

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZTALMY 50 mg/mL sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di sospensione orale contiene 50 mg di ganaxolone.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di sospensione orale contiene:

- 0,92 mg di sodio benzoato
- 0,00068 mg di acido benzoico
- 0,00023 mg di alcol benzilico
- 1,02 mg di metile paraidrossibenzoato
- 0,2 mg di propile paraidrossibenzoato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione di colore da bianco a biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ZTALMY è indicato, in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni, per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate al disturbo da deficit simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDKL5) (CDD). Il trattamento con ZTALMY può essere continuato in pazienti di età pari o superiore a 18 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da medici esperti nel trattamento dell'epilessia.

### Posologia

#### Bambini e adolescenti

ZTALMY deve essere titolato gradualmente fino al raggiungimento della risposta clinica e della tollerabilità in ogni singolo paziente. Nei pazienti che non tollerano gli intervalli posologici indicati nelle tabelle seguenti, il trattamento può essere mantenuto alla dose più bassa per un numero maggiore di giorni, prima di passare alla dose successiva. Se la dose successiva non è ancora tollerata, i pazienti possono ritornare alla dose più bassa precedente.

Si raccomanda di somministrare la dose giornaliera complessiva in 3 dosi uguali nell'arco della giornata. Se questo schema non è tollerato dal paziente, la dose può essere adeguata al fine di gestire i sintomi (ad esempio, sonnolenza), a condizione che venga somministrata la dose giornaliera complessiva.

*Pazienti con peso ≤ 28 kg*

La dose giornaliera massima raccomandata è di 63 mg/kg/die, somministrata in tre dosi separate (ogni 8 ore). In generale, è necessaria una dose minima di 33 mg/kg/die.

Di seguito è riportato lo schema di titolazione raccomandato per i pazienti con peso pari o inferiore a 28 kg.

Settimana	Dose (somministrata 3 volte al giorno)	mL/kg per singola dose	Dose giornaliera complessiva
1 <sup>a</sup> settimana	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2 <sup>a</sup> settimana	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3 <sup>a</sup> settimana	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
4 <sup>a</sup> settimana – continuativo	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

*Pazienti con peso > 28 kg*

La dose giornaliera massima raccomandata è di 1 800 mg al giorno, somministrata in tre dosi separate (ogni 8 ore). In genere è necessaria una dose minima di 900 mg/die.

Di seguito è riportato lo schema di titolazione raccomandato per i pazienti con peso superiore a 28 kg.

Settimana	Dose (somministrata 3 volte al giorno)	mL per singola dose	Dose giornaliera complessiva
1 <sup>a</sup> settimana	150 mg	3	450 mg
2 <sup>a</sup> settimana	300 mg	6	900 mg
3 <sup>a</sup> settimana	450 mg	9	1 350 mg
4 <sup>a</sup> settimana – continuativo	600 mg	12	1 800 mg

Adulti

In pazienti di età superiore a 17 anni, l'efficacia e la sicurezza all'inizio del trattamento con ZTALMY, non sono state ancora stabilite. Negli adolescenti, nei quali è stato dimostrato un chiaro beneficio terapeutico, il trattamento può continuare nell'età adulta. Tuttavia, negli adulti, l'inizio del trattamento non è raccomandato in quanto, in questa popolazione, l'efficacia e la sicurezza non sono state ancora stabilite (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Interruzione del trattamento

Se il trattamento con ZTALMY deve essere interrotto, la dose deve essere gradualmente diminuita. Per i pazienti con peso pari o inferiore a 28 kg, la dose giornaliera complessiva deve essere ridotta di 15 mg/kg ogni quattro giorni. Per i pazienti con peso superiore a 28 kg, la dose giornaliera complessiva deve essere ridotta di 450 mg ogni quattro giorni. In caso di emergenza, il trattamento con ZTALMY può essere interrotto immediatamente e senza riduzione graduale della dose; tuttavia, si raccomanda una riduzione graduale della dose, al fine di minimizzare il rischio di aumento della frequenza delle crisi epilettiche e dello stato epilettico.

### Dosi saltate

Le dosi saltate possono essere assunte fino a 4 ore prima della dose successiva prevista. Se mancano meno di 4 ore alla dose successiva, si raccomanda di saltare la dose e di continuare con la dose successiva prevista.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In pazienti di età pari o superiore a 65 anni, affetti da CDD, non esistono informazioni sull'uso di ZTALMY. Nei pazienti anziani, le dosi devono essere accuratamente determinate in base allo stato clinico e ai medicinali concomitanti. Quando si inizia il trattamento negli anziani, si raccomanda un attento monitoraggio clinico.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa, ZTALMY può essere somministrato senza adeguamento della dose. Non vi è alcuna esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale. Non è noto se ZTALMY sia dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B), non è necessario un adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose target iniziale deve essere pari a un terzo della dose target raccomandata. La titolazione della dose deve essere eseguita come indicato nelle tabelle sottostanti.

La dose per i pazienti con compromissione epatica severa, con peso pari o inferiore a 28 kg, è riportata di seguito.

<b>Settimana</b>	<b>Dose (somministrata 3 volte al giorno)</b>	<b>mL/kg per singola dose</b>	<b>Dose giornaliera complessiva</b>
1 <sup>a</sup> settimana	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
2 <sup>a</sup> settimana	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
3 <sup>a</sup> settimana	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
4 <sup>a</sup> settimana – continuativo	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

La dose nei pazienti con compromissione epatica severa, con peso superiore a 28 kg, è riportata di seguito.

<b>Settimana</b>	<b>Dose (somministrata 3 volte al giorno)</b>	<b>mL per singola dose</b>	<b>Dose giornaliera complessiva</b>
1 <sup>a</sup> settimana	50 mg	1	150 mg
2 <sup>a</sup> settimana	100 mg	2	300 mg
3 <sup>a</sup> settimana	150 mg	3	450 mg
4 <sup>a</sup> settimana – continuativo	200 mg	4	600 mg

Nei pazienti con compromissione epatica severa, sulla base della risposta clinica e della tollerabilità individuali, possono essere prese in considerazione dosi superiori o inferiori.

### *Popolazione pediatrica*

Per i lattanti di età inferiore a 6 mesi, non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ZTALMY. Nei bambini di età inferiore a 2 anni, la sicurezza e l'efficacia di ZTALMY non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Solo per uso orale. Non sono disponibili dati circa la possibilità di eseguire la somministrazione attraverso una sonda per l'alimentazione enterale.

ZTALMY deve essere assunto durante o subito dopo i pasti e ogni dose deve essere somministrata, se possibile, con tipi di cibo simili (vedere paragrafo 5.2). Non miscelare con cibo o bevande prima della somministrazione.

Per una somministrazione della dose più accurata, ZTALMY deve essere somministrato esclusivamente con le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili fornite in ciascuna confezione.

