ungum börnum. Ekki gefa nýbura (allt að 4 vikna gömlum) lyfið nema eftir ráðleggingar læknisins. Notið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára) nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings. Aukin hætta er vegna uppsöfnunar hjá ungum börnum. Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti eða ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Ástæðan er að mikið magn af bensýlalkóhóli getur safnast fyrir í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

ZTALMY inniheldur metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat

Lyfið inniheldur 1,02 mg af metýl-parahýdroxýbensóati og 0,2 mg af própýl-parahýdroxýbensóati í hverjum ml sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

3. Hvernig nota á ZTALMY

ZTALMY er gefið undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun flogaveiki. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Lyfið er lausn til inntöku (vökvi sem á að kyngja). Læknirinn eða lyfjafræðingur mun segja þér hversu mikið (í ml) af mixtúrunni á að taka daglega og hversu oft á dag.

Læknirinn reiknar skammtinn út frá líkamsþyngd þinni. Þú byrjar mögulega á lægri skammti sem læknirinn eykur með tímanum.

Ef lifrarstarfsemi þín er verulega skert mun læknirinn setja þig á lægri skammt í upphafi og fylgja annarri skammtastillingaráætlun.

Sjúklingar sem vega 28 kg eða minna

Skammturinn verður aukinn smám saman í 4 vikur hjá þér eða barninu þínu þar til ráðlögðum hámarks dagsskammti er náð, 63 mg/kg á dag, sem gefinn er í þrem aðskildum skömmtum á 8 klst. fresti.

Sjúklingar sem vega meira en 28 kg

Skammturinn verður aukinn smám saman í 4 vikur hjá þér eða barninu þínu þar til ráðlagða hámarks dagsskammtinum er náð, 1800 mg á dag, sem gefinn er í þrem aðskildum skömmtum á 8 klst. fresti.

Mælt er með að þú takir 3 jafna skammta yfir daginn. En ZTALMY getur gert þig syfjaða(n) og læknirinn gæti ákveðið að þú fái minni skammt á daginn og hærri skammt á kvöldin til að forðast syfjuáhrif yfir daginn.

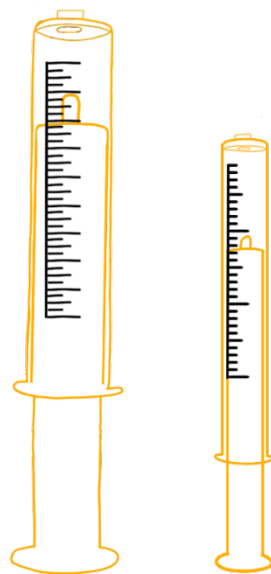
Leitaðu ráða hjá læknum ef þú ert óviss um skammtinn eða ef þú heldur að þurfi að breyta honum.

Hvernig nota á ZTALMY

- Taka skal lyfið með mat eða stuttu eftir máltíð.
- Ef hægt er skaltu reyna að taka lyfið með svipuðum mat hverju sinni (t.d. með álíka fituinnihaldi) þannig að þú fáið svipuð áhrif í hvert sinn.
- Blandið ZTALMY ekki saman við mat eða drykk.
- Til að tryggja nákvæma skammtagjöf skal nota endurnýtanlegu inntökusprauturnar sem fylgja í öllum pakkningum.

Notkunarleiðbeiningar

Í hverri pakkningu með einni flösku eru:

Ein flaska með lausn til inntöku með barnaöryggisloki	
Tvær 12 ml og tvær 3 ml endurnýtanlegar inntökusprautur	
Eitt flösku millistykki	

ZTALMY er einnig afgreitt í pakkningu með fimm flöskum með lausn til inntöku, fimm 12 ml endurnýtanlegum inntökusprautum og fimm flösku millistykkjum. Athugið að í pakkningunni sem geymir fimm flöskur af ZTALMY er ekki 3 ml endurnýtanleg inntökusprauta.

- Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi ef þú ert ekki viss um hvernig þú eigir að útbúa eða taka ávísaðan skammt af ZTALMY.

