I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZTALMY 50 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg ganaksolono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra:
- 0,92 mg natrio benzoato,
- 0,00068 mg benzenkarboksirūgšties,
- 0,00023 mg benzilo alkoholio,
- 1,02 mg metilo parahidroksibenzoato,
- 2,5 mg propilo parahidroksibenzoato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Balta arba beveik balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZTALMY skirtas vartoti kaip papildomas vaistinis preparatas 2–17 metų pacientų pasireiškiančių epilepsijos priepuolių, siejamų su nuo ciklino priklausomos kinazės 5 (*angl. cyclin-dependent kinase-like 5, CDKL5*) trūkumo sutrikimu (CTS, angl. *CDLK5 deficiency disorder*), gydymui.
Gydymą ZTALMY galima toliau taikyti 18 metų ir vyresniems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojai, turintys epilepsijos gydymo patirties.

Dozavimas

Vaikai ir paaugliai

ZTALMY turi būti laipsniškai titruojamas, kad kiekvienu atveju būtų pasiektas klinikinis atsakas ir būtų galima įsitikinti, kad vaistinis preparatas toleruojamas. Visiems pacientams, kurie netoleruoja toliau pateiktose lentelėse nurodytų dozavimo etapų, galima dar kelias dienas skirti mažesnę vaistinio preparato dozę prieš pereinant prie kitos didesnės dozės. Jeigu pacientas vis tiek netoleruoja kitos didesnės dozės, galima grįžti prie ankstesnės mažesnės dozės.

Rekomenduojama visą paros dozę padalyti į 3 vienodas dozes ir jas išgerti per parą. Jeigu pacientas netoleruoja tokios vaistinio preparato vartojimo tvarkos, vaistinio preparato dozę galima pakoreguoti taip, kad būtų galima kontroliuoti simptomus (pvz., mieguistumą), tačiau pacientas turi išgerti visą paros dozę.

≤ 28 kg sveriantys pacientai
Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 63 mg/kg per parą; ją reikia padalyti į tris atskiras dozes (gerti kas 8 valandas). Paprastai reikia vartoti ne mažesnę kaip 33 mg/kg per parą dozę.

Toliau pateikiamas rekomenduojamas titravimo tvarkaraštis, skirtas 28 kg ar mažiau sveriantiems pacientams.

Savaitė	**Dozė (geriama 3 kartus per parą)**	**Viena dozė, ml/kg**	**Visa paros dozė**
1-a savaitė	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2-a savaitė	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3-ia savaitė	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
4-a savaitė ir toliau	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

> 28 kg sveriantys pacientai
Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 1 800 mg per parą; ją reikia padalyti į tris atskiras dozes (gerti kas 8 valandas). Paprastai reikia vartoti ne mažesnę kaip 900 mg per parą dozę.

Toliau pateikiamas rekomenduojamas titravimo tvarkaraštis, skirtas daugiau kaip 28 kg sveriantiems pacientams:

Savaitė	**Dozė (geriama 3 kartus per parą)**	**Viena dozė, ml**	**Visa paros dozė**
1-a savaitė	150 mg	3	450 mg
2-a savaitė	300 mg	6	900 mg
3-ia savaitė	450 mg	9	1 350 mg
4-a savaitė ir toliau	600 mg	12	1 800 mg

Suaugusieji

Gydymo ZTALMY veiksmingumas ir saugumas, kai jis pradedamas, kai pacientas yra vyresnis nei 17 metų, dar neištirti. Paauglių, kuriems gydymo šiuo vaistiniu preparatu nauda yra akivaizdi, gydymą galima tęsti ir sulaukus pilnametystės. Vis dėlto gydymo šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama pradėti suaugusiesiems, nes veiksmingumas ir saugumas šioje populiacijoje dar neištirti (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Gydymo nutraukimas

Jeigu gydymą ZTALMY reikia nutraukti, vaistinio preparato dozę reikia laipsniškai sumažinti. 28 kg ir mažiau sveriantiems pacientams bendra paros dozė turi būti mažinama po 15 mg/kg kas keturias dienas. Daugiau kaip 28 kg sveriantiems pacientams bendra paros dozė turi būti mažinama po 450 mg kas keturias dienas. Kritinės situacijos atveju gydymą ZTALMY galima nutraukti nedelsiant ir be titravimo žemyn, tačiau, siekiant kuo labiau sumažinti priepuolių padažnėjimo ir epilepsinės būklės išsivystymo riziką, rekomenduojama vaistinį preparatą titruoti žemyn.

Praleistos dozės

Praleistą dozę galima išgerti likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki kitos pagal tvarkaraštį numatytos dozės. Jeigu kitą vaistinio preparato dozę reikia išgerti po mažiau nei 4 valandų, rekomenduojama pamirštą vaistinio preparato dozę praleisti ir pagal tvarkaraštį išgerti kitą numatytą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai
Informacijos apie ZTALMY vartojimą CTS sergančių 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijoje nėra. Senyviems pacientams skiriamas dozes reikia pasirinkti atsargiai, atsižvelgiant į klinikinę būklę ir kitus pacientų tuo pat metu vartojamus vaistinius preparatus. Pradedant senyvų pacientų gydymą, rekomenduojama atidžiai stebėti jų klinikinę būklę.

Sutrikusi inkstų funkcija
ZTALMY galima skirti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nekoreguojant vaistinio preparato dozės. Pacientų, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga, gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties nėra. Nežinoma, ar ZTALMY pašalinamas iš organizmo dializės būdu (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, nereikia koreguoti vaistinio preparato dozės (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), pradinė tikslinė dozė turi būti trečdalis rekomenduojamos tikslinės dozės. Dozę reikia titruoti taip, kaip nurodyta toliau pateiktoje (-ose) lentelėje (-ėse).

Toliau nurodyta vaistinio preparato dozė 28 kg ar mažiau sveriantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Savaitė	**Dozė (geriama 3 kartus per parą)**	**Viena dozė, ml/kg**	**Visa paros dozė**
1-a savaitė	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
2-a savaitė	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
3-ia savaitė	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
4-a savaitė ir toliau	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Toliau nurodyta vaisto dozė daugiau kaip 28 kg sveriantiems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

Savaitė	**Dozė (geriama 3 kartus per parą)**	**Viena dozė, ml**	**Visa paros dozė**
1-a savaitė	50 mg	1	150 mg
2-a savaitė	100 mg	2	300 mg
3-ia savaitė	150 mg	3	450 mg
4-a savaitė ir toliau	200 mg	4	600 mg

Atsižvelgiant į kiekvieno paciento klinikinį atsaką į gydymą ir į tai, kaip paciento organizmas toleruoja vaistinį preparatą, galima apsvarstyti galimybę pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, skirti didesnes arba mažesnes vaistinio preparato dozes.

Vaikų populiacija
ZTALMY neskirtas kūdikiams iki 6 mėnesių amžiaus. ZTALMY saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti tik per burną. Duomenų apie tai, ar šį vaistinį preparatą galima vartoti per enterinio maitinimo zondą, nėra.

ZTALMY reikia vartoti valgant arba tuoj pavalgius ir, jei įmanoma, geriant kiekvieną dozę, reikia vartoti panašius maisto produktus (žr. 5.2 skyrių). Prieš vartojimą vaistinio preparato negalima sumaišyti su maistu ar gėrimais.

ZTALMY galima gerti tik naudojant kiekvienoje pakuotėje esančius daugkartinio naudojimo geriamuosius dozavimo švirkštus, kad išgeriama vaistinio preparato dozė būtų tikslesnė.

Kiekvienas 12 ml daugkartinio naudojimo geriamasis švirkštas sugraduotas 0,25 ml padalomis (kiekviena 0,25 ml padala atitinka 12,5 mg ganaksolono), o kiekvienas 3 ml daugkartinio naudojimo geriamasis švirkštas sugraduotas 0,1 ml padalomis (kiekviena 0,1 ml padala atitinka 5 mg ganaksolono). Apskaičiuotą dozę reikia suapvalinti iki artimiausios aukštesnės padalos. Jeigu apskaičiuota dozė yra 3 ml (150 mg) arba mažesnė, reikia naudoti mažesnį 3 ml geriamąjį švirkštą. Jeigu apskaičiuota dozė yra didesnė nei 3 ml (150 mg), reikia naudoti didesnį 12 ml geriamąjį švirkštą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mieguistumas ir sedacija

ZTALMY sukelia mieguistumą ir sedaciją (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Kiti centrinės nervų sistemos (CNS) depresantai, įskaitant tuo pat metu vartojamus vaistinius preparatus nuo traukulių, opioidus, antidepresantus ir alkoholį, gali sustiprinti mieguistumą ir sedacinį poveikį.