Le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL sono graduate con incrementi di 0,25 mL (ogni incremento di 0,25 mL corrisponde a 12,5 mg di ganaxolone) e le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 3 mL sono graduate con incrementi di 0,1 mL (ogni incremento di 0,1 mL corrisponde a 5 mg di ganaxolone). La dose calcolata deve essere arrotondata all'incremento graduato più vicino. Se la dose calcolata è pari o inferiore a 3 mL (150 mg), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale più piccola da 3 mL. Se la dose calcolata è superiore a 3 mL (150 mg), deve essere utilizzata la siringa per somministrazione orale più grande da 12 mL.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Sonnolenza e sedazione

ZTALMY provoca sonnolenza e sedazione (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC), inclusi medicinali antiepilettici usati in concomitanza, oppioidi, antidepressivi e alcol, potrebbero potenziare l'effetto di sonnolenza e sedazione.

#### Comportamento e idea suicidi

In pazienti trattati con farmaci antiepilettici (*anti-epileptic drugs*, AED), comportamento e idea suicidi sono stati segnalati in diverse indicazioni. Una meta-analisi di sperimentazioni randomizzate controllate con placebo, condotte con AED, ha mostrato un lieve aumento del rischio di comportamento e idea suicidi. Il meccanismo di tale rischio non è noto. I dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio con ganaxolone.

Le persone che assistono il paziente devono essere avvise di monitorare possibili segni di comportamento e idea suicidi o di comportamento autolesionista durante il trattamento e quando si rendono necessarie modifiche al regime di trattamento. In caso di comparsa di segni di comportamento e idea suicidi o di autolesionismo, le persone che assistono il paziente devono essere avvise di rivolgersi a un medico.

## Uso di alcol

In modelli animali è stato dimostrato che ganaxolone può potenziare gli effetti dell'alcol. I pazienti non devono assumere alcol durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

## Induttori del CYP3A4

Deve essere evitato l'uso concomitante di potenti induttori del citocromo P450 (CYP) 3A4, ad esempio, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, rifampicina ed erba di San Giovanni (iperico), in quanto può ridurre l'esposizione a ganaxolone (vedere paragrafo 4.5).

## Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), è stato osservato un aumento dell'esposizione a ganaxolone (vedere paragrafo 5.2). In questi pazienti si raccomanda un adeguamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

## Abuso

ZTALMY presenta un potenziale di abuso (vedere paragrafo 5.3).

## Dipendenza

Durante le sperimentazioni cliniche condotte con ganaxolone, non è stato possibile valutare la dipendenza fisica; gli studi sugli animali suggeriscono che la brusca interruzione di ganaxolone può causare sindrome da astinenza (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). Pertanto, si raccomanda di ridurre gradualmente ganaxolone, secondo le raccomandazioni posologiche, a meno che i sintomi giustifichino l'interruzione immediata (vedere paragrafo 4.2).

## Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio".

In ogni mL questo medicinale contiene 0,92 mg di sodio benzoato e 0,00068 mg di acido benzoico. Nei neonati fino a 4 settimane di età, il sale di benzoato e l'acido benzoico possono aumentare l'itterizia (ingiallimento di pelle e occhi).

In ogni mL questo medicinale contiene 0,00023 mg di alcol benzilico. L'alcol benzilico può provocare reazioni allergiche. Nei bambini piccoli, l'alcol benzilico è stato associato al rischio di effetti indesiderati severi, inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante). Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico. Nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età), non usare per più di una settimana se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista. Nei bambini piccoli, il rischio è maggiore a causa dell'accumulo. In caso di gravidanza o allattamento, o in caso di patologia epatica o renale, chiedere consiglio al medico o al farmacista. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

In ogni mL, questo medicinale contiene 1,02 mg di metile paraidrossibenzoato e 0,2 mg di propile paraidrossibenzoato. Metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Induttori del CYP3A4

La somministrazione concomitante con un potente induttore del CYP3A4 riduce l'esposizione a ganaxolone.

L'uso concomitante di rifampicina ha ridotto l'AUC<sub>0-inf</sub> di ganaxolone di circa il 57-68 %. Gli antiepilettici induttori enzimatici (ad esempio, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e primidone) e l'erba di San Giovanni (iperico), in maniera analoga, possono ridurre l'esposizione plasmatica a ganaxolone. Nei pazienti trattati con una dose stabile di ganaxolone o nei pazienti che iniziano o aumentano la dose di farmaci antiepilettici induttori enzimatici concomitanti o dell'erba di San Giovanni (iperico), può essere necessario aumentare la dose; tuttavia, non deve essere superata la dose massima giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

### Inibitori del CYP3A4

In soggetti sani, la somministrazione concomitante di ganaxolone con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha aumentato l'AUC di ganaxolone del 17 % (la C<sub>max</sub> è rimasta invariata). Non si prevede che le variazioni dell'esposizione a ganaxolone, somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4, potenti, moderati o deboli, siano clinicamente significative.

### Inibitori della UGT

Ganaxolone è un substrato di UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B15. Non sono stati condotti studi formali di interazione farmaco-farmaco con ganaxolone in associazione con inibitori di UGT, come valproato. In caso di somministrazione in associazione, può essere necessaria una riduzione della dose di ganaxolone e/o dell'inibitore di UGT.

### Contraccettivi orali

La potenziale interazione di ganaxolone con contraccettivi orali non è stata studiata.

### Interazione con etanolo

L'uso concomitante con depressori del SNC (incluso l'alcol), può aumentare il rischio di sedazione e sonnolenza (vedere paragrafo 4.4). Durante il trattamento, ai pazienti deve essere vietato di bere alcol.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

In donne in gravidanza, i dati relativi all'uso di ganaxolone sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

ZTALMY non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Ganaxolone e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno. Sulla base di un'assunzione media di latte, la relativa dose massima di ganaxolone calcolata per il lattante è pari a circa l'1 % della dose materna. L'effetto di ganaxolone sui neonati/lattanti allattati con latte materno è sconosciuto. Il rischio per il lattante non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con ZTALMY, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di ganaxolone sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non sono sufficienti per quanto riguarda la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ZTALMY altera in maniera da moderata a forte la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto può causare sonnolenza, sedazione e reazioni avverse correlate alla sedazione, come stanchezza e atassia, e altri eventi correlati al SNC, come capogiro (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche in pazienti affetti da CDD, le reazioni avverse da farmaci più comunemente segnalate includono sonnolenza (29,4 %) e piressia (23,5 %).

##### Tabella delle reazioni avverse

In sperimentazioni cliniche condotte in pazienti affetti da CDD, le reazioni avverse segnalate con ganaxolone, con una durata media di esposizione di 411,5 giorni (N = 102), sono elencate nella tabella sottostante, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Sedazione Ipersonnia Letargia Sbavamento
Patologie gastrointestinali		Ipersecrezione salivare
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

###### *Sonnolenza e sedazione*

ZTALMY può causare sonnolenza e sedazione. In uno studio controllato con placebo relativo al CDD, nei pazienti trattati con ZTALMY, l'incidenza di sonnolenza e sedazione è stata, rispettivamente, del 31,4 % e del 3,9 %, in confronto al 15,7 % e al 3,9 % nei pazienti trattati con placebo. Queste reazioni avverse si manifestano all'inizio del trattamento e sono correlate alla dose; i sintomi possono diminuire con la prosecuzione del trattamento.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Nelle sperimentazioni cliniche, l'esperienza relativa al sovradosaggio è limitata. È stato segnalato che gli eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio, sonnolenza, sedazione), dipendono dalla dose.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione e deve essere somministrato un adeguato trattamento sintomatico, compreso il monitoraggio dei parametri vitali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX27.