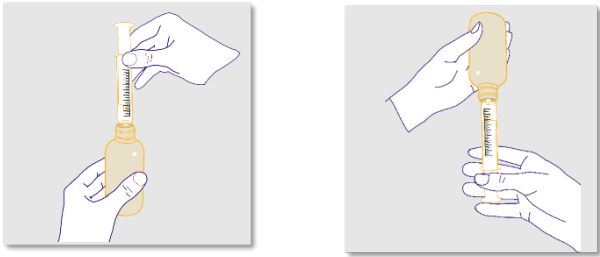
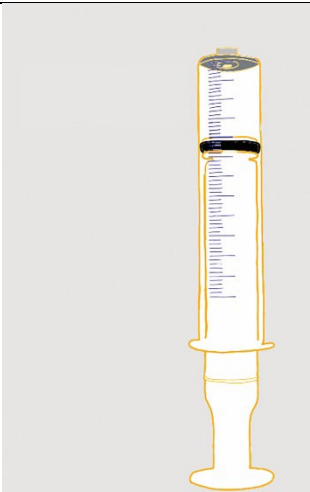
- Þú færð 12 ml og 3 ml endurnýtanlegar inntökusprautur í pakkingu með einni flösku. Ef skammturinn þinn er 3 ml eða minni skaltu nota 3 ml sprauturnar til að taka lyfið. Ef skammturinn þinn er stærri en 3 ml skaltu nota 12 ml sprauturnar til að taka lyfið.
- Notaðu ávallt réttu endurnýtanlegu inntökusprautuna sem fylgir með ZTALMY til að mæla örugglega rétt magn af ZTALMY. Ekki nota venjulega skeið. Blandið ZTALMY ekki saman við mat eða drykk við gjöf.
- Notaðu hverja 3 ml inntökusprautu í 16 daga í röð. Eftir 16 daga skaltu fleygja notuðu inntökusprautunni og nota varasprautuna sem fylgir í öskjunni.
- Notaðu ZTALMY innan 30 daga eftir að flaska er opnuð í fyrsta sinn. Það er pláss á flöskumiðanum til að skrifa daginn sem þú átt að fleygja henni þannig að þú gleymir því ekki.
- Fleygðu því sem hefur ekki verið notað af ZTALMY eftir 30 daga og notaðu nýja flösku.

Hvernig á að útbúa flöskuna:

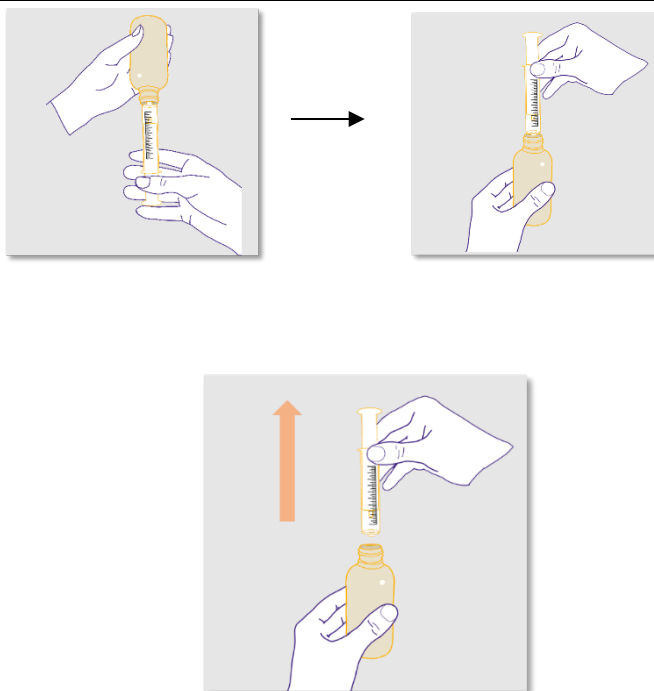
1. Haltu flöskunni í hendinni og hristu það vel upp og niður í 1 mínútu. Hristu flöskuna ávallt vel í 1 mínútu og láttu hana svo standa í 1 mínútu þannig að froða sem myndaðist meðan hrist var nái að jafnast áður en hver skammtur af ZTALMY er mældur og gefinn. Þetta auðveldar þér að mæla rétt magn af lyfinu. ATHUGIÐ: Þetta skref gildir um hvern og einn skammt af lyfinu.	
2. Fjarlægðu barnaöryggislokið af flöskunni með því að þrýsta því niður um leið og því er snúið til vinstri (rangsælis).	
3. Gerðu gat á innsiglið og flettu því af flöskunni. ATHUGIÐ: Þetta skref gildir aðeins þegar flaskan er notuð í fyrsta sinn.	