Suicidinis elgesys ir mintys apie savižudybę

Gauta pranešimų apie antiepileptikais pagal įvairias indikacijas gydomiems pacientams pasireiškusio suicidinio elgesio ir minčių apie savižudybę atvejų. Atlikus atsitiktinių imčių placebu kontroliuojamų antiepileptikų poveikio tyrimų metaanalizę, nustatyta šiek tiek padidėjusi suicidinio elgesio ir minčių apie savižudybę rizika. Šią riziką lemiantis mechanizmas nežinomas. Remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti galimybės, kad vartojant ganaksoloną ši rizika padidėja.

Pacientus slaugančius asmenis reikia informuoti apie tai, kad jie turi stebėti, ar gydymo laikotarpiu pacientui nepasireiškia suicidinio elgesio ir minčių apie savižudybę ar savižalos požymių, ir prireikus pakoreguoti gydymo režimą. Pacientus slaugančius asmenis reikia informuoti apie tai, kad, pastebėję suicidinio elgesio ir minčių apie savižudybę arba savižalos požymių, jie turi kreiptis pagalbos į gydytoją.

Alkoholio vartojimas

Atliekant tyrimus su gyvūnų modeliais nustatyta, kad ganaksolonas sustiprina alkoholio poveikį. Gydymo laikotarpiu pacientams negalima vartoti alkoholio (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Reikia vengti tuo pat metu vartoti stiprius citochromo P450 (CYP) 3A4 induktorius, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, primidoną, rifampiciną ir jonažolės preparatus, nes jie gali sumažinti ganaksolono ekspoziciją (žr. 4.5 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nustatyta padidėjusi ganaksolono ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Šiems pacientams rekomenduojama pakoreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Piktnaudžiavimas

ZTALMY gali būti piktnaudžiaujama (žr. 5.3 skyrių).

Priklausomybė

Atliekant klinikinius tyrimus su ganaksolonu, nebuvo galimybės įvertinti fizinės priklausomybės nuo šio vaistinio preparato; remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, staiga nutraukus ganaksolono vartojimą, gali pasireikšti abstinencijos simptomai (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius). Todėl rekomenduojama ganaksolono dozę mažinti palaipsniui pagal rekomendacijas dėl vaistinio preparato dozavimo, nebent dėl tam tikrų simptomų reikėtų nedelsiant nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje šio vaistinio preparato paros dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,92 mg natrio benzoato ir 0,00068 mg benzenkarboksirūgšties. Dėl benzoato druskos ir benzenkarboksirūgšties poveikio gali pasunkėti naujagimių (iki 4 savaičių amžiaus) gelta (oda ir akių pageltimas).

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,00023 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas. Benzilo alkoholis siejamas su mažiems vaikams galinčio pasireikšti sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimus (vadinamąjį žiopčiojimo sindromą), rizika. Neduokite šio vaistinio preparato naujagimiui (iki 4 savaičių amžiaus), jeigu to nerekomenduoja Jūsų gydytojas. Mažiems vaikams (jaunesniems nei 3 metų) šio vaistinio preparato negalima vartoti ilgiau kaip savaitę, nebent tai patartų Jūsų gydytojas arba vaistininkas. Dėl vaistinio preparato kaupimosi mažiems vaikams kyla didesnė rizika. Jeigu esate nėščia, žindote arba sergate kepenų ar inkstų liga, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad Jūsų organizme gali susikaupti dideli benzilo alkoholio kiekiai ir jie gali sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 1,02 mg metilo parahidroksibenzoato ir 0,2 mg propio lparahidroksibenzoato. Metilo parahidroksibenzoatas ir propilo parahidroksibenzoatas gali sukelti alergines reakcijas (jos gali pasireikšti ne iš karto).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 induktoriai

Šį vaistinį preparatą vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, sumažėja ganaksolono ekspozicija.

Tuo pat metu vartojant rifampiciną, ganaksolono $AUC_{0\text{-}inf}$ sumažėjo maždaug 57–68 proc. Fermentus indukuojantys antiepileptikai (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis ir primidonas) ir jonažolės preparatai gali panašiai sumažinti ganaksolono ekspoziciją plazmoje. Pacientams,

vartojantiems stabilią ganaksolono dozę, arba pacientams, kurie tuo pat metu pradeda gydymą fermentus indukuojančiais antiepileptikais ar jonažolės preparatais arba kuriems paskirta šių vaistinių preparatų dozė yra didinama, gali tekti padidinti vaistinio preparato dozę, tačiau negalima viršyti didžiausios paros dozės (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A4 inhibitoriai

Ganaksoloną vartojant kartu su itrakonazolu (stipriu CYP3A4 inhibitoriumi), sveikų tiriamųjų populiacijoje ganaksolono AUC padidėjo 17 proc. (C_{max} nepasikeitė). Manoma, kad ganaksolono ekspozicijos pokyčiai, kai jis vartojamas kartu su stipriais, vidutinio stiprumo arba silpnais CYP3A4 inhibitoriais, neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

UGT inhibitoriai

Ganaksolonas yra UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B15 substratas. Oficialių ganaksolono sąveikos su UGT inhibitoriais, kaip antai valproatu, tyrimų neatlikta. Ganaksoloną vartojant kartu su UGT inhibitoriumi, gali reikėti sumažinti ganaksolono ir (arba) UGT inhibitoriaus dozę.

Geriamieji kontraceptikai

Galimos ganaksolono ir geriamųjų kontraceptikų sąveikos tyrimų neatlikta.

Sąveika su etanoliu

Ganaksoloną vartojant kartu su CNS depresantais (įskaitant alkoholį), gali padidėti sedacijos ir mieguistumo rizika (žr. 4.4 skyrių). Gydymo laikotarpiu pacientams turi būti draudžiama vartoti alkoholį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ganaksolono vartojimą nėštumo metu nėra daug. Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių).

ZTALMY nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Ganaksolonas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Remiantis vidutiniu suvalgomo motinos pieno kiekiu, apskaičiuota didžiausia santykinė į kūdikio organizmą patenkanti ganaksolono dozė sudaro maždaug 1 proc. motinos suvartotos dozės. Apie ganaksolono poveikį žindomiems naujagimiams (kūdikiams) nežinoma. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą ZTALMY.

Vaisingumas

Duomenų apie ganaksolono poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atlikta nepakankamai poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ZTALMY vidutiniškai arba stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes jis gali sukelti mieguistumą, sedaciją ir su sedacija susijusias nepageidaujamas reakcijas, pvz., nuovargį ir

ataksiją, taip pat kitus su CNS susijusius reiškinius, pvz., svaigulį (žr. 4.4 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad jie nevairuotų ar nevaldytų mechanizmų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems diagnozuotas CTS, yra mieguistumas (29,4 proc.) ir karščiavimas (23,5 proc.).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje
Nepageidaujamos reakcijos į ganaksoloną, apie kurias pranešta atliekant klinikinius tyrimus su CTS sergančiais pacientais, kurie šį vaistinį preparatą vartojo vidutiniškai 411,5 dienos (N = 102), išvardytos toliau pateiktoje lentelėje pagal sisteminę organų klasę ir dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas (≥1 iš 10); dažnas (nuo ≥1 iš 100 iki <1 iš 10); nedažnas (nuo ≥1 iš 1 000 iki <1 iš 100); retas (nuo ≥1 iš 10 000 iki <1 iš 1 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo rimčiausių iki lengviausių.

