

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZTALMY 50 mg/ml orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml orale suspensie bevat 50 mg ganaxolon.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml orale suspensie bevat:

- 0,92 mg natriumbenzoaat
- 0,00068 mg benzoëzuur
- 0,00023 mg benzylalcohol
- 1,02 mg methylparahydroxybenzoaat
- 0,2 mg propylparahydroxybenzoaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie.

Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ZTALMY is geïndiceerd voor de aanvullende behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met een CDKL5-deficiëntiestoornis (waarbij CDKL5 staat voor cycline-afhankelijke kinase-achtige 5) (afgekort 'CDD' genoemd) bij patiënten van 2 tot en met 17 jaar oud. Het gebruik van ZTALMY kan worden voortgezet bij patiënten van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen die ervaring hebben met de behandeling van epilepsie.

Dosering

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ZTALMY dient geleidelijk te worden getitreerd om een individuele klinische respons en verdraagbaarheid te bereiken. Bij patiënten die de in de onderstaande tabellen weergegeven doseringsstappen niet verdragen, kan de lagere dosis een aantal dagen langer worden aangehouden voordat er wordt overgegaan op een hogere dosis. Als de volgende dosis nog steeds niet wordt verdragen, kunnen de patiënten teruggaan naar de vorige – lagere – dosis.

Aanbevolen wordt de totale dagelijkse dosis in drie gelijke doses verspreid over de dag toe te dienen. Als dit door de patiënt niet wordt verdragen, kan de dosering worden aangepast om de symptomen (bijv. slaperigheid) onder controle te houden, op voorwaarde dat de totale dagelijkse dosis wordt toegediend.

Patiënten met een gewicht van ≤ 28 kg

De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 63 mg/kg/dag, toegediend in drie afzonderlijke doses (om de acht uur). Over het algemeen is een minimumdosis van 33 mg/kg/dag vereist.

Het aanbevolen titratieschema voor patiënten die 28 kg of minder wegen, wordt hieronder weergegeven:

Week	Dosering (driemaal daags toegediend)	ml/kg per enkelvoudige dosis	Totale dagelijkse dosis
Week 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Week 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Week 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Week 4 – lopend	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patiënten met een gewicht van > 28 kg

De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 1 800 mg per dag, toegediend in drie afzonderlijke doses (om de acht uur). Over het algemeen is een minimumdosis van 900 mg/dag vereist.

Het aanbevolen titratieschema voor patiënten die meer dan 28 kg wegen, wordt hieronder weergegeven:

Week	Dosering (driemaal daags toegediend)	ml per enkelvoudige dosis	Totale dagelijkse dosis
Week 1	150 mg	3	450 mg
Week 2	300 mg	6	900 mg
Week 3	450 mg	9	1 350 mg
Week 4 – lopend	600 mg	12	1 800 mg

Volwassenen

De werkzaamheid en de veiligheid van het starten van een behandeling met ZTALMY bij patiënten ouder dan 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Patiënten die als jongere duidelijk baat hebben gehad bij de behandeling, kunnen het gebruik van dit middel als volwassene voortzetten. Het wordt echter niet aanbevolen om de behandeling bij volwassenen te starten, aangezien de werkzaamheid en de veiligheid in deze populatie nog niet zijn vastgesteld (zie de rubrieken 5.1 en 5.2).

Stopzetting

Als de behandeling met ZTALMY moet worden stopgezet, dient de dosis geleidelijk te worden verlaagd. Bij patiënten die 28 kg of minder wegen, moet de totale dagelijkse dosis om de vier dagen met 15 mg/kg worden verlaagd. Bij patiënten die meer dan 28 kg wegen, moet de totale dagelijkse dosis om de vier dagen met 450 mg worden verlaagd. In noodsituaties kan het gebruik van ZTALMY onmiddellijk en zonder neerwaartse titratie worden stopgezet; neerwaartse titratie wordt echter

aanbevolen om het risico op een verhoogde frequentie van de aanvallen en status epilepticus tot een minimum te beperken.

Gemiste doses

Gemiste doses kunnen tot vier uur vóór de volgende geplande dosis worden ingenomen. Wanneer de volgende dosis binnen minder dan vier uur moet worden ingenomen, wordt aanbevolen de gemiste dosis over te slaan en de behandeling bij de volgende geplande dosis te hernemen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van ZTALMY bij CDD-patiënten van 65 jaar en ouder. De dosering voor oudere patiënten moet zorgvuldig worden gekozen op basis van hun klinische status en de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. Bij aanvang van een behandeling bij ouderen wordt nauwlettende klinische controle aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

ZTALMY kan zonder dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie. Er is nog geen ervaring met de behandeling van patiënten in het eindstadium van nierfalen. Het is niet bekend of ZTALMY dialyseerbaar is (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte (Child-Pugh A) of matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) moet de initiële doeldosis gelijk zijn aan de helft van de aanbevolen doeldosis. De dosistitratie moet worden uitgevoerd zoals is aangegeven in de onderstaande tabel(len).

De dosis voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die 28 kg of minder wegen, wordt hieronder weergegeven:

Week	Dosering (driemaal daags toegediend)	ml/kg per enkelvoudige dosis	Totale dagelijkse dosis
Week 1	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
Week 2	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
Week 3	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
Week 4 – lopend	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

De dosis voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie die meer dan 28 kg wegen, wordt hieronder weergegeven:

Week	Dosering (driemaal daags toegediend)	ml per enkelvoudige dosis	Totale dagelijkse dosis
Week 1	75 mg	1,5	225 mg
Week 2	150 mg	3	450 mg
Week 3	225 mg	4,5	675 mg
Week 4 – lopend	300 mg	6	900 mg

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kan de toediening van hogere of lagere doses worden overwogen op basis van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar betreffende het gebruik van ZTALMY bij zuigelingen jonger dan 6 maanden. De veiligheid en de werkzaamheid van ZTALMY bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de haalbaarheid van toediening via een enterale voedingssonde.

ZTALMY moet tijdens of kort na de maaltijd worden ingenomen, en elke dosis moet indien mogelijk met soortgelijke levensmiddelen worden toegediend (zie rubriek 5.2). Vóór toediening niet met voedsel of dranken mengen.

Voor een nauwkeuriger gebruik mag ZTALMY alleen worden toegediend met behulp van de herbruikbare orale doseerspuiten die in elke verpakking worden meegeleverd.

Elke herbruikbare orale spuit van 12 ml is gemarkeerd met een schaalverdeling in stappen van 0,25 ml (elke toename van 0,25 ml komt overeen met 12,5 mg ganaxolon) en elke herbruikbare orale doseerspuit van 3 ml is gemarkeerd met een schaalverdeling in stappen van 0,1 ml (elke toename van 0,1 ml komt overeen met 5 mg ganaxolon). De berekende dosis moet worden afgerond op het dichtstbijzijnde schaalstreepje. Als de berekende dosis 3 ml (150 mg) of minder bedraagt, moet de kleine orale spuit van 3 ml worden gebruikt. Als de berekende dosis meer dan 3 ml (150 mg) bedraagt, moet de grote orale spuit van 12 ml worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en sedatie

ZTALMY veroorzaakt slaperigheid en sedatie (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Andere middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, waaronder gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen tegen aanvallen, opioïden, antidepressiva en alcohol, kunnen dit effect van slaperigheid en sedatie nog versterken.

Suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie

Er is melding gemaakt van suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptische geneesmiddelen (AEG's). Uit een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met AEG's bleek een licht verhoogd risico op suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie. Het mechanisme van dit risico is niet bekend. De beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij gebruik van ganaxolon niet uit.

Zorgverleners van patiënten moet worden geadviseerd waakzaam te zijn voor tekenen van suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie, dan wel zelfverwonding, tijdens de behandeling en wanneer er veranderingen in het behandelingschema moeten worden doorgevoerd. Verzorgers dient erop te worden gewezen dat zij een arts moeten raadplegen als er tekenen van suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie optreden, of als er sprake is van zelfverwonding.

Alcoholgebruik

In diermodellen is aangetoond dat ganaxolon de invloed van alcohol versterkt. Patiënten mogen tijdens de behandeling geen alcohol drinken (zie rubriek 4.5).

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik met sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-inductoren – bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine en sint-janskruid – dient te worden vermeden, aangezien dat de blootstelling aan ganaxolon kan verminderen (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

Er werd een toename van de blootstelling aan ganaxolon waargenomen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) (zie rubriek 5.2). Voor deze patiënten wordt een dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Misbruik

ZTALMY kan tot misbruik leiden (zie rubriek 5.3).

Verslaving

Het was niet mogelijk om tijdens klinische proeven met ganaxolon onderzoek te doen naar lichamelijke afhankelijkheid. Uit onderzoek bij dieren blijkt echter dat de abrupte stopzetting van het gebruik van ganaxolon ontweningsverschijnselen kan veroorzaken (zie de rubrieken 5.1 en 5.3). Daarom wordt aanbevolen om de inname van ganaxolon geleidelijk af te bouwen volgens de doseringsaanbevelingen, tenzij eventuele symptomen onmiddellijke stopzetting rechtvaardigen (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dagelijkse dosis, wat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat 0,92 mg natriumbenzoaat en 0,00068 mg benzoëzuur per ml. Benzoaatzout en benzoëzuur kunnen geelzucht (gele verkleuring van de huid en de ogen) bij pasgeboren baby’s (tot 4 weken oud) verergeren.

Dit geneesmiddel bevat 0,00023 mg benzylalcohol per ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol wordt in verband gebracht met een risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (het zogenoemde ‘gaspingsyndroom’) bij jonge kinderen. Dit middel mag niet aan pasgeboren baby’s (tot 4 weken oud) worden gegeven, tenzij een arts dat heeft aanbevolen. Het middel mag niet langer dan een week worden toegediend aan jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij een arts of apotheker dat heeft geadviseerd. Verhoogd risico door accumulatie bij jonge kinderen. Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of borstvoeding geeft, of als u aan een lever- of nieraandoening lijdt. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in het lichaam en bijwerkingen veroorzaken (dit wordt ‘metabole acidose’ genoemd).

Dit geneesmiddel bevat 1,02 mg methylparahydroxybenzoaat en 0,2 mg propylparahydroxybenzoaat per ml. Methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-inductor verlaagt de blootstelling aan ganaxolon.

Gelijktijdig gebruik van rifampicine verlaagde de AUC_{0-inf} van ganaxolon met ongeveer 57-68 %. Enzyminducerende anti-epileptica (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon) en sint-

janskruid kunnen evenzo leiden tot een lagere plasmablootstelling aan ganaxolon. Het kan nodig zijn om de dosis te verhogen voor patiënten die een stabiele dosis ganaxolon nemen, alsook voor patiënten die beginnen met het gelijktijdig gebruik van enzyminducerende anti-epileptische geneesmiddelen of sint-janskruid, dan wel overschakelen op een hogere dosis daarvan; de maximale dagelijkse dosis mag echter niet worden overschreden (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ganaxolon en itraconazol, een sterke CYP3A4-remmer, verhoogde de AUC van ganaxolon bij gezonde proefpersonen met 17 % (de C_{max} bleef gelijk). De veranderingen in de blootstelling aan ganaxolon bij gelijktijdige toediening met sterke, matige of zwakke CYP3A4-remmers zijn naar verwachting niet klinisch significant.

UGT-remmers

Ganaxolon is een substraat voor UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B15. Er zijn geen formele onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met ganaxolon in combinatie met UGT-remmers zoals valproaat. Het kan nodig zijn om de dosis van ganaxolon en/of de UGT-remmer te verlagen wanneer deze middelen samen worden toegediend.

Orale anticonceptiemiddelen

De mogelijke interactie van ganaxolon met orale anticonceptiemiddelen is niet onderzocht.

Interactie met ethanol

Gelijktijdig gebruik met CZS-onderdrukkende middelen (waaronder alcohol) kan het risico op sedatie en slaperigheid verhogen (zie rubriek 4.4). Patiënten moet een verbod worden opgelegd op het drinken van alcohol tijdens de behandeling.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ganaxolon bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

ZTALMY wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Ganaxolon en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de moedermelk. Op basis van een gemiddelde melkinname is de berekende maximale relatieve dosis ganaxolon voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen ongeveer 1 % van de maternale dosis. Niet bekend is welk effect ganaxolon op pasgeborenen/zuigelingen heeft. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met ZTALMY moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gevolgen van ganaxolon voor de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ZTALMY heeft een matige tot grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het kan leiden tot slaperigheid, sedatie en sedatiegerelateerde bijwerkingen – zoals vermoeidheid en ataxie – evenals andere CZS-gerelateerde bijwerkingen, zoals duizeligheid (zie rubriek 4.4). Patiënten moet worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische proeven bij patiënten met CDD werden gemeld, zijn slaperigheid (29,4 %) en pyrexie (23,5 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden per systeem/orgaanklasse en frequentie de bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld in klinische proeven met ganaxolon bij CDD-patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 411,5 dagen (N = 102).

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Sedatie Hypersomnie Lethargie Speekselvloed
Maagdarmsstelselaandoeningen		Speekselhypersecretie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Slaperigheid en sedatie

ZTALMY kan slaperigheid en sedatie veroorzaken. In een placebogecontroleerd onderzoek naar CDD was de incidentie van slaperigheid en sedatie respectievelijk 31,4 % en 3,9 % bij patiënten die met ZTALMY werden behandeld, ten opzichte van respectievelijk 15,7 % en 3,9 % bij patiënten die met placebo werden behandeld. Deze bijwerkingen treden in een vroeg stadium van de behandeling op en hangen samen met de dosis; de symptomen nemen mogelijk af naarmate de behandeling wordt voortgezet.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring uit klinische proeven met betrekking tot overdosering. Volgens de meldingen hangen de bijwerkingen die van invloed zijn op het centrale zenuwstelsel (bijv. slaperigheid, sedatie) af van de dosis.

In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd en moet een passende symptomatische behandeling worden geboden, waarbij onder meer de vitale functies worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX27.

Werkingsmechanisme

Ganaxolon is een methylanaloog van de endogene neurosteroïde allopregnanolon. Ganaxolon is een neuroactieve steroïde die op positieve en allosterische wijze gamma-aminoboterzuur type A-receptoren (GABA_A-receptoren) in het CZS moduleert door interactie met een herkenningsplaats die verschilt van andere allosterische GABA_A-receptormodulators.