#### Meccanismo d'azione

Ganaxolone è un analogo metilico del neurosteroide endogeno allopregnanolone. Ganaxolone è uno steroide neuroattivo che nel SNC svolge un'azione di modulazione allosterica positiva sui recettori dell'acido gamma-aminobutirrico di tipo A ( $\text{GABA}_A$ ), interagendo con un sito di riconoscimento distinto da altri modulatori allosterici dei recettori  $\text{GABA}_A$ .

L'esatto meccanismo attraverso il quale ganaxolone esercita i suoi effetti terapeutici nel trattamento delle crisi epilettiche associate a CDD non è noto, ma si ritiene che i suoi effetti anticonvulsivanti derivino da questa modulazione della funzione dei recettori  $\text{GABA}_A$ , determinando una modulazione costante o tonica della neurotrasmissione inibitoria GABA-mediata.

#### Efficacia e sicurezza clinica

In pazienti a partire dai 2 anni di età, è stata stabilita l'efficacia nel trattamento delle crisi epilettiche associate a CDD in uno studio singolo, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 19 anni (studio 1042-CDD-3001).

I pazienti arruolati nello studio 1042-CDD-3001 avevano le seguenti caratteristiche: conferma tramite test molecolare della variante CDKL5 patogena o probabilmente patogena, crisi epilettiche non adeguatamente controllate con almeno 2 precedenti medicinali antiepilettici concomitanti e un minimo di 16 crisi epilettiche di tipo primario per 28 giorni, in ciascun periodo di 1 mese, nel corso dei due mesi precedenti lo screening.

Nello studio sono stati esaminati un totale di 101 pazienti (51 nel gruppo placebo e 50 nel gruppo trattato con il medicinale in studio). I pazienti erano per lo più di sesso femminile (79,2 %; in linea con le caratteristiche demografiche del CDD) e di età compresa tra 2 e 19 anni (media [deviazione standard (DS)]: 7,26 [4,55]), la maggior parte in età pediatrica (bambini di età compresa tra 2 e 11 anni [82,2 %], adolescenti [16,8 %]), AED concomitanti erano somministrati nel 96 % dei pazienti. Il numero medio (DS) di AED concomitanti utilizzati dai soggetti era 2,2 (1,14) nel gruppo placebo e 2,6 (1,40) nel gruppo ganaxolone. Gli AED concomitanti più frequenti ( $\geq 10$  pazienti) erano valproato, levetiracetam, clobazam e vigabatrin.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia era la variazione percentuale della frequenza nell'arco di 28 giorni, delle crisi epilettiche motorie maggiori durante la fase di trattamento in doppio cieco di 17 settimane, rispetto al basale. Le crisi epilettiche motorie maggiori comprendono crisi epilettiche toniche bilaterali, cloniche bilaterali, atoniche, tonico-cloniche generalizzate e tonico-cloniche da focali a bilaterali. Al basale, nell'arco di 28 giorni, il numero medio (DS) di crisi epilettiche motorie maggiori è stato di 104,8 (173,53) per il gruppo placebo e di 117,2 (138,62) per il gruppo ganaxolone.

Al termine della fase di mantenimento di 13 settimane si è osservata una differenza, statisticamente significativa, della variazione percentuale mediana, rispetto al basale, della frequenza delle crisi epilettiche motorie maggiori per i pazienti trattati con ganaxolone, rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo (vedere tabella 1).

**Tabella 1 Studio 1042-CDD-3001 Variazione della frequenza delle crisi epilettiche motorie maggiori in 28 giorni, nella fase di mantenimento di 13 settimane**

	<b>Placebo</b>	<b>Ganaxolone</b>
Frequenza delle crisi epilettiche in 28 giorni, per i tipi di crisi primarie, N	51	49
Mantenimento di 13 settimane, variazione percentuale mediana (DS)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
Valore <i>p</i> , mediante test di Wilcoxon		0,0097
Tasso di risposta, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Differenza (IC al 95 %)		18,6 (2,0; 34,9)
Valore <i>p</i> <sup>a</sup>		0,0283

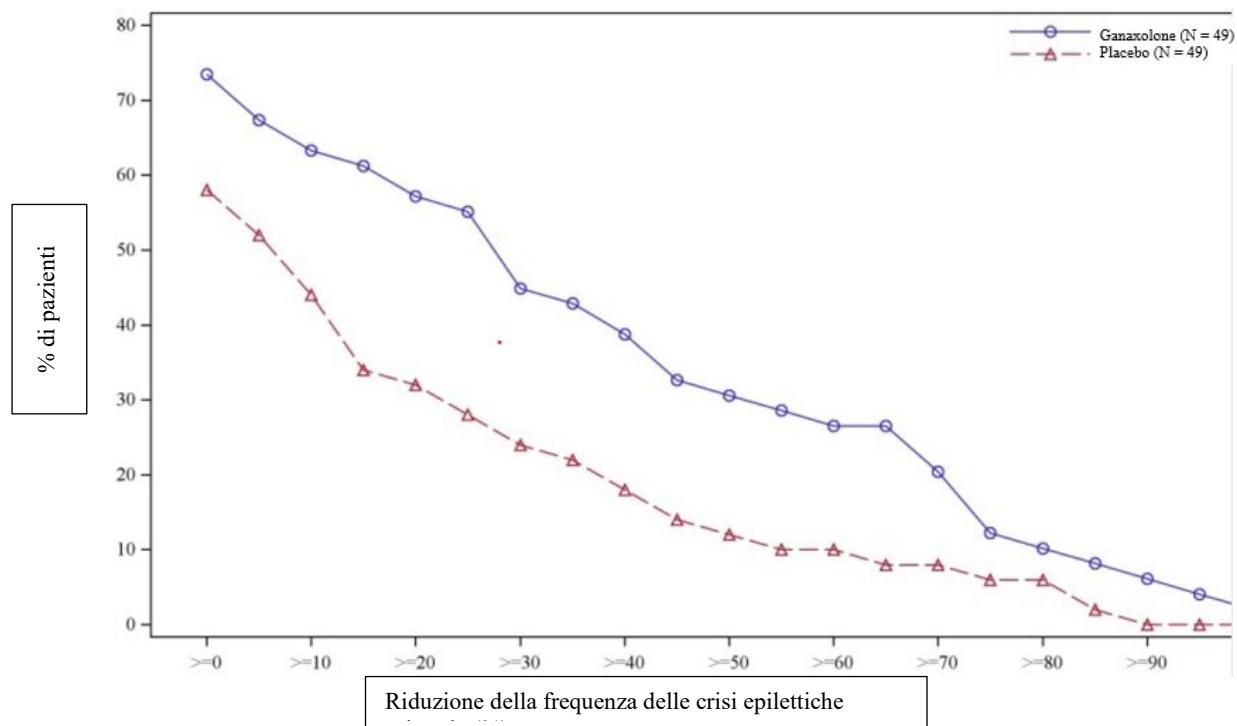
IC = intervallo di confidenza al 95 %.