Sisteminė organų klasė	**Labai dažnas**	**Dažnas**
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas	Sedacija Hipersomnija Letargija Seilėjimasis
Virškinimo trakto sutrikimai		Pagausėjęs seilėtekis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Mieguistumas ir sedacija
ZTALMY gali sukelti mieguistumą ir sedaciją. Atliekant placebu kontroliuojamą tyrimą su CTS sergančiais pacientais, ZTALMY gydytų pacientų grupėje mieguistumas ir sedacija pasireiškė atitinkamai 31,4 proc. ir 3,9 proc. pacientų, o placebu gydytų pacientų grupėje – atitinkamai 15,7 proc. ir 3,9 proc. pacientų. Šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškia ankstyvame gydymo etape ir yra susijusios su vaistinio preparato doze; tęsiant gydymą, simptomai gali palengvėti.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sukaupta nedaug patirties, susijusios su perdozavimu. Nustatyta, kad nepageidaujami centrinės nervų sistemos reiškiniai (pvz., mieguistumas, sedacija) priklauso nuo vaistinio preparato dozės.
Perdozavus šio vaistinio preparato, reikia stebėti paciento būklę ir jam taikyti atitinkamą simptominį gydymą, be kita ko, stebint jo gyvybinius rodiklius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas – N03AX27.

Veikimo mechanizmas

Ganaksolonas yra endogeninio neurosteroido alopregnanolono metilo grupės analogas. Ganaksolonas – tai nervų sistemą veikiantis steroidas, kuris pozityviai ir alosteriškai moduliuoja A tipo gama amino sviesto rūgšties ($GABA_A$) receptorius centrinėje nervų sistemoje, sąveikaudamas su atpažinimo seka, ir skiriasi nuo kitų alosterinių $GABA_A$ receptorių moduliatorių.

Tikslus mechanizmas, kuris lemia ganaksolono gydomąjį poveikį gydant su CTS susijusius priepuolius, nežinomas, bet manoma, kad traukulius slopinantį jo poveikį lemia būtent toks $GABA_A$ receptorių funkcijos moduliavimas, užtikrinantis nuolatinį arba toninį GABA perduodamų slopinamųjų impulsų perdavimo tarp neuronų moduliavimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vaistinio preparato veiksmingumas gydant 2 metų ir vyresniems pacientams pasireiškiančius su CTS siejamus priepuolius įrodytas atliekant vieną, dvigubai aklą, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamą tyrimą su 2–19 metų pacientais (tyrimas Nr. 1042-CDD-3001).

Į tyrimą Nr. 1042-CDD-3001 įtrauktiems pacientams molekuliniu tyrimu buvo patvirtintas patogeninis arba tikėtinai patogeninis CDKL5 variantas; jiems pasireiškiančių priepuolių nepavyko tinkamai kontroliuoti bent 2 anksčiau tuo pat metu vartotais antiepileptikais, be to, per 2 mėnesius iki atrankinės patikros kiekvieną mėnesį jiems pasireiškė ne mažiau kaip 16 pirminių priepuolių per 28 dienas.

Iš viso į tyrimą buvo įtrauktas 101 pacientas (51 įtrauktas į placebo grupę ir 50 – į tiriamojo vaistinio preparato grupę). Pacientai buvo daugiausia moteriškos lyties (79,2 proc.; tai atitinka CTS sergančių pacientų populiacijos demografinius duomenis) ir 2–19 metų amžiaus (vidurkis (standartinis nuokrypis (SN)) – 7,26 (4,55)); iš jų dauguma buvo vaikai (2–11 metų vaikai sudarė 82,2 proc., paaugliai – 16,8 proc.) ir 96 proc. pacientų tuo pat metu vartojo antiepileptikus. Vidutinis (SN) tiriamųjų tuo pat metu vartotų antiepileptikų skaičius placebo grupėje buvo 2,2 (1,14), o ganaksolono grupėje – 2,6 (1,40). Antiepileptikai, kuriuos dažniausiai tuo pat metu vartojo tiriamieji (≥ 10 pacientų), buvo valproatas, levetiracetamas, klobazamas ir vigabatrinas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo motorinių stiprių traukulių priepuolių dažnumo procentinis pokytis per 28 dienas nuo gydymo pradžios 17 savaičių trukmės dvigubai aklo gydymo etape. Motoriniai stiprių traukulių priepuoliai apima abipusius toninius, abipusius kloninius, atoninius, generalizuotus toninius–kloninius ir židininius arba abipusius toninius–kloninius traukulius. Prieš pradedant gydymą, vidutinis (SN) motorinių stiprių traukulių priepuolių skaičius per 28 dienas siekė 104,8 (173,53) placebo grupėje ir 117,2 (138,62) ganaksolono grupėje.

13 savaičių trukmės palaikomojo gydymo etapo pabaigoje nustatytas statistiškai reikšmingas motorinių stiprių traukulių priepuolių dažnumo procentinio pokyčio nuo gydymo pradžios medianos skirtumas tarp ganaksolonu gydytų pacientų ir pacientų, kurie vartojo placebą (žr. 1 lentelę).

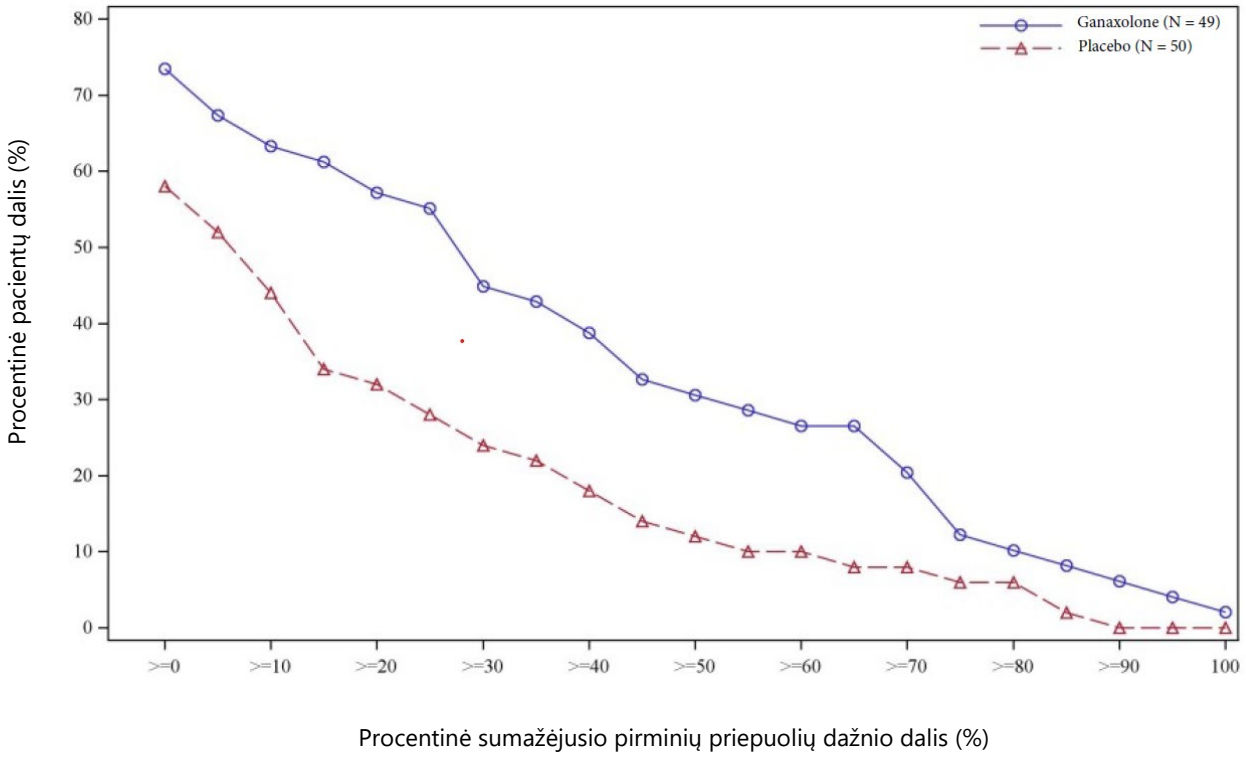
1 lentelė. Tyrimas Nr. 1042-CDD-3001. Motorinių stiprių traukulių priepuolių dažnumo per 28 dienas pokytis 13 savaičių trukmės palaikomojo gydymo etape

	Placebas	Ganaksolonas
28 dienų priepuolių dažnumas pagal pirminių priepuolių rūšis; N	51	49
13 savaičių palaikomojo gydymo laikotarpis, procentinio pokyčio mediana (SN)	-6,49 (-26,77; 38,46)	-29,39 (-65,78; 1,30)
Vilkoksono kriterijaus p vertė		0,0097
Atsako rodiklis, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Skirtumas (95 proc. PI)		18,6 (2,0; 34,9)
p vertė[a]		0,0283

PI=95 proc. pasikliautinasis intervalas.
[a] Atsakas apibrėžiamas kaip ne mažesnis nei 50 proc. pirminių priepuolių dažnumo per 28 dienas sumažėjimas nuo gydymo pradžios. P vertė pagrįsta Fišerio tiksliuoju kriterijumi.