Het precieze mechanisme van de therapeutische werking van ganaxolon voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met CDD is onbekend, maar aangenomen wordt dat de anticonvulsieve effecten van het middel voortvloeien uit de voornoemde modulatie van de GABA_A-receptorfunctie, die zorgt voor een constante of tonische modulatie van de GABA-gemedieerde neurotransmissie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid voor de behandeling van epileptische aanvallen in verband met CDD bij patiënten van 2 jaar en ouder werd vastgesteld in één dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder patiënten van 2 tot 19 jaar (onderzoek 1042-CDD-3001).

Bij de in onderzoek 1042-CDD-3001 opgenomen patiënten was er sprake van een moleculaire bevestiging van een pathogene dan wel waarschijnlijk pathogene CDKL5-variant, konden de aanvallen niet voldoende onder controle worden gehouden met ten minste twee eerdere gelijktijdig toegediende AEG's, en waren in elke periode van één maand gedurende de twee maanden voorafgaand aan de screening ten minste 16 aanvallen van een primair aanvalstype per 28 dagen opgetreden.

In totaal namen 101 patiënten deel aan het onderzoek (51 voor placebo en 50 voor het onderzoeksgeneesmiddel). De patiënten waren voornamelijk meisjes (79,2 %; in overeenstemming met de demografische gegevens voor CDD) tussen 2 en 19 jaar oud (gemiddelde [standaarddeviatie (SD)]: 7,26 [4,55]), waarbij de grootste groep bestond uit pediatrische patiënten (kinderen van 2 tot 11 jaar [82,2 %] en adolescenten [16,8 %]). Er werden gelijktijdig AEG's toegediend aan 96 % van de patiënten. Het gemiddelde (SD) aantal gelijktijdig door de deelnemers gebruikte AEG's was 2,2 (1,14) in de placebogroep en 2,6 (1,40) in de ganaxolongroep. De meest voorkomende (≥ 10 patiënten) gelijktijdig gebruikte AEG's waren valproaat, levetiracetam, clobazam en vigabatrine.

Het primaire werkzaamheidseindpunt bestond in de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de frequentie van ernstige motorische aanvallen per 28 dagen tijdens de dubbelblinde behandelingsfase van 17 weken. Ernstige motorische aanvallen zijn onder meer bilaterale tonische, bilaterale clonische, atonische, gegeneraliseerde tonisch-clonische en focale tot bilaterale tonisch-clonische aanvallen. Bij baseline bedroeg het gemiddelde (SD) aantal ernstige motorische aanvallen per 28 dagen 104,8 (173,53) voor placebo en 117,2 (138,62) voor ganaxolon.

Aan het einde van de onderhoudsfase van 13 weken werd een statistisch betekenisvol verschil waargenomen in de mediane procentuele verandering ten opzichte van baseline in de frequentie van ernstige motorische aanvallen bij patiënten die met ganaxolon werden behandeld ten opzichte van patiënten die placebo kregen toegediend (zie tabel 1).

Tabel 1 **Onderzoek 1042-CDD-3001 – Verandering in frequentie van ernstige motorische aanvallen per 28 dagen in de onderhoudsfase van 13 weken**

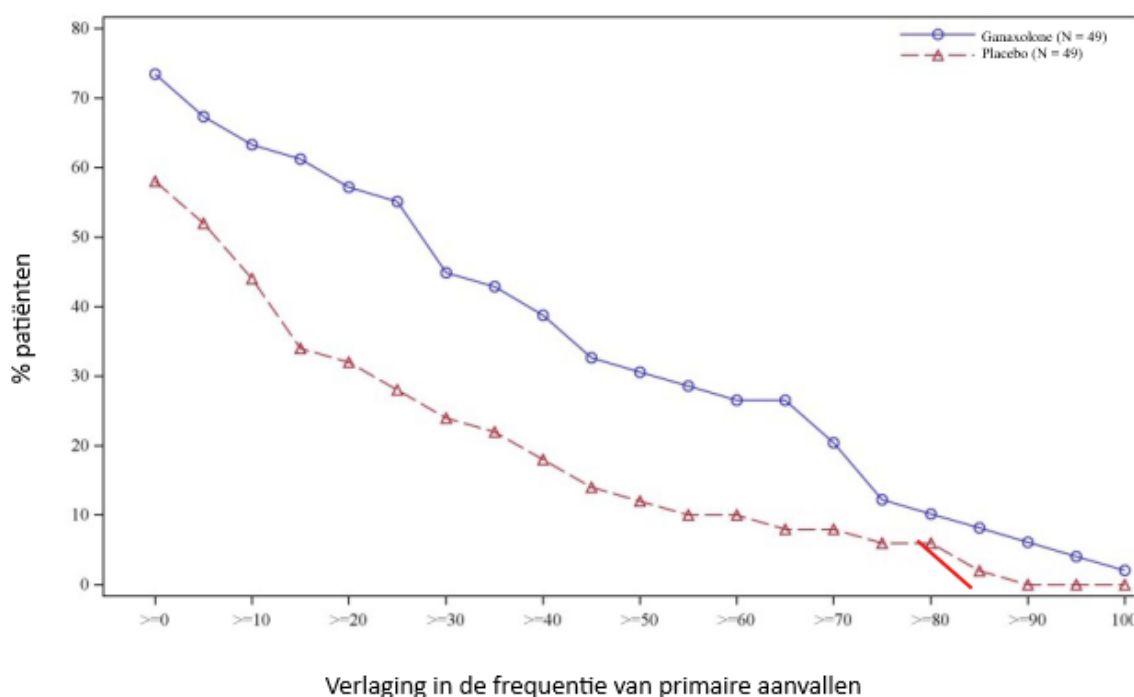
	Placebo	Ganaxolon
Frequentie aanvallen per 28 dagen voor primaire aanvalstypes, N	51	49
Onderhoud gedurende 13 weken, mediane procentuele verandering (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
p-waarde uit Wilcoxon-toets		0,0097
Responspercentage, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Vershil (95 %-BI)		18,6 (2,0, 34,9)
p-waarde ^a		0,0283

BI = 95 %-betrouwbaarheidsinterval.

^a De respons wordt gedefinieerd als een afname van ten minste 50 % ten opzichte van baseline in de frequentie van primaire aanvallen per 28 dagen. De p-waarde is gebaseerd op de exacte toets van Fisher.

Uit de cumulatieve responscurve blijkt dat ganaxolon bij alle responspercentages een grotere afname in de aanvalsfrequentie opleverde dan placebo (zie figuur 1).

Figuur 1 **Onderzoek 1042-CDD-3001 Cumulatieve responscurves voor de frequentie van primaire aanvallen per 28 dagen – onderhoudsfase van 13 weken, ITT-populatie**



Open-labelgegevens

CDD-patiënten die hadden deelgenomen aan de dubbelblinde fase van onderzoek 1042-CDD-3001, konden het onderzoek vervolgens voortzetten en deelnemen aan een uitbreidingsfase met open-labelopzet. Het primaire doel van de uitbreidingsfase met open-labelopzet betrof de veiligheid en de verdraagbaarheid van ganaxolon op lange termijn. Om over te gaan op de uitbreidingsfase met open-labelopzet ondergingen patiënten een geblindeerde kruistitratie tot een maximale dagelijkse dosis van 63 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht van < 28 kg of 1 800 mg/dag bij patiënten met een gewicht van 28 kg of meer. Er zijn gegevens overgelegd voor 88 patiënten die deelnamen aan de uitbreidingsfase met open-labelopzet; zij kregen gedurende maximaal 3,5 jaar ganaxolon toegediend. In totaal zette 47,7 % van de patiënten hun deelname aan het onderzoek tijdens de uitbreidingsfase met open-labelopzet stop, voornamelijk vanwege terugtrekking door de deelnemer/ouder (17,0 %), gebrek aan werkzaamheid (15,9 %) en bijwerkingen (11,4 %).