4. Haltu flöskunni fastri með annarri hendi um leið og þú þrýstir flöskumillistykkinu þéttingsfast inn í flöskuhálsinn með hinni hendinni og gakktu úr skugga um að það hafi gengið alla leið inn. Millistykkið gæti losnað af og valdið köfnun ef það hefur ekki gengið alla leið inn. ATHUGIÐ: Ekki fjarlægja flöskumillistykkið af flöskunni eftir að það hefur verið sett á hana.	
--	--

Hvernig á að útbúa skammt:

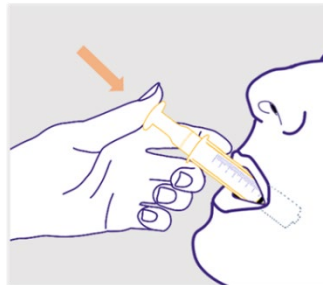
5. Þrýstu endanum á réttri endurnýtanlegri inntökusprautu alla leið inn í flösku millistykkið og þegar hún er á sínum stað skaltu snúa flöskunni á hvolf. Mikilvægt er að þú notir rétta endurnýtanlega inntökusprautu til að mæla skammtinn: • Ef skammturinn þinn er 3 ml (150 mg) eða minni skaltu nota 3 ml sprautuna. • Ef skammturinn þinn er meira en 3 ml (150 mg) skaltu nota 12 ml sprautuna.	
6. Togaðu stimpil sprautunnar hægt aftur þannig að það rúmmál (fjöldi ml) mixtúru sem þarf sogist inn í sprautuna. Láttu endann á stimplinum standast á við rétta rúmmálsmarkið eins og sýnt er á móti. Ef það er loftbóla í sprautunni skaltu þrýsta vökvannum aftur inn í flöskuna um leið og þú heldur flöskunni á hvolfi og endurtaka skref 6 þar til loftbólun er farin.	

7. Snúðu flöskunni rétt og fjarlægðu inntökusprautuna varlega úr millistykkinu.

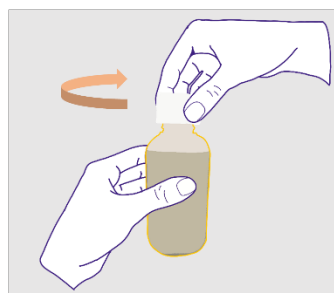


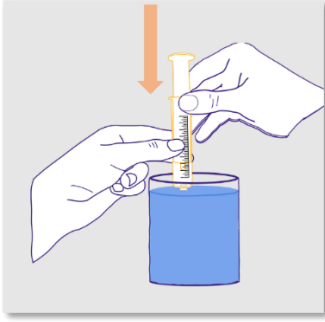
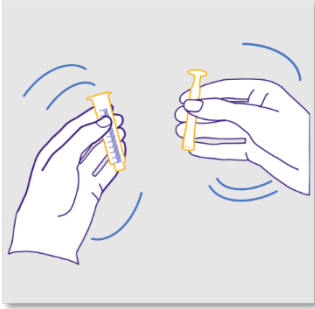
Hvernig á að taka eða gefa ZTALMY:

8. Legðu oddinn á inntökusprautunni upp að kinninni innanverðri og sprautaðu lyfinu með því að þrýsta stimplinum varlega inn. Ekki þrýsta á stimpilinn af krafti eða beina lyfinu í innanverðan munninn eða kokið.



9. Skrúfaðu barnaöryggislokið aftur þétt á flöskuna með því að snúa lokinu til hægri (réttisælis). Þú þarft ekki að fjarlægja flösku millistykkið; lokið passar á það.