Iš suvestinės atsako kreivės matyti, kad vartojant ganaksoloną, priepuolių dažnumas, esant bet kokiam atsako rodikliui, sumažėjo daugiau nei vartojant placebą (žr. 1 pav.).

1 pav. Tyrimas Nr. 1042-CDD-3001. Suvestinės pacientų, kuriems pasireiškė atsakas į gydymą, kreivės, kuriose parodytas pirminių priepuolių dažnumas per 28 dienas 13 savaičių trukmės palaikomojo gydymo etape numatytoje gydyti (ITT) populiacijoje.



Atviro modelio tyrimo duomenys

CTS sergantys pacientai, dalyvavę tyrimo Nr. 1042-CDD-3001 dvigubai aklo tyrimo etape, galėjo tęsti tyrimą ir dalyvauti atviro modelio tyrimo tęsinyje. Pagrindinis atviro modelio tyrimo tęsinio tikslas buvo įvertinti ilgalaikį ganaksolono saugumą ir toleravimą. Kad galėtų dalyvauti atviro modelio

tyrimo tęsinyje, pagal aklo kryžminio titravimo modelį pacientams paskirta dozė buvo titruota iki didžiausios paros dozės, t. y. iki 63 mg/kg per parą <28 kg sveriantiems pacientams arba 1 800 mg per parą – bent 28 kg sveriantiems pacientams. Pateikiami duomenys apie 88 pacientus, kurie dalyvavo atviro modelio tyrimo tęsinyje ir vartojo ganaksoloną iki 4,25 metų. Iš viso 63,6 proc. pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime atviro modelio tyrimo tęsinio laikotarpiu, daugiausia dėl tiriamojo ir (arba) tėvų pasitraukimo iš tyrimo (17,0 proc.), nepakankamo veiksmingumo (18,2 proc.) ir nepageidaujamo poveikio reiškinių (11,4 proc.).

Suaugusiųjų populiacija

Tyrimo Nr. 1042-CDD-3001 sergančiųjų CTS populiaciją sudarė daugiausia vaikai. Įtraukimo į tyrimą metu du pacientai buvo 19 metų (vienas atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirtas placebo grupei, kitas – ganaksolono). Atviro modelio tyrimo tęstinio laikotarpiu septyniems pacientams suėjo 18 metų. Šių pacientų (n=9) grupėje motorinių sunkių traukulių priepuolių dažnumo procentinio pokyčio nuo gydymo pradžios iki paskutinių 3 mėnesių jų dalyvavimo atviro modelio tyrimo etape mediana buvo -32,1 proc. (nuo -86,2 proc. iki 72,7 proc.).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti ZTALMY tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant CDKL5 trūkumo sutrikimą rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ganaksolonas greitai absorbuojamas, o laikas iki nustatytos didžiausios koncentracijos plazmoje (T_{max}) esant nusistovėjusiai koncentracijai (*angl. Css*) yra 2–3 valandos. Css pasiekiama per 2–3 paras. Ganaksolonas metabolizuojamas pirmojo pasažo metu, o absoliutus ganaksolono suspensijos biologinis prieinamumas siekia maždaug 13 proc.

Vaikų nuo 2 iki < 6 metų (kūno svorio mediana – 14,8 kg), nuo 6 iki < 12 metų (kūno svorio mediana – 22,6 kg) ir nuo 12 iki < 18 metų (kūno svorio mediana – 36,1 kg) C_{max} buvo atitinkamai 247, 269, 293 ng/ml, o $AUC_{0–24}$ – 3 903, 3 998 ir 4 106 ng*h/ml, kai buvo skiriama 21 mg/kg dozė, bet ne daugiau kaip 600 mg tris kartus per parą. Suaugusių pacientų C_{max} ir AUC_{0-24} buvo atitinkamai 292 ng/ml ir 4 100 ng*h/ml.

Ganaksoloną vartojant kartu su labai riebiu maistu, C_{max} buvo 2 kartus, o AUC – 3 kartus didesnis, palyginti su C_{max} ir AUC nevalgius. Skirtingų rūšių maisto produktų poveikis neištirtas.

Pasiskirstymas

Ganaksolonas plačiai pasiskirsto po visą organizmą ir jo pasiskirstymo tūris yra maždaug 580 l. 99 proc. ganaksolono jungiasi prie serumo baltymų.

Biotransformacija

Ganaksolonas aktyviai metabolizuojamas žmogaus organizme; nustatyta per 50 1 fazės ir 2 fazės metabolitų. Ganaksolono metabolitų pokyčių ypatumai esant nusistovėjusiai koncentracijai dar neištirti. Metabolitų pokyčių ypatumai esant nusistovėjusiai koncentracijai gali skirtis nuo jų ypatumų išgėrus vieną dozę, atsižvelgiant į ilgą ganaksolono $t_{1/2}$. Ganaksolonas metabolizuojamas veikiant CYP3A4 ir CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ir UGTB15.

Identifikuotas pagrindinis metabolitas (M2) ir nustatyta, kad jis neveikia $GABA_A$ receptoriaus.

Eliminacija

Ganaksolono pusinis eliminacijos laikas ($t_{½}$) esant nusistovėjusiai koncentracijai buvo 7,8–10,1 valandos. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vieną 300 mg [^{14}C]-ganaksolono dozę, 55 proc. visos radioaktyviosios dozės išsiskyrė su išmatomis (2 proc. nepakitusio ganaksolono pavidalu) ir 18 proc. – su šlapimu. Ganaksolono metabolitų $t_{½}$ gali būti ilgesnė nei ganaksolono, t. y. iki 230 valandų.

Ganaksolonas išsiskiria į motinos pieną; jo koncentracija piene buvo maždaug 4 kartus didesnė nei plazmoje (žr. 4.6 skyrių).

Dozės proporcingumas ir kaupimasis

Paprastai, vartojant nuo 200 mg iki 600 mg dozę (arba lygiavertę vaikams skirtą dozę), ganaksolono farmakokinetika yra tiesinė. Kai vaistinis preparatas vartojamas tris kartus per parą, C_{max} ir AUC_{tau} akumuliacijos koeficientas yra atitinkamai 1,5 ir 1,7.

Ypatingos populiacijos

Amžiaus, lyties, rasės įtaka

Atlikus populiacines farmakokinetikos analizes, nustatyta, kad amžius, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingo poveikio ganaksolono ekspozicijai. Vidutinis klirensas, pasiskirstymo tūris ir didžiausia absorbuota dozė visais atvejais alometriniu santykiu yra susiję su paciento kūno svoriu. Vaikams, kurių kūno svoris mažesnis nei 28 kg, skyrus pagal kūno svorį apskaičiuotą vaistinio preparato dozę, kliniškai reikšmingo poveikio nenustatyta. Populiacinis farmakokinetinis modeliavimas rodo, kad ganaksolono ekspozicija suaugusiųjų organizme atvirkščiai susijusi su kūno svoriu. Šiuo metu klinikinė šio vaistinio preparato reikšmė nežinoma, nes jo veiksmingumas ir saugumas įrodyti tik CTS sergantiems mažo kūno svorio vaikams.