Volwassen patiënten

De CDD-populatie in onderzoek 1042-CDD-3001 bestond voornamelijk uit pediatrische patiënten. Twee patiënten waren 19 jaar oud op het moment van inschrijving voor het onderzoek (van wie er één gerandomiseerd in de placebogroep werd ingedeeld en één in de ganaxolongroep). Zeven patiënten werden 18 jaar oud tijdens de uitbreidingsfase met open-labelopzet van het onderzoek. Voor deze patiënten (n = 9) was de mediane procentuele verandering in de frequentie van ernstige motorische aanvallen van baseline tot de laatste drie maanden in de open-labelfase -32,1 % (spreiding: -86,2 % tot 72,7 %).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ZTALMY in een of meerdere subgroepen van de

pediatrische patiënten met een CDKL5-deficiëntiestoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Ganaxolon wordt snel geabsorbeerd, met een tijd tot maximale waargenomen plasmaconcentratie (T_{max}) bij *steady state* (C_{ss}) van 2,0 tot 3,0 uur. C_{ss} wordt binnen 2 tot 3 dagen bereikt. Ganaxolon wordt bij de eerste leverpassage gemetaboliseerd, en de absolute biologische beschikbaarheid van de ganaxolonsuspensie is ongeveer 13 %.

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot en met 5 jaar (met een mediaan lichaamsgewicht van 14,8 kg), van 6 tot en met 11 jaar (met een mediaan lichaamsgewicht van 22,6 kg) en van 12 tot en met 17 jaar (met een mediaan lichaamsgewicht van 36,1 kg) vertoonden respectievelijk een C_{max} van 247, 269 en 293 ng/ml en een AUC_{0-24} van 3 903, 3 998 en 4 106 ng*u/ml wanneer zij een dosis van 21 mg/kg toegediend kregen met een maximum van 600 mg driemaal daags. De C_{max} en de AUC_{0-24} bij volwassen patiënten waren respectievelijk 292 ng/ml en 4 100 ng*u/ml.

Toediening van ganaxolon tijdens consumptie van een vetrijke maaltijd verhoogde de C_{max} met factor 2 en de AUC met factor 3 in vergelijking met de concentraties bij nuchtere toestand. Het effect van verschillende soorten voedsel is niet bekend.

Distributie

Ganaxolon wordt in hoge mate verspreid over het lichaam en het distributievolume ervan is ongeveer 580 l. Ganaxolon is voor ongeveer 99 % eiwitgebonden in serum.

Biotransformatie

Ganaxolon wordt bij mensen in hoge mate gemetaboliseerd en er zijn meer dan 50 metabolieten van fase 1 en fase 2 gedetecteerd. Het ganaxolonmetabolietpatroon bij *steady state* is nog niet gekarakteriseerd. Het metabolietpatroon bij *steady state* kan verschillen van het patroon bij enkelvoudige dosis, gezien de lange $t_{1/2}$ van ganaxolon. Ganaxolon wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 en UGTB15.

De belangrijkste metaboliet (M2) werd geïdentificeerd en daarvan werd geen activiteit aangetoond op de GABA_A-receptor.

Eliminatie

De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor ganaxolon bij *steady state* was 7,8 tot 10,1 uur. Na de toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg [¹⁴C]-ganaxolon aan gezonde mannelijke proefpersonen werd 55 % van de totale radioactiviteit teruggevonden in feces (2 % als onveranderde ganaxolon) en werd 18 % van de totale radioactiviteitsdosis teruggevonden in de urine. De $t_{1/2}$ van metabolieten van ganaxolon kan langer zijn dan die van ganaxolon (tot 230 uur).

Ganaxolon wordt uitgescheiden in de moedermelk; de concentraties waren ongeveer viermaal hoger dan in plasma (zie rubriek 4.6).

Dosisproportionaliteit en accumulatie

De farmacokinetiek van ganaxolon is over het algemeen lineair tussen 200 mg en 600 mg (of het pediatrische equivalent daarvan). Bij een dosering van driemaal daags bedragen de C_{max} - en AUC_{tau} -accumulatieverhoudingen respectievelijk factor 1,5 en factor 1,7.

Bijzondere populaties

Effect van leeftijd, geslacht, ras

Uit farmacokinetische populatieanalyses bleek dat leeftijd, geslacht of ras geen klinisch relevante gevolgen hadden voor de blootstelling aan ganaxolon. De CL- en V-waarden en de maximale geabsorbeerde dosis verhouden zich allemaal allometrisch tot het gewicht. Er werden geen klinisch relevante effecten waargenomen bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 28 kg, als gevolg van dosering op basis van gewicht. Populatiefarmacokinetische simulaties wijzen erop dat de blootstelling aan ganaxolon bij volwassenen omgekeerd evenredig is aan het lichaamsgewicht. De klinische relevantie is momenteel niet bekend, aangezien de werkzaamheid en de veiligheid alleen zijn aangetoond voor pediatrische CDD-patiënten met een laag lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

De waargenomen farmacokinetische blootstellingen bij patiënten in onderzoek 1042-CDD-3001 waren vergelijkbaar tussen de leeftijdsgroepen van 2 tot en met 5 jaar (gemiddeld gewicht: 14,8 kg, n = 45), 6 tot en met 11 jaar (gemiddeld gewicht: 22,6 kg, n = 28), 12 tot en met 17 jaar (gemiddeld gewicht: 36,1 kg, n = 16), en 18 jaar en ouder (gemiddeld gewicht: 35,1 kg, n = 2). Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van ganaxolon vertoonde geen betekenisvolle wijzigingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 300 mg aan proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (creatineklaring tussen 15 en 30 ml/min) daalde de AUC_{0-inf} van ganaxolon met 8 % en de C_{max} met 11 % ten opzichte van de waarden bij proefpersonen met een normale nierfunctie (creatinineklaring van ≥ 90 ml/min, zoals geschat volgens Cockcroft-Gault). Patiënten in het eindstadium van nierfalen werden niet onderzocht.

Leverinsufficiëntie

De invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van ganaxolon werd onderzocht na inname van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg. Na toediening werden geen klinisch significante effecten op de blootstellingswaarden van ganaxolon waargenomen bij patiënten met lichte (Child-Pugh A) en matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) steeg de AUC_{0-inf} met ongeveer een factor 5,8 in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Onderzoeken naar geneesmiddelinteracties

In-vitro beoordeling van geneesmiddelinteracties

In-vitro-onderzoeken met ganaxolon toonden aan dat geen andere farmacokinetische interacties te verwachten zijn. Ganaxolon is geen remmer of inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4. In vitro had ganaxolon geen remmende werking voor UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7. Ganaxolon heeft geen remmende werking voor BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 of BSEP. Ganaxolon is geen substraat voor BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 of OATP1B3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

De primaire effecten bij dieren bestonden in klinische waarnemingen op het vlak van het centrale zenuwstelsel (bijv. sedatie), die dosisbeperkend waren en werden toegeschreven aan overdreven farmacologie.