<sup>a</sup> La risposta è definita come una riduzione di almeno il 50 % della frequenza delle crisi epilettiche primarie in 28 giorni, rispetto al basale. Il valore *p* si basa sul test esatto di Fisher.

La curva cumulativa della risposta mostra che ganaxolone ha indotto riduzioni maggiori della frequenza delle crisi epilettiche a tutti i tassi di risposta, rispetto al placebo (vedere figura 1).

**Figura 1**

**Studio 1042-CDD-3001 Curve cumulative dei pazienti che rispondono alla terapia (*responder*) relativamente alla frequenza delle crisi epilettiche in 28 giorni per tipi di crisi epilettiche primarie – Fase di mantenimento di 13 settimane, popolazione inizialmente da sottoporre al trattamento (*Intent-to-Treat*)**



#### Dati in aperto

I pazienti affetti da CDD che avevano partecipato alla fase in doppio cieco dello studio 1042-CDD-3001 avevano potuto continuare lo studio e partecipare a una fase di estensione in aperto. L'obiettivo primario della fase di estensione in aperto era la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di ganaxolone. Per entrare nella fase di estensione in aperto i pazienti sono stati sottoposti a una titolazione incrociata in cieco con una dose massima giornaliera di 63 mg/kg/die per quelli con peso < 28 kg o di 1 800 mg/die per quelli con peso pari ad almeno 28 kg. Sono riportati i dati di 88 pazienti che hanno partecipato alla fase di estensione in aperto e hanno ricevuto ganaxolone per un massimo di 4,25 anni. Durante la fase di estensione in aperto, complessivamente, il 63,6 % dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio, principalmente a causa del ritiro da parte del soggetto/genitore (17,0 %), della mancanza di efficacia (18,2 %) e degli eventi avversi (11,4 %).

#### Popolazione adulta

Nello studio 1042-CDD-3001, la popolazione affetta da CDD era costituita prevalentemente da pazienti pediatrici. Due pazienti avevano 19 anni al momento dell'arruolamento nello studio (uno randomizzato al placebo, uno a ganaxolone). Sette pazienti hanno compiuto 18 anni durante la fase di estensione in aperto dello studio. Per questi pazienti (n = 9), nella fase in aperto, la variazione percentuale mediana della frequenza delle crisi epilettiche motorie maggiori, dal basale agli ultimi 3 mesi, è stata -32,1 % (intervallo da -86,2 % a 72,7 %).

## Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con ZTALMY in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il disturbo da deficit di CDKL5 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Ganaxolone è assorbito rapidamente, con un tempo per la concentrazione plasmatica massima osservata ( $T_{max}$ ), allo stato stazionario (Css), di 2,0-3,0 ore. La Css si raggiunge entro 2-3 giorni. Ganaxolone subisce un metabolismo di primo passaggio; la biodisponibilità assoluta di ganaxolone sospensione è di circa il 13 %.

In caso di somministrazione di una dose di 21 mg/kg, con un massimo di 600 mg tre volte al giorno, nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 6 anni (mediana del peso corporeo 14,8 kg), di età compresa tra 6 e < 12 anni (mediana del peso corporeo 22,6 kg) e di età compresa tra 12 e < 18 anni (mediana del peso corporeo 36,1 kg), è stata osservata una  $C_{max}$ , rispettivamente, di 247, 269 e 293 ng/mL e un’ $AUC_{0-24}$ , rispettivamente, di 3 903, 3 998 e 4 106 ng\*h/mL. Nei pazienti adulti,  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24}$  erano, rispettivamente, di 292 ng/mL e 4 100 ng\*h/mL.

La somministrazione concomitante di ganaxolone con un pasto ad alto contenuto di grassi, ha aumentato la  $C_{max}$  di 2 volte e l’ $AUC$  di 3 volte, rispetto ai livelli a digiuno. L’effetto di differenti tipi di cibo non è noto.

### Distribuzione

Ganaxolone è ampiamente distribuito nell’organismo e il suo volume di distribuzione è di circa 580 L. Ganaxolone si lega per circa il 99 % alle proteine nel siero.

### Biotrasformazione

Nell’uomo, ganaxolone è ampiamente metabolizzato e sono stati rilevati oltre 50 metaboliti di fase 1 e di fase 2. Allo stato stazionario, il modello dei metaboliti di ganaxolone non è stato ancora caratterizzato. Dato il lungo  $t_{1/2}$  di ganaxolone, allo stato stazionario, il modello dei metaboliti può essere diverso dalla dose singola. Ganaxolone è metabolizzato da CYP3A4 e CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 e UGTB15.

Il metabolita principale (M2) è stato identificato e non ha mostrato alcuna attività a livello del recettore GABA<sub>A</sub>.

### Eliminazione

Allo stato stazionario, l’emivita ( $t_{1/2}$ ) di ganaxolone era compresa tra 7,8 e 10,1 ore. A soggetti maschi sani, dopo una singola dose orale di 300 mg di [<sup>14</sup>C]-ganaxolone, il 55 % della radioattività complessiva è stato recuperato nelle feci (2 % come ganaxolone immodificato) e il 18 % della dose di radioattività complessiva è stato recuperato nelle urine. I metaboliti di ganaxolone possono avere un  $t_{1/2}$  più lungo di ganaxolone, fino a 230 ore.

Ganaxolone è escreto nel latte materno, le concentrazioni sono state circa 4 volte superiori a quelle osservate nel plasma (vedere paragrafo 4.6).

## Proporzionalità della dose e accumulo

La farmacocinetica di ganaxolone è generalmente lineare tra 200 mg e 600 mg (o il loro equivalente pediatrico). Quando somministrato tre volte al giorno, i rapporti di accumulo della  $C_{max}$  e dell' $AUC_{tau}$  sono, rispettivamente, di 1,5 volte e 1,7 volte.

## Popolazioni speciali

### Effetto su età, sesso e origine etnica

Le analisi farmacocinetiche di popolazione sull'esposizione a ganaxolone, hanno dimostrato l'assenza di effetti clinicamente rilevanti su età, sesso od origine etnica. CL, V e dose massima assorbita seguono una correlazione allometrica con il peso. Nei bambini con peso corporeo inferiore a 28 kg, a causa della dose basata sul peso, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti. Negli adulti, le simulazioni di farmacocinetica di popolazione indicano che l'esposizione a ganaxolone era inversamente correlata al peso corporeo. Non è attualmente nota la rilevanza clinica, in quanto l'efficacia e la sicurezza sono state dimostrate solo per i pazienti pediatrici affetti da CDD con un basso peso corporeo.

### Popolazione pediatrica

Nei pazienti dello studio 1042-CDD-3001, le esposizioni farmacocinetiche osservate sono risultate paragonabili nelle fasce di età da 2 a meno di 6 anni (peso medio 14,8 kg, n = 45), da 6 a meno di 12 anni (peso medio 22,6 kg, n = 28), da 12 a meno di 18 anni (peso medio 36,1 kg, n = 16) e superiore a 18 anni (peso medio 35,1 kg, n = 2). Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini di età inferiore a 2 anni.