Vaikų populiacija

Atlikus tyrimą Nr. 1042-CDD-3001 nustatyta farmakokinetinė ekspozicija buvo panaši toliau nurodytose pacientų amžiaus grupėse: nuo 2 iki mažiau nei 6 metų (vidutinis svoris – 14,8 kg, n=45), nuo 6 iki mažiau nei 12 metų (vidutinis svoris – 22,6 kg, n=28) ir nuo 12 iki mažiau nei 18 metų (vidutinis svoris – 36,1 kg, n=16) ir nuo 18 metų amžiaus (vidutinis svoris – 35,1 kg, n=2). Nėra duomenų apie šio vaistinio preparato farmakokinetiką jaunesnių nei 2 metų vaikų organizme.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems buvo sunkius inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ganaksolono farmakokinetika reikšmingai nepasikeitė. Pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 15–30 ml/min), išgėrus vieną 300 mg dozę, ganaksolono $AUC_{0–inf}$ buvo 8 proc. mažesnis, o C_{max} – 11 proc. mažesnė, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija nebuvo sutrikusi (kreatinino klirensas ≥90 ml/min, skaičiuojant pagal *Cockcroft-Gault* formulę). Tyrimų su pacientams, kuriems diagnozuota galutinės stadijos inkstų liga, neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimų įtaka ganaksolono farmakokinetikai buvo tiriama išgėrus vieną 300 mg dozę. Pacientams, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimų, išgėrus ganaksolono, kliniškai reikšmingo poveikio jo ekspozicijai nenustatyta. Pacientų, kuriems buvo sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, AUC_{0-inf} buvo maždaug 5,8 karto didesnė nei pacientų, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi (žr. 4.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Vaistinio preparato sąveikos vertinimas in vitro

Remiantis atliktais ganaksolono *in vitro* tyrimais, nustatyta, kad jokios kitos farmakokinetinės sąveikos neturėtų būti. Ganaksolonas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitorius ar induktorius. Atliekant *in vitro* tyrimus, ganaksolonas neslopino UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ir UGT2B7. Ganaksolonas neslopina BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ir BSEP. Ganaksolonas nėra BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ir OATP1B3 substratas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumas

Pagrindiniai gyvūnams pasireiškusio poveikio reiškiniai buvo klinikinėje praktikoje nustatyti poveikio centrinės nervų sistemos reiškiniai (pvz., sedacija), kurie buvo dozę ribojantys ir susieti su pernelyg dideliu farmakologiniu aktyvumu.

Atliekant 12 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksikologinį tyrimą su šunimis, naudojant ≥ 3 mg/kg per parą dozę (t. y., esant į klinikinę ekspoziciją panašiai ekspozicijai), nustatytas nuo dozės priklausomas širdies plakimo dažnio padidėjimas, o naudojant didesnes dozes, nustatyta sinusinės tachikardijos atvejų. QTc intervalo, kraujospūdžio parametrų ir histopatologinių koreliacijų pokyčių nenustatyta.

Kancerogeniškumas / genotoksiškumas

Kancerogeniškumo tyrimų su ganaksolonu neatlikta. Ganaksolonas nelaikomas genotoksišku vaistiniu preparatu.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai nėra labai vertingi, nes vaistinio preparato ekspozicija buvo gerokai mažesnė už kliniškai reikšmingą ekspoziciją.

Atliekant poveikio žiurkių vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi tyrimą, nustatyta rujos ciklo pokyčių.

Atliekant bendrą poveikio žiurkių embriono ir vaisiaus vystymuisi, taip pat prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimą, gestacijos trukmė buvo šiek tiek ilgesnė ir truputį sulėtėjo palikuonių augimas bei susiję vystymosi etapai.

Su laktuojančiomis žiurkėmis atlikti tyrimai parodė, kad ganaksolonas ir jo metabolitai išsiskiria į pieną, o jo koncentracija piene paprastai yra didesnė nei plazmoje.

Nežinoma, ar ganaksolonas prasiskverbia pro placentą.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams nustatyti histologiniai pakitimai buvo panašūs į nustatytus suaugusioms žiurkėms pagal AUC ekspoziciją. Palyginti su jaunikliais, suaugusiems gyvūnams sedacija pasireiškė esant mažesnei ekspozicijai. Jaunų patinų ir patelių svorio augimas ir lytinis brendimas sulėtėjo, bet nenustatyta poveikio jų rujos ciklui ir vaisingumui arba reprodukciniams parametrams. Vaistinio preparato ekspozicija jauniklių organizme buvo panaši į klinikinę ekspoziciją arba mažesnė.

Naudojant ganaksoloną, daugelyje galvos smegenų sričių nustatytas nuo dozės priklausomas neurodegeneracinių procesų paspartėjimas ir tai atitinka kitų GABA moduliatorių tyrimų rezultatus. Atliekant 13 savaičių trukmės tyrimą su jaunikliais, nenustatyta jokių tokio poveikio sukeltų funkcinių ar neurologinių ir elgesio pakitimų. Vaistinio preparato ekspozicija jauniklių organizme buvo panaši į klinikinę ekspoziciją arba mažesnė.

Piktnaudžiavimas

Kaip ir benzodiazepinai, ganaksolonas stimuliuoja subjektyvų vidinį interocepcinį įsisavinimą (angl. *internal/subjective interoceptive cue*) ir, taikant graužikų atpildo modelį, nustatyta, kad, priklausomai nuo dozės, jis skatina vartojimą, o tai leidžia manyti, kad, kaip ir benzodiazepinai, ganaksolonas turi stimuliuojamąjį poveikį.

Priklausomybė

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, staiga nutraukus ganaksolono vartojimą, pacientui gali pasireikšti abstinencijos simptomai.

Metabolitų tyrimai

Atsižvelgiant į *in vitro* tyrimų duomenis, negalima atmesti galimo metabolito M2 poveikio hormonams esant klinikinei ekspozicijai. Atliekant 4 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su tiesiogiai skiriamu M2, žiurkių patinams nustatyta acinarinių ląstelių atrofija ir sumažėjusi prostatos bei sėklinių pūslelių liaukų sekrecija, kuri buvo susijusi su sumažėjusia prostatos mase. Toks poveikis pasireiškė esant už klinikinę ekspoziciją šiek tiek didesnei ekspozicijai ir jo klinikinė reikšmė tebėra nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hipromeliozė (E464()
Polivinilo alkoholis (E1203)
Natrio laurilsulfatas (E487)
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Natrio benzoatas (E211)
Bevandenė citrinų rūgštis (E330)
Natrio citratas dihidratas (E311)
Vyšnių skonio aromatinė medžiaga (kurios sudėtyje yra propilenglikolio (E1520) ir benzilo alkoholio (E1519))
Sukralozė (E955)
Simetikono emulsija (simetikonas, polisorbatas 65, metilceliuliozė, polietilenglikolio monostearatas, glicerolio monostearatas, ksantano lipai, benzenkarboksirūgštis (E210), sorbo rūgštis ir išgrynintas vanduo)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Pirmąkart atidarius buteliuką, suvartoti per 30 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu su indukcinės folijos įdėklu, supakuotas į dėžutę, kartu su kalibruotais daugkartinio naudojimo geriamaisiais dozavimo švirkštais (DTPE stūmoklis ir polipropileno cilindras) ir buteliuko adapteriu (-iais) (iš mažo tankio polietileno).

Kiekvienoje dėžutėje yra
- vienas 110 ml buteliukas su dviem 3 ml geriamaisiais dozavimo švirkštais, dviem 12 ml geriamaisiais dozavimo švirkštais ir vienu buteliuko adapteriu arba
- penki 110 ml buteliukai su penkiais 12 ml geriamaisiais dozavimo švirkštais ir penkiais buteliuko adapteriais.

Kiekvienas 12 ml švirkštas sugraduotas 0,25 ml padalomis, o kiekvienas 3 ml švirkštas – 0,1 ml padalomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas (įskaitant naudotus ir (arba) nenaudotus buteliuko adapterius ir daugkartinio naudojimo geriamuosius dozavimo švirkštus) reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. liepos 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Švedija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZTALMY 50 mg/ml geriamoji suspensija
ganaksolonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 50 mg ganaksolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra metilo parahidroksibenzoato (E218), propilo parahidroksibenzoato (E216), natrio benzoato (E211), vyšnių skonio aromatinės medžiagos (kurios sudėtyje yra benzilo alkoholio (E1519)), simetikono emulsijos (kurios sudėtyje yra benzenkarboksirūgšties (E210)). Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
1 buteliuko pakuotė:
1 x 110 ml buteliukas;
2 x 12 ml daugkartinio naudojimo geriamieji švirkštai;
2 x 3 ml daugkartinio naudojimo geriamieji švirkštai;
1 buteliuko adapteris.