In het toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering gedurende 12 maanden bij honden werd een dosisafhankelijke toename van de hartslag waargenomen bij ≥ 3 mg/kg/dag (vergelijkbaar met klinische blootstellingsniveaus) en kwam sinustachycardie voor bij hogere doses. Er traden geen veranderingen op in QTc-intervallen, bloeddrukparameters of histopathologische correlaties.

Carcinogeniciteit/genotoxiciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met ganaxolon. Ganaxolon wordt niet als genotoxisch beschouwd.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

De onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit hebben een beperkte waarde aangezien de blootstellingsniveaus ver onder de klinisch relevante niveaus lagen.

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege ontwikkeling van het embryo bij ratten traden veranderingen in de cycliciteit van de oestrus op.

In het gecombineerde onderzoek naar embryofetale ontwikkeling en pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd de draagtijd iets langer en traden lichte vertragingen op in de groei van de nakomelingen en de daarmee samenhangende ontwikkelingsmijlpalen.

Onderzoeken bij zogende ratten wijzen erop dat ganaxolon en de metabolieten ervan in de melk worden uitgescheiden, waarbij de concentraties in melk over het algemeen hoger liggen dan in plasma.

Het is niet bekend of ganaxolon doordringt in de placenta.

Juveniele toxiciteit

Histologische veranderingen bij jonge ratten waren op basis van de AUC-blootstelling vergelijkbaar met die bij volwassen ratten. Sedatie trad bij volwassen bij lagere blootstellingen op dan bij jonge dieren. Bij jonge mannetjes en vrouwtjes traden een verminderde toename van het lichaamsgewicht en een vertraging van de geslachtsrijpheid op, zonder effecten op de cycliciteit van de oestrus of enige vruchtbaarheid- of reproductieparameters. De blootstellingsniveaus bij jonge dieren waren vergelijkbaar met of lager dan de klinische blootstellingsniveaus.

De toediening van ganaxolon veroorzaakte een dosisafhankelijke toename van de neurodegeneratie in meerdere hersengebieden, in overeenstemming met de bevindingen voor andere GABA-modulators. In het 13 weken durende juveniele onderzoek werden geen functionele neurogedragsgevolgen van dit effect waargenomen. De blootstellingsniveaus bij jonge dieren waren vergelijkbaar met of lager dan de klinische blootstellingsniveaus.

Misbruik

Ganaxolon deelt een interne/subjectieve interoceptieve *cue* met benzodiazepinen en doseringsafhankelijk ondersteunde zelftoediening in een knaagdiermodel op basis van beloning, wat erop wijst dat ganaxolon versterkende kenmerken heeft die vergelijkbaar zijn met die van benzodiazepinen.

Verslaving

Dieronderzoek wijst erop dat de abrupte stopzetting van het gebruik van ganaxolon ontweningsverschijnselen kan veroorzaken.

Onderzoek met metabolieten

Op basis van in-vitrogegevens kan een mogelijk hormonaal effect van metaboliet M2 bij klinische blootstellingen niet worden uitgesloten. In een vier weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met directe toediening van M2 werden acinaire atrofie en verminderde secretie in de prostaatklie en de zaadblaasjes waargenomen bij mannetjesratten, wat correleerde met een verlaagd prostaatgewicht. Dit gebeurde bij concentraties die iets hoger lagen dan de klinische blootstellingsniveaus. De klinische relevantie blijft onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose (E464)
Polyvinylalcohol (E1203)
Natriumlaurylsulfaat (E487)
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Natriumbenzoaat (E211)
Citroenzuur, watervrij (E330)
Natriumcitraatdihydraat (E311)
Kunstmatige kersensmaak (met propyleenglycol [E1520] en benzylalcohol [E1519])
Sucralose (E955)
Simethicon-emulsie (simethicon, polysorbaat 65, methylcellulose, polyethyleen, glycolmonostearaat, glycerolmonostearaat, xanthaangom, benzoëzuur [E210], sorbinezuur en gezuiverd water)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Binnen dertig dagen na de eerste opening van de fles gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen (PP), aan de binnenkant bekleed met inductiefolie, verpakt in een doos met gekalibreerde herbruikbare orale doseerspuiten (HDPE-zuiger en polypropyleencilinder) en (een) flesadapter(s) (van polyethyleen met lage dichtheid).

Elke doos bevat:

- één fles van 110 ml met twee doseerspuiten voor orale toediening van 3 ml, twee doseerspuiten voor orale toediening van 12 ml en één flesadapter, of

- vijf flessen van 110 ml met vijf doseerspuiten voor orale toediening van 12 ml en vijf flesadapters. Elke spuit van 12 ml is gemarkeerd met een schaalverdeling in stappen van 0,25 ml en elke spuit van 3 ml is gemarkeerd met een schaalverdeling in stappen van 0,1 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal (inclusief gebruikte/ongebruikte flesadapters en herbruikbare orale doseerspuiten) dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZTALMY 50 mg/ml orale suspensie
ganaxolon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 50 mg ganaxolon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), natriumbenzoaat (E211), kunstmatige kersensmaak (met benzylalcohol [E1519]), simethicon-emulsie (met benzoëzuur [E210]). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orale suspensie

Verpakking met één fles:

1 x fles van 110 ml

2 x herbruikbare doseerspuiten voor orale toediening van 12 ml

2 x herbruikbare doseerspuiten voor orale toediening van 3 ml

1 flesadapter

Verpakking met vijf flessen:

5 x flessen van 110 ml

5 x herbruikbare doseerspuiten voor orale toediening van 12 ml

5 flesadapters

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Goed schudden voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Voer ongebruikt geneesmiddel dertig dagen na de eerste opening af.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

ZTALMY

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZTALMY 50 mg/ml orale suspensie
ganaxolon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 50 mg ganaxolon.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: E218, E216, E211, E1519, E210. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Orale suspensie
110 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter. Oraal gebruik
Goed schudden voor gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Dertig dagen na de eerste opening afvoeren.
Afvoeren op: ___/___/___

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ZTALMY 50 mg/ml orale suspensie ganaxolon

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of de patiënt eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat innemen, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of uw kind.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ZTALMY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ZTALMY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ZTALMY bevat de werkzame stof ganaxolon, een neuroactieve steroïde die werkt door zich aan specifieke receptoren te hechten en die epileptische aanvallen in de hersenen voorkomt.

ZTALMY wordt gebruikt voor de behandeling van een aandoening met de naam CDKL5-deficiëntiestoornis (waarbij CDKL5 staat voor cycline-afhankelijke kinase-achtige 5) bij patiënten van 2 tot 17 jaar oud. CDKL5-deficiëntiestoornis is een zeldzame epileptische aanvalstoornis. Als ZTALMY helpt uw epileptische aanvallen of die van uw kind onder controle te houden, kan het ook worden gebruikt wanneer u of uw kind 18 wordt.

ZTALMY wordt gebruikt in combinatie met andere anti-epileptische geneesmiddelen.

Dit geneesmiddel zal ervoor zorgen dat u of u kind minder dagelijkse epileptische aanvallen krijgt.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen?