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale severa, la farmacocinetica di ganaxolone non è risultata significativamente alterata. In soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina tra 15 e 30 mL/min), dopo somministrazione orale di una dose singola di 300 mg, l' $AUC_{0-inf}$  di ganaxolone è diminuita dell'8 % e la  $C_{max}$  dell'11 %, rispetto a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina  $\geq$  90 mL/min, stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault). I pazienti con malattia renale allo stadio terminale non sono stati studiati.

### Compromissione epatica

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di ganaxolone è stata studiata dopo una dose orale singola di 300 mg. Dopo la somministrazione in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulle esposizioni a ganaxolone. Nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) è stato rilevato un aumento di circa 5,8 volte dell' $AUC_{0-inf}$ , rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

## Studi di interazione farmacologica

### Valutazione in vitro delle interazioni farmacologiche

Studi *in vitro* con ganaxolone hanno dimostrato che non si prevedono altre interazioni farmacocinetiche. Ganaxolone non è un inibitore o un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. *In vitro*, ganaxolone non ha inibito UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Ganaxolone non inibisce BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP. Ganaxolone non è un substrato per BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 o OATP1B3.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani.

#### Tossicità a dosi ripetute

Negli animali, gli effetti primari sono stati le osservazioni cliniche a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio, la sedazione), che erano dose-limitanti e sono state attribuite ad una eccessiva azione farmacologica.

Nei cani, nello studio di tossicologia a dosi ripetute di 12 mesi, è stato osservato un aumento dose-dipendente della frequenza cardiaca a  $\geq 3$  mg/kg/die (simile ai livelli di esposizione clinica) e si sono osservate incidenze di tachicardia sinusale alle dosi più elevate. Non sono state osservate alterazioni degli intervalli QTc, dei parametri della pressione arteriosa o dei correlati istopatologici.

#### Carcinogenicità/genotossicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con ganaxolone. Ganaxolone non è considerato genotossico.

#### Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Gli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo hanno un valore limitato in quanto i livelli di esposizione erano molto al di sotto di quelli clinicamente pertinenti.

Nei ratti, nello studio su fertilità e sviluppo embrionale precoce, si sono verificate alterazioni della ciclicità estrale.

Nei ratti, nello studio combinato di sviluppo embriofetale e di sviluppo pre- e post-natale, la durata della gestazione è stata leggermente prolungata e si sono verificati lievi ritardi nella crescita della prole e nelle relative tappe dello sviluppo.

Gli studi nei ratti in allattamento indicano che ganaxolone e i suoi metaboliti sono escreti nel latte, con concentrazioni generalmente superiori nel latte rispetto al plasma.

Non è noto se ganaxolone attraversi la placenta.

#### Tossicità negli animali giovani

Nei ratti giovani, sulla base dell'esposizione in termini di AUC, le alterazioni istologiche sono risultate simili a quelle osservate nei ratti adulti. La sedazione si è manifestata a esposizioni inferiori negli adulti rispetto agli animali giovani. Nei maschi e nelle femmine giovani si è osservato un ridotto aumento del peso corporeo e un ritardo della maturazione sessuale, senza effetti sulla ciclicità estrale o sui parametri di fertilità o riproduttivi. In tali animali, i livelli di esposizione erano simili o inferiori ai livelli di esposizione clinica.

La somministrazione di ganaxolone ha provocato un aumento dose-dipendente della neurodegenerazione in diverse regioni cerebrali, in linea con i risultati rilevati con altri modulatori del GABA. Non vi sono state conseguenze funzionali e neurocomportamentali di questo effetto nello studio di 13 settimane condotto negli animali giovani. I livelli di esposizione in tali animali erano simili o inferiori ai livelli di esposizione clinica.

## Abuso

Ganaxolone condivide con le benzodiazepine uno stimolo interocettivo interno/soggettivo e dose dipendente supportato da un modello a ricompensa nei roditori, il che suggerisce che ganaxolone ha caratteristiche di rinforzo simili alle benzodiazepine.

## Dipendenza

Gli studi sugli animali suggeriscono che la brusca interruzione di ganaxolone può causare sintomi di astinenza.

## Studi con metaboliti

Sulla base di dati *in vitro*, non è possibile escludere un potenziale effetto ormonale del metabolita M2 a livelli di esposizioni cliniche. Nei ratti maschi, in uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 4 settimane, con somministrazione diretta di M2, sono state osservate atrofia acinare e riduzione della secrezione nella ghiandola prostatica e nelle vescicole seminali, correlate a una diminuzione del peso della ghiandola prostatica. Tali effetti si sono verificati a livelli leggermente superiori ai livelli di esposizione clinica e la rilevanza clinica rimane sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ipromellosa (E464)

Polivinile alcool (E1203)

Sodio laurilsolfato (E487)

Metile paraidrossibenzoato (E218)

Propile paraidrossibenzoato (E216)

Sodio benzoato (E211)

Acido citrico, anidro (E330)

Sodio citrato diidrato (E311)

Aroma artificiale di ciliegia (incluso glicole propilenico [E1520] e alcool benzilico [E1519])

Sucralosio (E955)

Emulsione di simeticone (simeticone, polisorbato 65, metilcellulosa, monostearato di glicole polietilenico, glicerina monostearato, gomma di xantano, acido benzoico [E210], acido sorbico e acqua depurata)

Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene (PP) a prova di bambino, rivestito con un foglio di alluminio a induzione e confezionato in una scatola di cartone insieme a siringhe per somministrazione orale calibrate riutilizzabili (stantuffo in HDPE e cilindro in polipropilene) e a uno o più adattatori per il flacone (polietilene a bassa densità).

Ogni scatola contiene:

- un flacone da 110 mL con due siringhe per somministrazione orale da 3 mL, due siringhe per somministrazione orale da 12 mL e un adattatore per il flacone, oppure
- cinque flaconi da 110 mL con cinque siringhe per somministrazione orale da 12 mL e cinque adattatori per il flacone.

Le siringhe da 12 mL sono graduate con incrementi di 0,25 mL e le siringhe da 3 mL sono graduate con incrementi di 0,1 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale (compresi gli adattatori per il flacone utilizzati/non utilizzati e le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili) devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Svezia

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2023.

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Immedica Pharma AB  
Solnavägen 3H  
113 63 Stockholm  
Svezia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZTALMY 50 mg/mL sospensione orale  
ganaxolone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 50 mg di ganaxolone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre: metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), sodio benzoato (E211), aroma artificiale di ciliegia (incluso alcol benzilico [E1519]), emulsione di simeticone (incluso acido benzoico [E210]). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale

Confezione da 1 flacone:

1 flacone da 110 mL

2 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL

2 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 3 mL

1 adattatore per il flacone

Confezione da 5 flaconi:

5 flaconi da 110 mL

5 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL

5 adattatori per il flacone

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Agitare bene prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Eliminare il medicinale non utilizzato 30 giorni dopo la prima apertura.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Immedica Pharma AB  
113 63 Stockholm  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZTALMY

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZTALMY 50 mg/mL sospensione orale  
ganaxolone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 50 mg di ganaxolone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: E218, E216, E211, E1519, E210. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale  
110 mL

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale  
Agitare bene prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Eliminare 30 giorni dopo la prima apertura.  
Eliminare entro: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Immedica Pharma AB

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### ZTALMY 50 mg/mL sospensione orale ganaxolone

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato da lei o dal paziente durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino prenda questo medicinale, perché contiene informazioni importanti.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ZTALMY e a cosa serve
2. Cosa lei o il suo bambino deve sapere prima di prendere ZTALMY
3. Come prendere ZTALMY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZTALMY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è ZTALMY e a cosa serve

ZTALMY contiene il principio attivo ganaxolone, uno steroide neuroattivo che agisce legandosi a recettori specifici e impedisce che nel cervello abbiano origine le crisi epilettiche.