10. Þvoðu inntökusprautuna strax eftir notkun. Fjarlægðu stimpilinn úr sprautuhólknum og skolaðu báða hlutana með kranavatni við stofuhita. Viðvörðun: Ekki nota bleikingarefni eða nokkur önnur sterk hreinsiefni. Ekki þvo inntökusprautuna í uppþvottavél.	
11. Hristu vatnið af báðum sprautuhlutum og láttu þá þorna hvorn í sínu lagi þar til þú notar sprautuna aftur. Gakktu úr skugga um að báðir hlutar séu alveg þurrir áður en þú setur stimpilinn aftur inn í sprautuhólkinn fyrir næstu notkun. Ef hlutarnir eru ekki báðir alveg þurrir áður en kemur að næsta skammti skaltu nota viðeigandi varasprautu sem fylgir í pakkningunni. Þegar þú notar 12 ml sprautuna sem fylgir hverri flösku, ekki fleygja endurnýtanlegu inntökusprautunum fyrr en flaskan er tóm. Þegar þú notar 3 ml sprautuna, fleygðu henni þá eftir 16 daga.	
12. Endurtaktu skref 1-3 og 6-12 fyrir hvern skammt.	

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um af ZTALMY

Ef þú tekur of mikið af ZTALMY fyrir slysi, skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing án tafar eða hafa samband við næstu bráðadeild á sjúkrahúsi og hafa lyfið með þér. Þú gætir fundið fyrir deyfð eða syfju af því að taka of mikið af lyfinu.

Ef gleymist að taka ZTALMY

Ef þú gleymir að taka skammt má taka skammtinn sem féll niður allt að 4 tímum fyrir næsta áætlaða skammt. Ef minna en 4 klst. eru fram að næsta skammti er mælt með því að sleppa skammtinum og halda áfram með næsta áætlaða skammt.

Ef hætt er að taka ZTALMY

Ekki á að minnka skammt eða hætta að taka ZTALMY án þess að ráðfæra sig við lækinn fyrst. Sé þessari meðferð hætt skyndilega getur það valdið auknum flogum. Læknirinn útskýrir hvernig eigi að hætta að taka ZTALMY smám saman.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins. **Látið lækninn vita** ef þú færð eitthvað af eftirtöldu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- að finna til deyfðar eða syfju;
- hiti.

Algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- að vera óeðlilega rólegur eða afslappaður;
- að vera óeðlilega þreyttur yfir daginn eða sofa lengur en venjulega á næturnar;
- hafa litla orku;
- slefa;
- framleiða meira munnvatn en venjulega.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZTALMY

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á flöskumiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur þess mánaðar.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Fargið lyfjaleifum 30 dögum eftir fyrstu opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfisins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZTALMY inniheldur

- Virka efnið er ganaxólón. Hver ml lausnar til inntöku inniheldur 50 mg af ganaxólóni.
- Önnur innihaldsefni eru: hýprómellósi (E464), pólývínýlalkóhól (E1203), natríumlárylsúlfat (E487), metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýlparahýdroxýbensóat (E216), natríumbensóat (E211), vatnsfrí sítrónusýra (E330), natríumsítrat-tvíhýdrat (E311), tilbúið kirsjuberjabragðefni (þ.m.t. própýlenglýkol [E1520] og bensýlalkóhól [E1519]), súkralósi (E955), símetíkón-fleyti (símetíkón, pólýsorbit 65, metýlsellulósi, pólýetýlen, glýkólmónósterat, glýseról-mónósterat, xantangúmmí, bensósýra [E210], sorbínsýra og hreinsað vatn), hreinsað vatn (sjá einnig kafla 2, „ZTALMY inniheldur natríum“, „ZTALMY inniheldur natríumbensóat“, „ZTALMY inniheldur bensósýru“, „ZTALMY inniheldur bensýlalkóhól“, og „ZTALMY inniheldur metýlparahýdroxýbensóat og própýlparahýdroxýbensóat“).

Lýsing á útliti ZTALMY og pakkningastærðir

ZTALMY er hvít til beinhvít lausn til inntöku. Hún kemur í plastflösku með barnaöryggisloki úr plasti. Hver flaska inniheldur 110 ml af lausn til inntöku.

ZTALMY er afgreitt í pakkningum með annaðhvort:

- einni flösku með lausn til inntöku, tveim 12 ml og tveim 3 ml inntökusprautum og einu flösku millistykki; eða
- fimm flöskum með lausn til inntöku, fimm 12 ml inntökusprautum og fimm flösku millistykkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Svíþjóð

Framleiðandi

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuukatu 7
FI-24100 Salo
Finnlandi

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.