U bent, of uw kind is, allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- **u of uw kind zich slaperig voelt**
ZTALMY kan sufheid of slaperigheid veroorzaken, of het gevoel geven overdreven kalm en ontspannen te zijn (d.w.z. alsof u gesedeerd bent). Neem contact op met uw arts of apotheker

voordat u dit middel inneemt als u zich zorgen maakt over deze effecten of als u middelen gebruikt die de werking van het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere geneesmiddelen voor de behandeling van epileptische aanvallen, opioïden, antidepressiva of alcohol, aangezien deze de slaperigheid en sedatieve gevolgen (een verminderd bewustzijn) van ZTALMY kunnen versterken.

- **u of uw kind gedachten heeft gehad over zelfverwonding of zelfdoding**
Als u ongewone veranderingen in uw stemming of gedrag opmerkt, of als u gedachten heeft over zelfverwonding of zelfdoding, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**
Als u een kind met een CDKL5-deficiëntiestoornis verzorgt, let dan op ongewone veranderingen in zijn of haar stemming of gedrag, of op eventuele opmerkingen die erop zouden kunnen wijzen dat zij zichzelf letsel willen toebrengen of nadenken over zelfdoding. **Als u een of meer van deze tekenen opmerkt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **u of uw kind een voorgeschiedenis heeft van alcohol- of drugsverslaving**
ZTALMY kan worden misbruikt of voor het verkeerde doel worden gebruikt. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u een medische voorgeschiedenis heeft van alcohol- of drugsmisbruik.
- **u of uw kind ernstige leverproblemen heeft**
Uw arts zal u tijdens de behandeling nauwlettend controleren en kan uw dosis ZTALMY verlagen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden toegediend aan kinderen die jonger zijn dan 2 jaar, omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van dit middel bij kinderen in die leeftijdsgroep.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast ZTALMY nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gebruik van ZTALMY in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen kan bijwerkingen veroorzaken, en kan invloed hebben op de werking van die andere geneesmiddelen of op de werking van ZTALMY zelf. Dit heet wisselwerking. Begin of stop niet met het gebruik van andere geneesmiddelen zonder eerst met uw arts of apotheker te overleggen.

Vertel het uw arts als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, aangezien uw dosis ZTALMY dan mogelijk moet worden aangepast:

- geneesmiddelen die valproaat bevatten en die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie – in dit geval moet uw dosis ZTALMY mogelijk worden verlaagd;
- geneesmiddelen die de werking van ZTALMY kunnen verminderen – in dit geval moet uw dosis ZTALMY mogelijk worden verhoogd – namelijk:
 - andere anti-epileptica of anticonvulsiva zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon,
 - antibiotica, zoals rifampicine,
 - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenpreparaat dat wordt gebruikt ter behandeling van lichte depressie.

De wisselwerking tussen dit geneesmiddel en voorbehoedsmiddelen die via de mond worden ingenomen, is niet onderzocht. Neem contact op met uw arts als u voorbehoedsmiddelen gebruikt die u via de mond inneemt.

Waarop moet u letten met alcohol?

U mag geen alcohol drinken, omdat dit de slaperigheid en de sedatieve gevolgen (een verminderd bewustzijn) van ZTALMY kan versterken.

Zwangerschap

Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van dit middel door vrouwen die zwanger zijn of die zwanger kunnen worden en geen voorbehoedsmiddelen gebruiken, wordt afgeraden.

Borstvoeding

Gebruik dit middel niet wanneer u borstvoeding geeft, tenzij uw arts besluit dat de voordelen van het gebruik van ZTALMY groter zijn dan de mogelijke risico's.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ZTALMY kan u suf/slaperig maken. Als u hier last van heeft, mag u niet autorijden of fietsen en mag u geen machines bedienen totdat u zich weer alerter voelt.

ZTALMY bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

ZTALMY bevat natriumbenzoaat en benzoëzuur

Dit geneesmiddel bevat per ml 0,92 mg natriumbenzoaat en 0,00068 mg benzoëzuur. Natriumbenzoaat en benzoëzuur kunnen geelzucht (gele verkleuring van de huid en de ogen) bij pasgeboren baby's (tot 4 weken oud) verergeren.

ZTALMY bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat per ml 0,00023 mg benzylalcohol. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol wordt in verband gebracht met een risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (het zogenoemde 'gaspingsyndroom') bij jonge kinderen. Dit middel mag niet aan pasgeboren baby's (tot 4 weken oud) worden gegeven, tenzij een arts dat heeft aanbevolen. Het middel mag niet langer dan een week worden toegediend aan jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij een arts of apotheker dat heeft geadviseerd. Er bestaat namelijk een verhoogd risico door ophoping bij jonge kinderen. Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent, borstvoeding geeft of een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in het lichaam en bijwerkingen veroorzaken (dit wordt 'metabole acidose' genoemd).

ZTALMY bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat

Dit geneesmiddel bevat per ml 1,02 mg methylparahydroxybenzoaat en 0,2 mg propylparahydroxybenzoaat, stoffen die allergische reacties kunnen veroorzaken (mogelijk vertraagd).

3. Hoe neemt u dit middel in?

ZTALMY wordt toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van epilepsie. Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit middel is een orale suspensie (een vloeistof die moet worden doorgeslikt). Uw arts of apotheker zal u vertellen hoeveel van de orale suspensie (in ml) dagelijks moet worden ingenomen en hoeveel keer per dag u dit moet doen.

Uw arts berekent de dosis op basis van uw lichaamsgewicht. U kunt beginnen met een lage dosis die uw arts dan in de loop van de tijd geleidelijk verhoogt.

Als u lijdt aan een ernstige functiestoornis van uw lever (uw lever werkt niet goed), zal uw arts beginnen met een lagere dosis en een ander schema voor het opbouwen van de dosis volgen.

Patiënt met een gewicht van **minder dan of gelijk aan 28 kg**

Uw dosis of die van uw kind wordt in de loop van vier weken geleidelijk verhoogd tot de aanbevolen maximale dagdosis van 63 mg/kg, die om de acht uur in drie afzonderlijke doses wordt toegediend.

Patiënt met een gewicht van **meer dan 28 kg**

Uw dosis of die van uw kind wordt in de loop van vier weken geleidelijk verhoogd tot de aanbevolen maximale dagdosis van 1 800 mg, die om de acht uur in drie afzonderlijke doses wordt toegediend.

Het wordt aanbevolen om gedurende de dag drie gelijke doses in te nemen. Dit middel kan u echter slaperig maken. Uw arts kan dan besluiten dat u overdag een lagere dosis moet innemen en 's avonds een hogere dosis, om dit slaperige gevoel tijdens de dag te voorkomen.

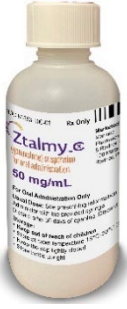
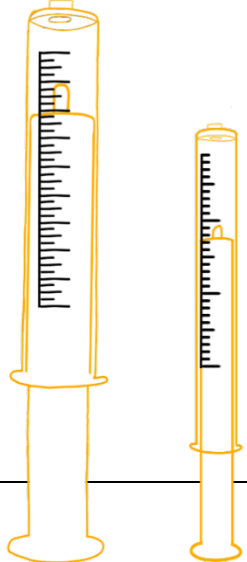
Neem contact op met uw arts als u niet zeker bent van uw dosis of als u denkt dat deze moet worden gewijzigd.


Hoe neemt u dit middel in?