5 buteliukų pakuotė –
5 x 110 ml buteliukai;
5 x 12 ml daugkartinio naudojimo geriamieji švirkštai;
5 buteliuko adapteriai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Prieš vartojimą gerai suplakti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Nesuvartoto vaisto likutį reikia išmesti praėjus 30 dienų po pirmo atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ZTALMY

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZTALMY 50 mg/ml geriamoji suspensija
ganaksolonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 50 mg ganaksolono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat vaisto sudėtyje yra: E218, E216, E211, E1519, E210. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamoji suspensija
110 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį. Vartoti per burną.
Prieš vartojimą gerai suplakti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Pirmąkart atidarius – išmesti po 30 dienų.
Išmesti iki: ___/___/___

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Immedica Pharma AB

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

ZTALMY 50 mg/ml geriamoji suspensija
ganaksolonas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums arba pacientui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami arba prieš Jūsų vaikui pradedant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip pasireiškiantys Jums ar Jūsų vaikui).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZTALMY ir kam jis vartojamas
2. Kas Jums arba Jūsų vaikui reikėtų žinoti prieš vartojant ZTALMY
3. Kaip vartoti ZTALMY
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZTALMY
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZTALMY ir kam jis vartojamas

ZTALMY sudėtyje yra veikliosios medžiagos ganaksolono – nervų sistemą veikiančio steroido, kuris veikia prisijungdamas prie konkrečių receptorių ir neleidžia epilepsijos priepuoliams galvos smegenyse įvykti.

ZTALMY gydomi 2–17 metų pacientai, kuriems diagnozuotas retas epilepsijos priepuolius sukeliantis sutrikimas, vadinamas nuo ciklino priklausomos kinazės 5 (*angl. cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder*) trūkumo sutrikimu (CTS). Jeigu ZTALMY padeda gydyti Jums ar Jūsų vaikui pasireiškiančius priepuolius, suėjus 18 metų, Jūs ar Jūsų vaikas galėsite ir toliau vartoti šį vaistą.

ZTALMY vartojamas kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos.

Vartojant šį vaistą, sumažės Jums ar Jūsų vaikui kasdien pasireiškiančių epilepsijos priepuolių skaičius.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui pradedant vartoti ZTALMY

ZTALMY vartoti draudžiama, jeigu yra alergija ganaksolonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti ZTALMY, jeigu:

- **Jūs jaučiatės arba Jūs vaikas jaučiasi mieguistas.**
  ZTALMY gali sukelti mieguistumą arba pernelyg stiprų nusiraminimo ir atsipalaidavimo pojūtį

(t. y. sedaciją). Prieš pradėdami vartoti ZTALMY, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, jeigu Jums kyla abejonių dėl tokio poveikio arba jeigu vartojate centrinę nervų sistemą slopinančias medžiagas, pvz., kitus vaistus nuo traukulių, opioidus, antidepresantus arba alkoholį, nes jie gali sustiprinti ZTALMY sukeliamą mieguistumą ir raminamąjį poveikį;

- **Jums arba Jūsų vaikui kyla minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę;**
  Pastebėję neįprastus savo nuotaikos ar elgesio pokyčius arba atsiradus minčių apie savęs žalojimą arba savižudybę, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją**.
  Jeigu Jūs slaugote CTS sergantį vaiką, stebėkite, ar neįvyko kokių nors neįprastų jo nuotaikos ar elgesio pokyčių arba ar jis nesako ko nors, kas galėtų signalizuoti apie tai, kad jis galvoja apie savęs žalojimą ar savižudybę. **Pastebėję bent vieną iš šių pokyčių, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją;**

- **Jums arba Jūsų vaikui praeityje buvo diagnozuota priklausomybė nuo alkoholio arba vaisto.**
  ZTALMY poveikis gali paskatinti piktnaudžiauti šiuo vaistu arba vartoti jį ne pagal paskirtį. Jeigu praeityje Jūs piktnaudžiavote alkoholiu arba vaistu, prieš pradėdami vartoti ZTALMY, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku;

- **Jūs arba Jūsų vaikas turite sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.**
  Gydymo laikotarpiu gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę ir gali sumažinti Jums paskirtą ZTALMY dozę.

Vaikams ir paaugliams
ZTALMY negalima vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams, nes nėra informacijos apie šio vaisto vartojimą jaunesnių nei 2 metų vaikų populiacijoje.

Kiti vaistai ir ZTALMY
Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. ZTALMY vartojant kartu su tam tikrais kitais vaistais, gali pasireikšti šalutinis poveikis, ZTALMY gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui arba kiti vaistai gali turėti įtakos ZTALMY veikimui.
Nepradėkite ir nenustokite vartoti kitų vaistų, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju arba vaistininku.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų, nes gali reikėti pakoreguoti Jums paskirtą ZTALMY dozę:

- vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra valproato, kuriais gydoma epilepsija, gali reikėti sumažinti Jums paskirtą ZTALMY dozę;
  vartojant toliau nurodytus vaistus, kurie gali slopinti ZTALMY veikimą, gali reikėti padidinti ZTALMY dozę:
- kitus vaistus nuo epilepsijos arba antikonvulsantus, pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį ir primidoną;
- antibiotikus, pvz., rifampiciną;
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatus – augalinius vaistus, kuriais gydoma lengvos formos depresija.

Šio vaisto ir geriamųjų kontraceptikų sąveikos tyrimų neatlikta. Jeigu vartojate geriamuosius kontraceptikus, pasitarkite su savo gydytoju.

ZTALMY vartojimas su alkoholiu
Alkoholio negalima vartoti, nes jis gali sustiprinti ZTALMY sukeliamą mieguistumą ir sedacinį poveikį.

Nėštumas
Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

ZTALMY nerekomenduojama vartoti, jei esate nėščia arba vaisinga moteris ir nenaudojate kontracepcijos priemonių.

Žindymas
Žindymo laikotarpiu ZTALMY vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas nuspręstų, kad ZTALMY vartojimo nauda yra didesnė už galimą riziką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
ZTALMY gali sukelti mieguistumą. Jeigu pajustumėte tokį poveikį, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ar nevaldykite mechanizmų, kol nepasijusite žvaliau.

ZTALMY sudėtyje yra natrio.
Kiekviename šio vaisto mililitre yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

ZTALMY sudėtyje yra natrio benzoato ir benzenkarboksirūgšties.
Kiekviename šio vaisto mililitre yra 0,92 mg natrio benzoato ir 0,00068 mg benzenkarboksirūgšties. Natrio benzoatas ir benzenkarboksirūgštis gali sustiprinti naujagimių (iki 4 savaičių amžiaus) geltą (odos ir akių pageltimas).

ZTALMY sudėtyje yra benzilo alkoholio
Kiekviename šio vaisto mililitre yra 0,00023 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas. Benzilo alkoholis siejamas su mažiems vaikams galinčio pasireikšti sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimus (vadinamąjį žiopčiojimo sindromą), rizika. Neduokite šio vaisto naujagimiui (iki 4 savaičių amžiaus), jeigu to nerekomenduoja Jūsų gydytojas. Mažiems vaikams (jaunesniems nei 3 metų) šio vaisto negalima vartoti ilgiau kaip savaitę, nebent tai patartų Jūsų gydytojas arba vaistininkas. Dėl vaisto kaupimosi mažiems vaikams kyla didesnė rizika. Jeigu esate nėščia, žindote arba sergate kepenų ar inkstų liga, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Tai svarbu dėl to, kad dideli benzilo alkoholio kiekiai gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

ZTALMY sudėtyje yra metio lparahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato.
Kiekviename šio vaisto mililitre yra 1,02 mg metilo parahidroksibenzoato ir 0,2 mg propilo parahidroksibenzoato, kurie gali sukelti alergines reakcijas (jos gali pasireikšti ne iš karto).

3. Kaip vartoti ZTALMY

ZTALMY vartojamas prižiūrint epilepsijos gydymo patirties turinčiam gydytojui. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tai yra geriamoji suspensija (skystis, kurį reikia nuryti). Jūsų gydytojas arba vaistininkas pasakys Jums, kiek (ml) geriamosios suspensijos reikia išgerti kiekvieną dieną ir kiek kartų per parą vaistą reikia vartoti.