ZTALMY è usato, in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni, per il trattamento di una rara malattia caratterizzata da crisi epilettiche chiamata "disturbo da deficit di simil-chinasi ciclina-dipendente 5 (CDKL5)" (CDD). Se ZTALMY aiuta a trattare le crisi, può continuare a essere usato quando lei o il suo bambino compie 18 anni.

ZTALMY è usato in associazione con altri medicinali antiepilettici.

Questo medicinale riduce il numero di crisi epilettiche che lei o il suo bambino potete avere ogni giorno.

#### 2. Cosa lei o il suo bambino dovete sapere prima di prendere ZTALMY

**Non prenda ZTALMY** se è allergico a ganaxolone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZTALMY se:

- **lei o il suo bambino avvertite sonnolenza**

ZTALMY può causare sonnolenza, oppure una sensazione di calma e rilassamento eccessivi (cioè una sensazione di sedazione). Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere

ZTALMY se ha dubbi su questi effetti o se sta assumendo depressori del sistema nervoso centrale, ad esempio, altri medicinali per il trattamento delle crisi epilettiche quali oppioidi, antidepressivi o alcool, perché questi possono aumentare la sonnolenza e gli effetti sedativi di ZTALMY.

- **Lei o il suo bambino ha avuto pensieri per farsi del male o per uccidersi**

Se nota cambiamenti insoliti dell'umore o del comportamento, o se ha pensieri per farsi del male o per uccidersi, **contatti immediatamente il medico**.

Se si prende cura di un bambino affetto da CDD, deve prestare attenzione a eventuali cambiamenti insoliti del suo umore o del comportamento o a qualsiasi discorso che potrebbe indicare il pensiero di farsi del male o di uccidersi. **Se nota uno di questi comportamenti, contatti immediatamente il medico**.

- **Lei o il suo bambino avete precedenti di dipendenza da alcol o da sostanza d'abuso**

ZTALMY può essere usato in modo improprio o per scopi sbagliati. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZTALMY se ha precedenti di dipendenza da alcol o sostanze d'abuso.

- **Lei o il suo bambino avete gravi problemi al fegato**

Il medico terrà lei o il suo bambino sotto attenta osservazione durante il trattamento ed eventualmente ridurrà la dose di ZTALMY.

### **Bambini e adolescenti**

ZTALMY non deve essere somministrato a bambini di età inferiore ai 2 anni, poiché non vi sono informazioni sull'uso nei bambini al di sotto di questa fascia di età.

### **Altri medicinali e ZTALMY**

Informi il medico o il farmacista se lei o il suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. L'assunzione di ZTALMY con alcuni altri medicinali può causare effetti indesiderati, modificare l'azione di altri medicinali o l'azione di ZTALMY.

Non inizi o interrompa l'assunzione di altri medicinali senza prima consultare il medico o il farmacista.

Informi il medico se lei o il suo bambino sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di ZTALMY:

- medicinali contenenti valproato, utilizzati per il trattamento dell'epilessia, possono richiedere una dose più bassa di ZTALMY;
- medicinali che possono ridurre l'azione di ZTALMY possono richiedere una dose più alta di ZTALMY;
- altri medicinali antiepilettici o anticonvulsivanti, quali carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e primidone;
- antibiotici, come rifampicina;
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un rimedio erboristico usato per la depressione lieve.

L'interazione tra questo medicinale e i contraccettivi orali non è stata studiata. Si rivolga al medico se sta assumendo contraccettivi orali.

### **ZTALMY con alcol**

L'alcool non deve essere consumato in quanto può aumentare la sonnolenza e gli effetti sedativi di ZTALMY.

### **Gravidanza**

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

ZTALMY non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### **Allattamento**

Non usi ZTALMY durante l'allattamento, a meno che il medico non decida che i benefici dell'assunzione di ZTALMY siano superiori ai potenziali rischi.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

ZTALMY può farla sentire sonnolento/assonnato. Se manifesta questi sintomi, non deve guidare veicoli, andare in bicicletta o utilizzare macchinari fino a quando non si sentirà vigile.

#### **ZTALMY contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni mL, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **ZTALMY contiene sodio benzoato e acido benzoico**

Ogni mL di questo medicinale contiene 0,92 mg sodio benzoato e 0,00068 mg di acido benzoico. Nei neonati fino a 4 settimane di età, sodio benzoato e acido benzoico possono aumentare l'itterizia (ingiallimento della pelle e degli occhi).

#### **ZTALMY contiene alcol benzilico**

Ogni mL di questo medicinale contiene 0,00023 mg di alcol benzilico. L'alcol benzilico può provocare reazioni allergiche. Nei bambini piccoli, l'alcol benzilico è stato associato al rischio di effetti indesiderati gravi, inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro ansimante). Non somministrare a neonati fino a 4 settimane di età se non diversamente raccomandato dal medico. Nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età), non usare per più di una settimana, se non diversamente raccomandato dal medico o dal farmacista. Nei bambini piccoli il rischio è maggiore a causa di accumulo. In caso di gravidanza o allattamento, o in caso di patologia epatica o renale, chiedere consiglio al medico o al farmacista. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (chiamata acidosi metabolica).

#### **ZTALMY contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato**

Questo medicinale contiene 1,02 mg di metile paraidrossibenzoato e 0,2 mg di propile paraidrossibenzoato per mL, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

### **3. Come prendere ZTALMY**

ZTALMY viene somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'epilessia. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Si tratta di una sospensione orale (un liquido da ingerire). Il medico o il farmacista le comunicherà la quantità (in mL) di sospensione orale da assumere ogni giorno e quante volte al giorno assumerla.

**Il medico calcolerà la dose sulla base del suo peso corporeo.** Può iniziare assumendo una dose bassa che il medico aumenterà gradualmente nel corso del tempo.

Se ha una grave compromissione del fegato, il medico inizierà il trattamento con una dose più bassa e seguirà un diverso schema di titolazione.

#### **Paziente con peso inferiore o uguale a 28 kg**

Per lei o il suo bambino, la dose sarà aumentata gradualmente nell'arco di 4 settimane fino a ricevere la dose massima giornaliera raccomandata di 63 mg/kg/giorno, somministrata in tre dosi separate ogni 8 ore.

### Paziente con peso superiore a 28 kg

Per lei o il suo bambino, la dose sarà aumentata gradualmente nell'arco di 4 settimane fino a ricevere la dose massima giornaliera raccomandata di 1 800 mg/giorno, somministrata in tre dosi separate ogni 8 ore.