- Neem het geneesmiddel in tijdens de maaltijd of kort daarna.
- Probeer het middel zo mogelijk steeds met hetzelfde soort voedsel in te nemen (bijv. voedsel met een vergelijkbaar vetgehalte), zodat het elke keer dezelfde werking heeft.
- Meng ZTALMY niet met voedsel of dranken.
- Gebruik voor een precieze dosering de herbruikbare doseerspuiten voor toediening via de mond die in elke verpakking zitten.

Instructies voor gebruik

Elke verpakking met één fles wordt geleverd met:

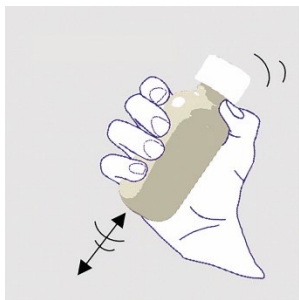
één fles met orale suspensie, afgesloten met een kindveilige dop	
twee herbruikbare doseerspuiten van 12 ml en twee van 3 ml, geschikt voor toediening via de mond	



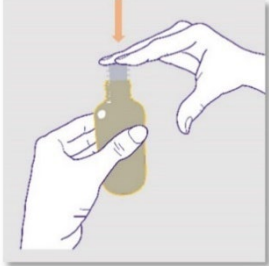
één flesadapter	

ZTALMY wordt ook geleverd in verpakkingen met vijf flessen orale suspensie, vijf herbruikbare doseerspuiten van 12 ml geschikt voor toediening via de mond en vijf flesadapters. Houd er rekening mee dat de verpakking met vijf flessen ZTALMY geen herbruikbare doseerspuit van 3 ml bevat.

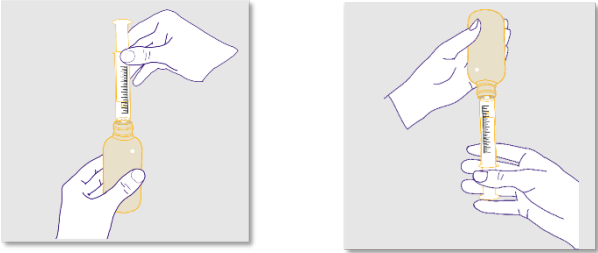
- Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om raad als u niet zeker weet hoe u de voorgeschreven dosis ZTALMY moet bereiden of innemen.
- In de verpakking met één fles krijgt u herbruikbare doseerspuiten van 12 ml en 3 ml. Als uw dosis 3 ml of minder is, gebruik dan de kleinere spuit van 3 ml om uw geneesmiddel via de mond in te nemen. Als uw dosis meer dan 3 ml is, gebruik dan de grotere spuit van 12 ml om uw geneesmiddel via de mond in te nemen.
- Gebruik altijd de juiste maat herbruikbare doseerspuit die bij ZTALMY wordt meegeleverd, om ervoor te zorgen dat u de juiste hoeveelheid ZTALMY afmeet. Gebruik geen huishoudlepel. Meng ZTALMY niet met voedsel of dranken om het middel toe te dienen.
- Elke doseerspuit van 3 ml kan gedurende 16 opeenvolgende dagen worden gebruikt. Voer de gebruikte doseerspuit na 16 dagen af en gebruik vervolgens de reservespuit die in de doos zit.
- Gebruik ZTALMY binnen 30 dagen nadat u de fles voor het eerst geopend heeft. Op het etiket van de fles is ruimte gelaten waar u de datum kunt noteren waarop de fles na opening moet worden afgevoerd, zodat u dit niet vergeet.
- Voer ongebruikt ZTALMY na 30 dagen af en open een nieuwe fles.

Volg voor de voorbereiding van de fles de volgende stappen:

<p>1. Houd de fles in uw hand en schud deze gedurende één minuut krachtig op en neer.</p> <p>Voor u elke dosis ZTALMY gaat afmeten en toedienen, moet de fles altijd één minuut lang krachtig worden geschud, waarna u de fles één minuut moet laten staan zodat schuim dat zich tijdens het schudden eventueel heeft gevormd kan bezinken. Dit helpt u de juiste hoeveelheid geneesmiddel af te meten.</p> <p>NB: Deze stap moet u voorafgaand aan het afmeten en toedienen van elke dosis van het geneesmiddel doen.</p>	
<p>2. Verwijder de kindveilige dop van de fles door de dop naar beneden te duwen en tegelijkertijd naar links te</p>	

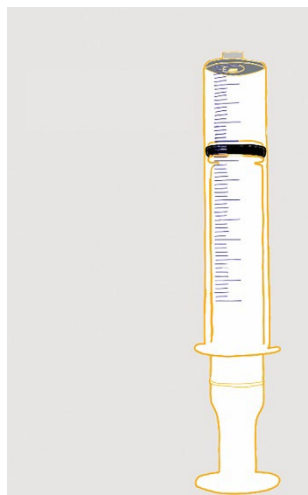
<p>draaien (tegen de wijzers van de klok in).</p>	
<p>3. Prik de verzegeling van de fles door en verwijder deze.</p> <p>NB: Deze stap geldt alleen voor het eerste gebruik van de fles.</p>	
<p>4. Houd de fles stevig vast met één hand, terwijl u met de andere hand de flesadapter stevig in de hals van de fles drukt. Zorg ervoor dat de adapter volledig is ingebracht. De adapter kan namelijk losschieten en verstikking veroorzaken als deze niet volledig wordt ingebracht.</p> <p>NB: De ingebrachte flesadapter mag na inbrenging niet worden verwijderd uit de fles.</p>	

Volg voor de bereiding van de dosis de volgende stappen:

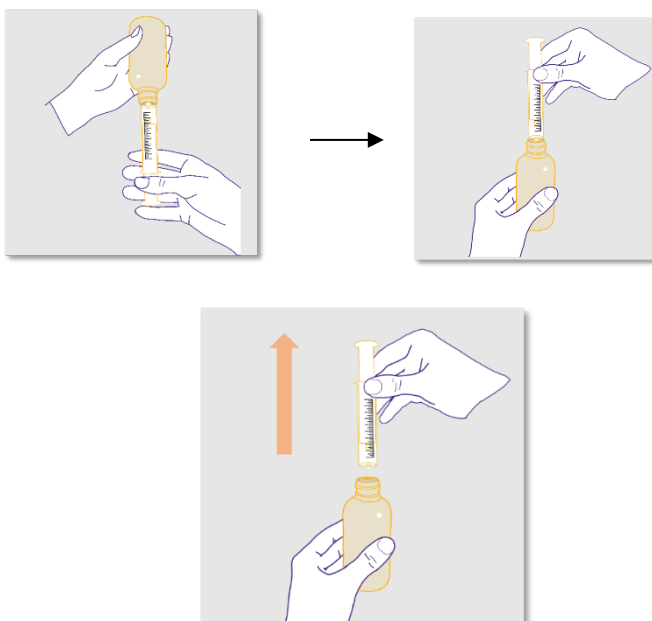
<p>5. Steek de punt van de doseerspuit met de juiste maat volledig in de flesadapter en keer de fles vervolgens ondersteboven met de doseerspuit op haar plaats.</p> <p>Het is belangrijk dat u de doseerspuit met de juiste maat gebruikt om uw dosis af te meten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als uw dosis 3 ml (150 mg) of minder is, moet u de kleinere spuit van 3 ml gebruiken; • als uw dosis meer dan 3 ml (150 mg) is, moet u de grotere spuit van 12 ml gebruiken. 	
<p>6. Trek de zuiger van de spuit langzaam terug, zodat het benodigde volume (aantal ml) oplossing in de spuit wordt gezogen. Zorg dat het uiteinde van de zuiger op dezelfde lijn is met de vereiste</p>	

volumemarkering, zoals hiernaast is weergegeven.