Jūsų gydytojas apskaičiuos vaisto dozę pagal Jūsų kūno svorį. Gali būti, kad iš pradžių vartosite nedidelę vaisto dozę, kurią ilgainiui gydytojas palaipsniui padidins.

Jeigu Jums diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Jūsų gydytojas iš pradžių skirs Jums mažesnę vaisto dozę ir laikysis kitokio titravimo tvarkaraščio.

28 kg ar mažiau sveriantis pacientas

Jums arba Jūsų vaikui paskirta vaisto dozė 4 savaites bus palaipsniui didinama iki rekomenduojamos didžiausios 63 mg/kg per parą dozės, kurią padalijus į tris atskiras dozes reikės gerti kas 8 valandas.

Daugiau kaip 28 kg sveriantis pacientas

Jums arba Jūsų vaikui paskirta vaisto dozė 4 savaites bus palaipsniui didinama iki rekomenduojamos didžiausios 1 800 mg per parą dozės, kurią padalijus į tris atskiras dozes reikės gerti kas 8 valandas.

Rekomenduojama per parą išgerti 3 vienodas vaisto dozes. Vis dėlto, ZTALMY gali sukelti mieguistumą ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad dieną Jūs turėtumėte vartoti mažesnę vaisto dozę, o vakare – didesnę, kad išvengtumėte bet kokio mieguistumą sukeliančio poveikio dienos metu.

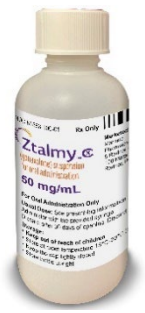
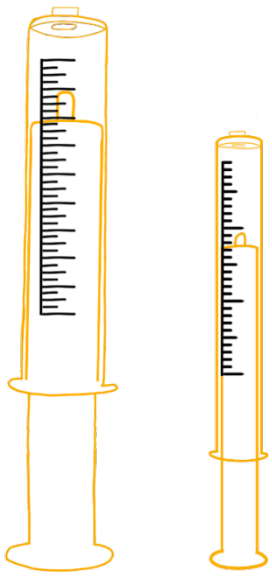
Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu nesate tikri dėl Jums paskirtos vaisto dozės arba manote, kad ją gali tekti pakoreguoti.

Kaip vartoti ZTALMY

- Išgerkite šį vaistą valgio metu arba iš karto pavalgę.
- Jei įmanoma, stenkitės išgerti vaistą valgydami panašios rūšies maistą (pvz., panašaus riebumo maisto produktus), kad kaskart vaisto poveikis Jums būtų vienodas.
- ZTALMY negalima sumaišyti su maistu ar gėrimais.
- Kad pavyktų tiksliai atmatuoti reikiamą vaisto dozę, naudokite kiekvienoje pakuotėje esančius daugkartinio naudojimo geriamuosius dozavimo švirkštus.

Vartojimo instrukcija

Kiekvienoje vieno buteliuko pakuotėje yra:

vienas geriamosios suspensijos buteliukas, uždarytas su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu;	
du 12 ml ir du 3 ml daugkartinio naudojimo geriamieji dozavimo švirkštai;	

vienas buteliuko adapteris.	

ZTALMY taip pat tiekiamas pakuotėje po penkis geriamosios suspensijos buteliukus su penkiais 12 ml daugkartinio naudojimo geriamaisiais dozavimo švirkštais ir penkiais buteliuko adapteriais. Atkreipkite dėmesį į tai, kad pakuotėje, kurioje yra penki ZTALMY buteliukai, nėra 3 ml daugkartinio naudojimo geriamojo dozavimo švirkšto.

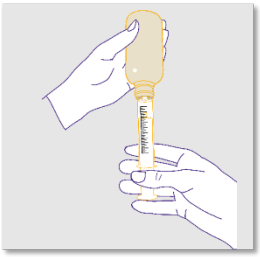
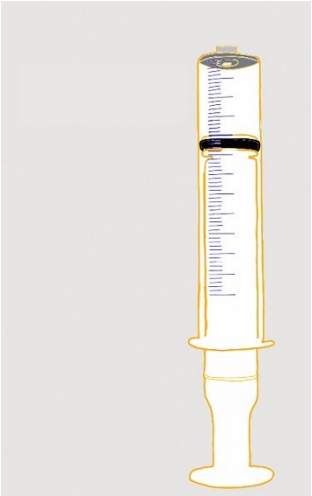
- Jeigu nesate tikri, kaip paruošti arba vartoti paskirtą ZTALMY dozę, teiraukitės savo gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.
- Vieno buteliuko pakuotėje rasite 12 ml ir 3 ml daugkartinio naudojimo geriamuosius dozavimo švirkštus. Jeigu Jums paskirta 3 ml arba mažesnė vaisto dozė, vaistui išgerti naudokite mažesnius 3 ml švirkštus. Jeigu Jums paskirta didesnė nei 3 ml dozė, vaistui išgerti naudokite didesnius 12 ml švirkštus.
- Kad atmatuotumėte tinkamą ZTALMY kiekį, visada naudokite tinkamą kartu su ZTALMY pridedamą daugkartinio naudojimo geriamąjį dozavimo švirkštą. Nenaudokite paprasto šaukšto. Prieš vartojimą ZTALMY negalima sumaišyti su maistu arba gėrimais.
- Kiekvieną 3 ml dozavimo švirkštą galima naudoti 16 dienų iš eilės. Po 16 dienų panaudotą dozavimo švirkštą išmeskite ir naudokite dėžutėje esantį atsarginį švirkštą.
- Pirmąkart atidarius buteliuką, ZTALMY reikia suvartoti per 30 dienų. Kad neužmirštumėte, buteliuko etiketėje yra vietos užrašyti datai, kada atsidarę buteliuką Jūs turėtumėte jį išmesti.
- Po 30 dienų nevartotą ZTALMY reikia išmesti ir naudoti naują buteliuką.

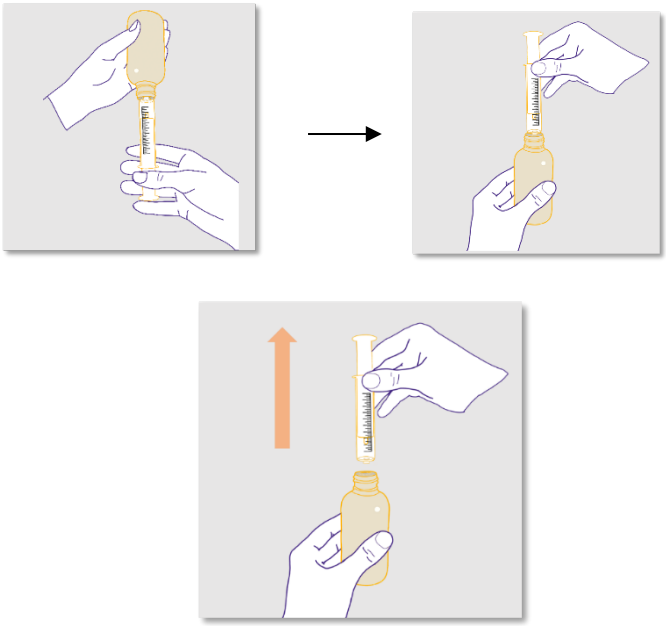
Kaip paruošti buteliuką

1. Paimkite buteliuką į ranką ir 1 minutę gerai pakratykite jį aukštyn žemyn. Prieš atmatuodami ir sugirdydami **kiekvieną** ZTALMY dozę, visada gerai pakratykite buteliuką 1 minutę, tada leiskite jam pastovėti 1 minutę, kad nusistovėtų visos plakant susidariusios putos. Tai padeda atmatuoti tinkamą vaisto kiekį. **PASTABA.** Šį veiksmą reikia atlikti prieš vartojant kiekvieną vaisto dozę.	
2. Norėdami nuimti vaikų sunkiai atidaromą dangtelį, spausdami dangtelį žemyn pasukite jį į kairę (prieš laikrodžio rodyklę).	