Si raccomanda di assumere 3 dosi uguali nel corso della giornata. Tuttavia, poiché ZTALMY può causare sonnolenza, il medico può decidere di somministrare una dose più bassa durante il giorno e una dose più alta la sera, per evitare effetti di sonnolenza durante il giorno.

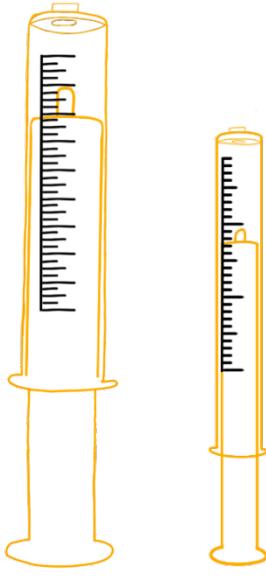
Si rivolga al medico se ha dubbi riguardo alla dose o se pensa che potrebbe essere necessario modificarla.

### Come prendere ZTALMY

- Prendere il medicinale durante o subito dopo i pasti
- Se possibile, cercare di assumerlo con tipi di cibo simili (ad esempio, con un contenuto di grassi simile), in modo da ottenere lo stesso effetto ogni volta
- Non miscelare ZTALMY con cibi o bevande
- Per garantire una dose accurata, usare le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili fornite in ciascuna confezione.

### Istruzioni per l'uso

Ogni confezione da 1 flacone contiene:

1 flacone di sospensione orale chiuso con tappo a prova di bambino	
2 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL e 2 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 3 mL	

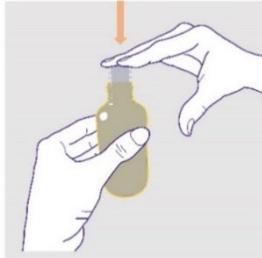
1 adattatore per il flacone	
-----------------------------	---

ZTALMY è disponibile anche in una confezione con 5 flaconi di sospensione orale, 5 siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL e 5 adattatori per il flacone. La confezione contenente 5 flaconi di ZTALMY non include una siringa per somministrazione orale riutilizzabile da 3 mL.

- Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se ha dubbi su come preparare o assumere la dose prescritta di ZTALMY.
- Nella confezione da 1 flacone sono fornite siringhe per somministrazione orale riutilizzabili da 12 mL e da 3 mL. Se la dose è inferiore o uguale a 3 mL, usi le siringhe più piccole da 3 mL per prendere il medicinale. Se la dose è superiore a 3 mL, usi le siringhe più grandi da 12 mL per prendere la dose.
- Per la somministrazione orale, usi sempre la siringa corretta riutilizzabile fornita con ZTALMY per assicurarsi di misurare la giusta quantità di ZTALMY. Non usare cucchiai da cucina. Per la somministrazione, non miscelare ZTALMY con cibi o bevande.
- Ogni siringa per somministrazione orale da 3 mL può essere utilizzata per 16 giorni consecutivi. Dopo 16 giorni, la siringa utilizzata va gettata via e va utilizzata la siringa di scorta contenuta nella scatola.
- Usi ZTALMY entro 30 giorni dalla prima apertura del flacone. Sull'etichetta del flacone è presente uno spazio per annotare la data in cui eliminare il flacone dopo l'apertura, in modo da non dimenticarla.
- Dopo 30 giorni, elimini la quantità di ZTALMY ancora non utilizzata e cominci un nuovo flacone.

#### Preparazione del flacone

1. Tenere in mano il flacone e agitarlo bene per 1 minuto.  Agitare sempre bene il flacone per 1 minuto, quindi lasciarlo riposare per 1 minuto in modo che l'eventuale schiuma che si forma durante l'agitamento possa depositarsi prima di misurare e somministrare <b>ogni dose</b> di ZTALMY. Ciò aiuta a misurare la corretta quantità di medicinale.  <b>NB:</b> questa operazione deve essere prevista per ciascuna dose del medicinale.	
---	--

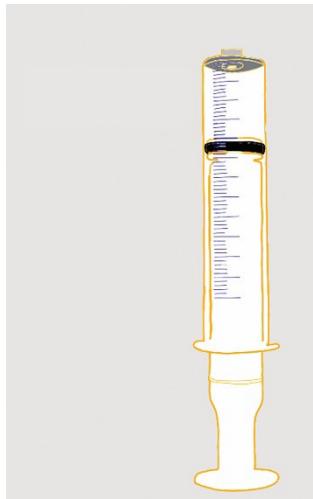
<p>2. Rimuovere il tappo a prova di bambino presente sul flacone spingendolo verso il basso e ruotandolo verso sinistra (in senso antiorario).</p>	
<p>3. Perforare e staccare il sigillo a induzione dal flacone.</p> <p><b>NB:</b> questa operazione è prevista solo per il primo uso del flacone.</p>	
<p>4. Tenere stretto il flacone con una mano spingendo saldamente l'adattatore nel collo del flacone con l'altra e assicurarsi che sia completamente inserito. Se l'adattatore non è completamente inserito, potrebbe staccarsi e causare soffocamento.</p> <p><b>NB:</b> una volta inserito, <b>non</b> rimuovere l'adattatore a pressione dal flacone.</p>	

#### Preparazione della dose

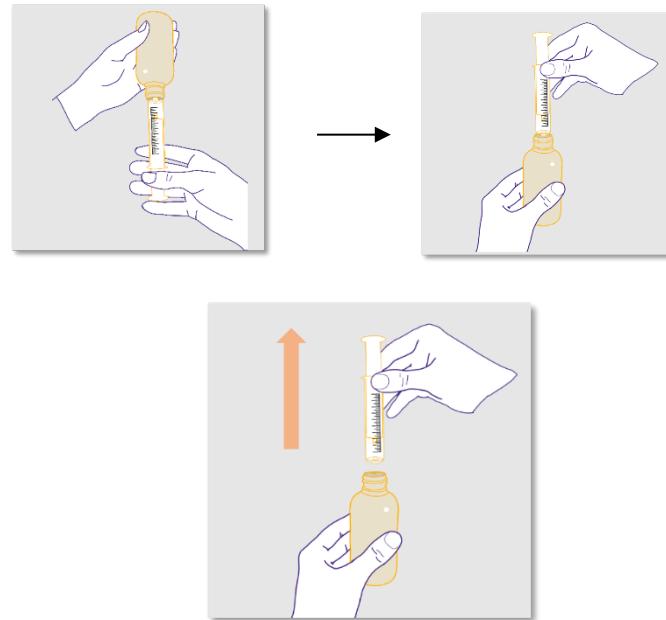
<p>5. Inserire la punta della siringa per somministrazione orale riutilizzabile appropriata nell'adattatore per il flacone e, una volta che la siringa è in posizione, capovolgere il flacone.</p> <p>È importante utilizzare la siringa per somministrazione orale riutilizzabile corretta, per misurare la dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se la dose è uguale o inferiore a 3 mL (150 mg), utilizzare la siringa più piccola, quella da 3 mL</li> <li>• se la dose è superiore a 3 mL (150 mg), utilizzare la siringa più grande, quella da 12 mL.</li> </ul>	 
---	--

6. Tirare indietro, lentamente, lo stantuffo della siringa, in modo che il volume (numero di mL) della sospensione orale necessaria venga aspirato nella siringa. Allineare l'estremità dello stantuffo con la marcatura di volume richiesta, come mostrato nella figura a lato.