Als er een luchtbel in de spuit zit, duw de vloeistof dan terug in de fles terwijl u de fles ondersteboven houdt, en herhaal dan stap 6 totdat de luchtbel is verdwenen.

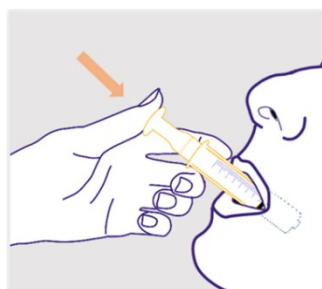


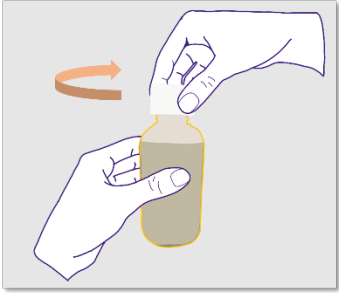
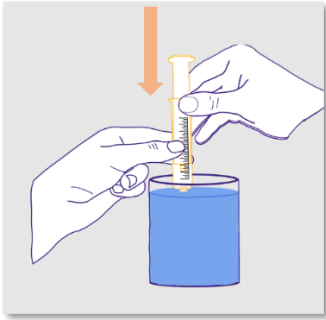
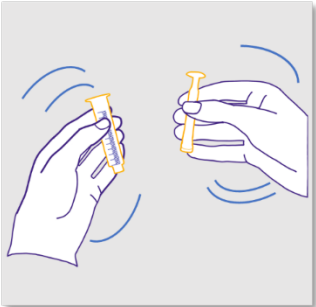
7. Keer de fles rechtop en verwijder de doseerspuit voorzichtig uit de adapter.



Volg voor het innemen of toedienen van ZTALMY de volgende stappen:

8. Plaats de punt van de doseerspuit in de wang en duw de zuiger voorzichtig naar beneden om het geneesmiddel af te geven. Duw de zuiger niet te hard in en geef het geneesmiddel niet achterin de mond of in de keel af.



<p>9. Schroef de kindveilige dop stevig terug op de fles door de dop naar rechts te draaien (met de wijzers van de klok mee). Laat de flesadapter in de hals zitten; de dop past erover.</p>	
<p>10. Spoel de doseerspuit onmiddellijk na gebruik af. Haal de zuiger uit de cilinder van de spuit en spoel beide onderdelen met kraanwater op kamertemperatuur.</p> <p>Waarschuwing: Gebruik geen bleekmiddelen of andere agressieve schoonmaakoplossingen. Doe de spuit niet in de vaatwasser.</p>	
<p>11. Schud eventueel achtergebleven water uit beide onderdelen van de spuit, en laat alles tot het volgende gebruik afzonderlijk aan de lucht drogen. Zorg ervoor dat beide onderdelen volledig droog zijn voordat u de zuiger terug in de cilinder van de spuit plaatst voor het volgende gebruik. Als beide onderdelen niet volledig droog zijn vóór de volgende dosis, gebruik dan de juiste, in de verpakking meegeleverde reservespuit.</p> <p>Als u de spuit van 12 ml gebruikt die bij elke fles wordt meegeleverd, moet u de herbruikbare doseerspuiten voor toediening via de mond niet afvoeren totdat de fles leeg is. Als u de spuit van 3 ml gebruikt, moet u deze na 16 dagen afvoeren.</p>	
<p>12. Herhaal de stappen 1-3 en 6-12 voor elke volgende dosis.</p>	

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel ZTALMY heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis, en neem het geneesmiddel mee. Als u te veel geneesmiddel gebruikt, kunt u zich suf of slaperig voelen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis in te nemen, kan de gemiste dosis tot vier uur vóór de volgende geplande dosis worden ingenomen. Wanneer de volgende dosis binnen minder dan vier uur moet worden

ingenomen, wordt aanbevolen de gemiste dosis over te slaan en de behandeling bij de volgende geplande dosis te hervatten.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Verlaag uw dosis niet zelf en stop niet met het innemen van ZTALMY zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u abrupt met deze behandeling stopt, kunnen uw aanvallen toenemen. Uw arts zal uitleggen hoe u geleidelijk kunt stoppen met het gebruik van ZTALMY.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bij gebruik van dit geneesmiddel kunt u de volgende bijwerkingen krijgen. **Neem contact op met uw arts** als u last heeft van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- suf of slaperig gevoel;
- koorts.

Vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 gebruikers):

- overdreven kalm of ontspannen gevoel;
- overmatige vermoeidheid overdag of 's nachts langer slapen dan normaal;
- gebrek aan energie;
- speekselvloed;
- hogere speekselproductie dan normaal.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket op de fles na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Voer ongebruikt geneesmiddel dertig dagen na de eerste opening op de juiste manier af.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ganaxolon. Elke ml orale suspensie (vloeistof die via de mond moet worden ingenomen) bevat 50 mg ganaxolon.
- De andere bestanddelen zijn: polyvinylalcohol (E464), polyvinylalcohol (E1203), natriumlaurylsulfaat (E487), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), natriumbenzoaat (E211), watervrij citroenzuur (E330), natriumcitraatdihydraat (E311), kunstmatig kersenaroma (met propyleenglycol [E1520] en benzylalcohol [E1519]), sucralose (E955), simethicon-emulsie (simethicon, polysorbaat 65, methylcellulose, polyethyleen, glycolmonostearaat, glycerolmonostearaat, xanthaangom, benzoëzuur [E210], sorbinezuur en gezuiverd water), gezuiverd water (zie ook rubriek 2, 'ZTALMY bevat natrium', 'ZTALMY bevat natriumbenzoaat', 'ZTALMY bevat benzoëzuur', 'ZTALMY bevat benzylalcohol' en 'ZTALMY bevat methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat'.

Hoe ziet ZTALMY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ZTALMY is een witte tot gebroken witte suspensie voor oraal gebruik (vloeistof die via de mond moet worden ingenomen). Het middel wordt geleverd in een plastic fles met een kindveilige dop van plastic. Elke fles bevat 110 ml orale suspensie.

ZTALMY wordt geleverd in verpakkingen van:

- één fles met orale suspensie, twee doseerspuiten voor toediening via de mond van 12 ml en twee doseerspuiten voor toediening via de mond van 3 ml, en één flesadapter, of
- vijf flessen met orale suspensie, vijf doseerspuiten van 12 ml voor toediening via de mond en vijf flesadapters.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Danmark

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

Nederland

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

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü
Tel: +372 6 644 550

Česká republika

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

Deutschland**Österreich**

Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 6890

Ελλάδα

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

France

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Κύπρος

Lifpharma (ZAM) Ltd.
Τηλ: +357 22056300

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: +47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: +351 21 154 68 20

Hrvatska

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

Malta

Salomone Pharma
Tel: +356 21220174

Slovenská republika

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

България

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

España

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

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Italia

Orion Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 67876111

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 8 333 177

Slovenija

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

United Kingdom (Northern Ireland):

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.