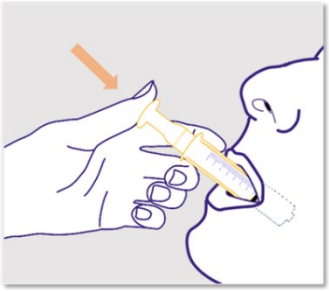
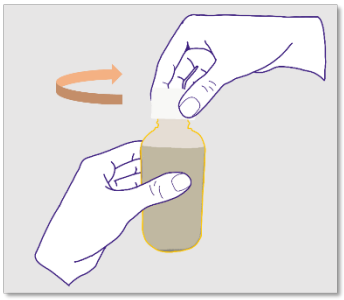
3. Pradurkite ir nuplėškite sandarinamąjį gaubtelį nuo buteliuko. **PASTABA.** Šį veiksmą reikia atlikti tik pirmą kartą atidarant buteliuką.	
4. Viena ranka tvirtai laikydami buteliuką, kita ranka tvirtai įspauskite adapterį į buteliuko kaklelį ir įsitikinkite, kad jis įstumtas iki galo. Neįstūmus adapterio iki galo, jis gali išsiimti ir juo galima užspringti. **PASTABA. Nebeištraukite** į buteliuką įstatyto adapterio.	

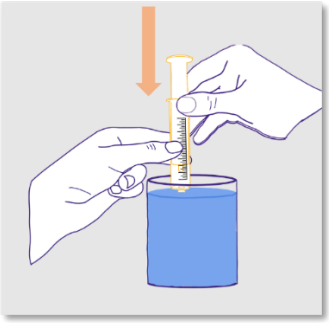
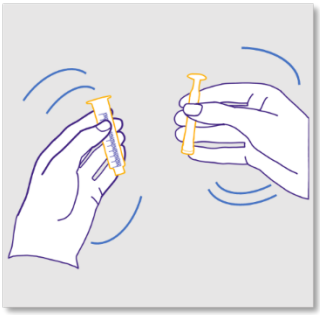
Kaip paruošti vaisto dozę

5. Į buteliuko adapterį įstatykite tinkamo daugkartinio naudojimo geriamojo dozavimo švirkšto viršūnę, o įstatę geriamąjį švirkštą, buteliuką apverskite. Svarbu, kad naudotumėte tinkamą daugkartinio naudojimo geriamąjį dozavimo švirkštą reikiamai dozei atmatuoti. • Jeigu Jums paskirta 3 ml (150 mg) arba mažesnė dozė, turėtumėte naudoti mažesnį 3 ml švirkštą. • Jeigu Jums paskirta didesnė nei 3 ml (150 mg) dozė, Jums reikėtų naudoti didesnį 12 ml švirkštą.	
6. Iš lėto traukite švirkšto stūmoklį, kad į švirkštą pritrauktumėte reikiamą geriamosios suspensijos kiekį (mililitrų skaičių). Sulyginkite stūmoklio galą su reikiamo kiekio žyme, kaip parodyta kitoje pusėje. Jeigu švirkšte yra oro burbuliukas, sustumkite skystį atgal į buteliuką, laikydami jį apverstą, ir pakartokite 6 veiksmą, kol burbuliuko nebeliks	

7. Atgal atverskite buteliuką ir atsargiai išimkite geriamąjį švirkštą iš adapterio.	

Kaip išgerti ar sugirdyti ZTALMY

8. Įstatykite geriamojo švirkšto galą į žando vidų ir palengva stumkite stūmoklį, kad vaistas iš jo ištekėtų. Nespauskite stūmoklio visa jėga ir nenukreipkite vaisto į galinę burnos dalį ar gerklę.	
9. Tvirtai užsukite vaikų neatidaromą dangtelį, sukdami jį į dešinę (pagal laikrodžio rodyklę). Adapterio nereikia ištraukti iš buteliuko, dangtelis gerai užsisuks ir jo neišėmus.	

10. Panaudotą geriamąjį švirkštą reikia nedelsiant išplauti. Ištraukite stūmoklį iš švirkšto cilindro ir abi dalis praskalaukite kambario temperatūros vandentiekio vandeniu. **Įspėjimas.** **Negalima naudoti baliklio ir jokio kito stipraus ploviklio.** **Geriamojo švirkšto negalima plauti indaplovėje.**	
11. Nukratykite vandenį nuo abiejų švirkšto dalių ir palikite jas atskirai išdžiūti iki kito karto. Prieš įstatydami stūmoklį atgal į švirkšto cilindrą kitam kartui, įsitikinkite, kad abi dalys yra visiškai sausos. Jeigu abi dalys neišdžiūtų iki vartojant kitą vaisto dozę, naudokite pakuotėje esantį atsarginį atitinkamo dydžio švirkštą. Naudojant prie kiekvieno buteliuko pridedamą 12 ml švirkštą, neišmeskite daugkartinio naudojimo geriamųjų švirkštų, kol buteliukas nebus tuščias. Jei naudojate 3 ml švirkštą, po 16 dienų jį išmeskite.	
12. Gerdami arba girdydami kitas vaisto dozes, kaskart pakartokite 1–3 ir 6–12 veiksmus.	

Ką daryti pavartojus per didelę ZTALMY dozę?
Jeigu atsitiktinai išgėrėte per didelę ZTALMY dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką arba kreipkitės į artimiausią ligoninės skubiosios pagalbos skyrių ir pasiimkite vaistą su savimi. Išgėrę per daug vaisto, galite pasijusti mieguistas (-a).

Pamiršus pavartoti ZTALMY
Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, praleistą dozę galima išgerti likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki kitos pagal tvarkaraštį numatytos dozės. Jeigu kitą vaisto dozę reikia išgerti po mažiau nei 4 valandų, rekomenduojama pamirštą vaisto dozę praleisti ir pagal tvarkaraštį išgerti kitą numatytą dozę.

Nustojus vartoti ZTALMY
Nesumažinkite ZTALMY dozės ir nenutraukite jo vartojimo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Staiga nutraukus gydymą šiuo vaistu, gali padažnėti Jums pasireiškiantys traukuliai. Gydytojas paaiškins, kaip laipsniškai nutraukti ZTALMY vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis. **Kreipkitės į gydytoją**, jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- mieguistumas;
- karščiavimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
- pernelyg stiprus nusiraminimo ar atsipalaidavimo pojūtis;
- stiprus nuovargis dienos metu arba ilgesnė nei įprasta miego trukmė naktį;
- energijos stoka;
- seilėjimasis;
- pagausėjęs seilėtekis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZTALMY

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo temperatūros sąlygų nereikalaujama. Pirmąkart atidarius, nesuvartotą vaistą reikia išmesti per 30 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZTALMY sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra ganaksolonas. Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg ganaksolono.

- Pagalbinės medžiagos yra: hipromeliozė (E464), polivinilo alkoholis (E1203), natrio laurilsulfatas (E487), metilo parahidroksibenzoatas (E218), propilo parahidroksibenzoatas (E216), natrio benzoatas (E211), bevandenė citrinų rūgštis (E330), natrio citratas dihidratas (E311), vyšnių skonio aromatinė medžiaga (kurioje yra propilenglikolio (E1520) ir benzilo alkoholio (E1519)), sukralozė (E955), simetikono emulsija (simetikonas, polisorbatas 65, metilceliuliozė, polietilenglikolio monostearatas, glicerolio monostearatas, ksantano lipai, benzenkarboksirūgštis (E2010), sorbo rūgštis ir išgrynintas vanduo), išgrynintas vanduo (taip pat žr. 2 skyriaus poskyrius „ZTALMY sudėtyje yra natrio“, „ZTALMY sudėtyje yra natrio benzoato“, „ZTALMY sudėtyje yra benzenkarboksirūgšties“, „ZTALMY sudėtyje yra benzilo alkoholio“ ir „ZTALMY sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato“).

ZTALMY išvaizda ir kiekis pakuotėje
ZTALMY yra balta arba beveik balta geriamoji suspensija. Jis tiekiamas plastikiniame buteliuke su plastikiniu vaikų sunkiai atidaromu dangteliu. Kiekviename buteliuke yra 110 ml geriamosios suspensijos.

ZTALMY tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra
- vienas geriamosios suspensijos buteliukas, du 12 ml ir du 3 ml geriamieji dozavimo švirkštai ir vienas buteliuko adapteris arba
- penki geriamosios suspensijos buteliukai, penki 12 ml geriamieji dozavimo švirkštai ir penki buteliuko adapteriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas
Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Švedija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: http://www.ema.europa.eu.