Se nella siringa è presente una bolla d'aria, spingere nuovamente il liquido all'interno del flacone mantenendo il flacone capovolto e ripetere l'operazione 6 fino alla scomparsa della bolla.

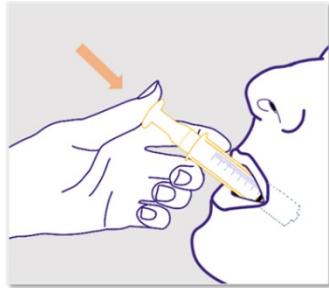


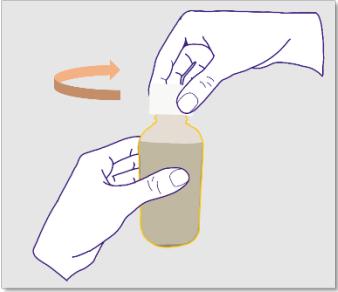
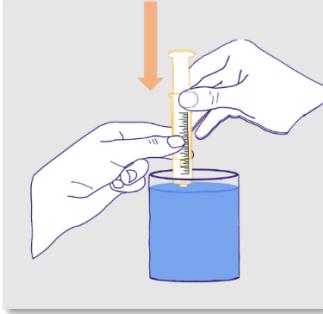
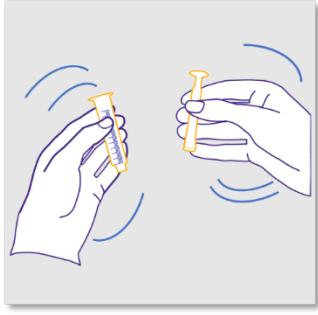
7. Rimettere il flacone diritto e rimuovere con attenzione la siringa per somministrazione orale dall'adattatore.



#### Assunzione o somministrazione di ZTALMY

8. Posizionare la punta della siringa per somministrazione orale all'interno della guancia e spingere delicatamente lo stantuffo per consentire la fuoruscita del medicinale. Non spingere lo stantuffo con forza, né indirizzare il medicinale verso la parte posteriore della bocca o la gola.



<p>9. Riavvitare strettamente il tappo a prova di bambino sul flacone, ruotando il tappo verso destra (in senso orario). Non è necessario togliere l'adattatore per il flacone; il tappo si inserisce sopra di esso.</p>	
<p>10. Lavare la siringa per somministrazione orale immediatamente dopo l'uso. Rimuovere lo stantuffo dal cilindro della siringa e sciacquare entrambe le parti con acqua di rubinetto a temperatura ambiente.</p> <p><b>Attenzione:</b> <b>non usare candeggina o altre soluzioni aggressive per la pulizia.</b> <b>Non lavare la siringa per somministrazione orale in lavastoviglie.</b></p>	
<p>11. Eliminare l'acqua da entrambe le parti della siringa e lasciarle asciugare all'aria separatamente fino all'uso successivo. Assicurarsi che entrambe le parti siano completamente asciutte prima di inserire nuovamente lo stantuffo nel cilindro della siringa per l'uso successivo. Se entrambe le parti non sono completamente asciutte prima della dose successiva, usare la siringa di ricambio fornita nella confezione.</p> <p>Se si utilizza la siringa da 12 mL che accompagna ciascun flacone, non gettare via le siringhe per somministrazione orale riutilizzabili fino a quando il flacone non è vuoto. Se si usa la siringa da 3 mL, eliminarla dopo 16 giorni.</p>	
<p>12. Ripetere le operazioni 1-3 e 6-12 per ciascuna dose successiva.</p>	

#### Se prende più ZTALMY di quanto deve

Se, accidentalmente, prende più ZTALMY di quanto deve, informi immediatamente il medico o il farmacista o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino e porti con sé il medicinale. Può avvertire sonnolenza in seguito all'assunzione di una quantità eccessiva di medicinale.

### **Se dimentica di prendere ZTALMY**

Se dimentica di prendere una dose, può prendere la dose dimenticata fino a 4 ore prima della dose successiva prevista. Se mancano meno di 4 ore alla dose successiva, si raccomanda di saltare la dose dimenticata e di continuare con la dose successiva prevista.

### **Se interrompe il trattamento con ZTALMY**

Non ridurre la dose, né interrompere l'assunzione di ZTALMY senza prima consultare il medico. L'interruzione improvvisa di questo trattamento potrebbe aumentare le crisi epilettiche. Il medico le spiegherà come interrompere gradualmente l'assunzione di ZTALMY.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con questo medicinale possono comparire i seguenti effetti indesiderati. **Informi il medico** se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

**molto comune** (può manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- sensazione di sonnolenza;
- febbre.

**Comune** (può manifestarsi in più di 1 persona su 100):

- sensazione di calma o rilassamento eccessivi;
- sensazione di stanchezza eccessiva durante il giorno o dormire più a lungo del solito durante la notte;
- mancanza di energia;
- sbavamento;
- produzione di una quantità di saliva maggiore del solito.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare ZTALMY**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Eliminare il medicinale non utilizzato 30 giorni dopo la prima apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene ZTALMY**

- Il principio attivo è ganaxolone. Ogni mL di sospensione orale contiene 50 mg di ganaxolone.
- Gli altri componenti sono: ipromellosa (E464), polivinile alcol (E1203), sodio laurilsolfato (E487), metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), sodio benzoato (E211), acido citrico anidro (E330), sodio citrato diidrato (E311), aroma artificiale di ciliegia [compreso glicole propilenico (E1520) e alcol benzilico (E1519)], sucralosio (E955), emulsione di simeticone [simeticone, polisorbato 65, metilcellulosa, monostearato di glicole polietilenico, glicerina monostearato, gomma di xantano, acido benzoico (E210), acido sorbico e acqua depurata], acqua depurata (vedere anche il paragrafo 2 "ZTALMY contiene sodio", "ZTALMY contiene sodio benzoato e acido benzoico", "ZTALMY contiene alcol benzilico" e "ZTALMY contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato").

### **Descrizione dell'aspetto di ZTALMY e contenuto della confezione**

ZTALMY è una sospensione orale di colore da bianco a biancastro. Viene fornito in un flacone di plastica dotato di un tappo di plastica a prova di bambino. Ogni flacone contiene 110 mL di sospensione orale.

ZTALMY è fornito in confezioni da:

- un flacone di sospensione orale, due siringhe per somministrazione orale da 12 mL e due siringhe per somministrazione orale da 3 mL, e un adattatore per il flacone; oppure
- cinque flaconi di sospensione orale, cinque siringhe per somministrazione orale da 12 mL e cinque adattatori per il flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Immedica Pharma AB

113 63 Stockholm

Svezia

### **Produttore**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dunkalk, A91 P9KD

Irlanda

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.