

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZTALMY 50 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oral suspensjon inneholder 50 mg ganaksolon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml oral suspensjon inneholder:

- 0,00068 mg benzosyre
- 0,00023 mg benzylalkohol
- 1,02 mg metylparahydroksybenzoat
- 0,2 mg propylparahydroksybenzoat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit til off-white suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

ZTALMY er indisert for tilleggsbehandling av epileptiske anfall assosiert med syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2 til 17 år. Behandling med ZTALMY kan fortsette hos pasienter som er 18 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av leger med erfaring i behandling av epilepsi.

Dosering

Barn og ungdom

ZTALMY bør titreres gradvis for å oppnå individuell klinisk respons og tolerabilitet. Enhver pasient som ikke tolererer doseringstrinnene vist i tabellene nedenfor, kan holdes på den lavere dosen i flere dager før de går videre til neste dose. Hvis neste dose fortsatt ikke tolereres, kan pasienter gå tilbake til forrige lavere dose.

ZTALMY skal administreres 3 ganger om dagen. Det anbefales at total daglig dose administreres som tre like doser i løpet av dagen. Hvis dette ikke tolereres av en pasient, kan dosen for hvert doseintervall justeres for å håndtere symptomer (f.eks. somnolens), forutsatt at den totale daglige dosen administreres.

Pasienter som veier ≤ 28 kg:

Den anbefalte maksimale daglige dosen er 63 mg/kg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). En minimumsdose på 33 mg/kg/dag er vanligvis nødvendig.

Den anbefalte titreringsplanen for pasienter som veier 28 kg eller mindre er vist nedenfor:

Uke	Dose (gis 3 ganger om dagen)	ml/kg per enkeltdose	Total daglig dose
Uke 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Uke 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Uke 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Uke 4 - pågående	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Pasienter som veier > 28 kg:

Den anbefalte daglige dosen er 1800 mg/dag gitt i tre separate doser (hver 8. time). Det er vanligvis nødvendig med en minimumsdose på 900 mg/dag.

Den anbefalte titreringsplanen for pasienter som veier mer enn 28 kg er vist nedenfor:

Uke	Dose (gis 3 ganger om dagen)	ml per enkeltdose	Total daglig dose
Uke 1	150 mg	3	450 mg
Uke 2	300 mg	6	900 mg
Uke 3	450 mg	9	1350 mg
Uke 4 - pågående	600 mg	12	1800 mg

Voksne

Effekten og sikkerheten ved behandlingsstart med ZTALMY hos pasienter over 17 år er ennå ikke fastslått. Hos ungdom som har opplevd en klar behandlingsfordel, kan behandlingen fortsette inn i voksen alder. Behandlingsstart hos voksne anbefales imidlertid ikke, da effekt og sikkerhet ennå ikke er fastslått i denne populasjonen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Seponering

Hvis ZTALMY må seponeres, bør dosen reduseres gradvis. For pasienter som veier 28 kg eller mindre, bør reduksjonen i total daglig dose være 15 mg/kg hver fjerde dag. For pasienter som veier mer enn 28 kg, bør reduksjonen i total daglig dose være 450 mg hver fjerde dag. ZTALMY kan stoppes umiddelbart og uten nedtitrering i nødtilfeller, men en nedtitrering anbefales for å minimere risikoen for økt anfallsfrekvens og status epilepticus.

Glemt dose

Glemte doser kan tas opptil fire timer før neste planlagte dose. Når neste dose skal tas innen mindre enn fire timer, anbefales det å hoppe over dosen og fortsette med neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen informasjon om bruk av ZTALMY hos pasienter med CDD som er 65 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

ZTALMY kan gis til pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon uten dosejustering. Det finnes ingen erfaring med pasienter med nyresykdom i sluttstadiet. Det er ikke kjent om ZTALMY kan dialyseres (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) bør den initiale måldosen være en tredjedel av den anbefalte måldosen. Dosetitreringen bør utføres som beskrevet i tabellen(e) nedenfor.

Dosen til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som veier 28 kg eller mindre er vist nedenfor:

Uke	Dose (gis 3 ganger om dagen)	ml/kg per enkeltdose	Total daglig dose
Uke 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Uke 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Uke 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Uke 4 – pågående	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Dosen til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon som veier mer enn 28 kg er vist nedenfor:

Uke	Dose (gis 3 ganger om dagen)	ml per enkeltdose	Total daglig dose
Uke 1	50 mg	1	150 mg
Uke 2	100 mg	2	300 mg
Uke 3	150 mg	3	450 mg
Uke 4 – pågående	200 mg	4	600 mg

Høyere eller lavere doser kan vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon basert på individuell klinisk respons og tolerabilitet.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av ZTALMY hos spedbarn under 6-måneders alder. Sikkerhet og effekt av ZTALMY hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til oral bruk. Det finnes ingen tilgjengelige data om gjennomførbarheten av administrering gjennom en enteral ernæringssonde.

ZTALMY må tas sammen med eller kort tid etter måltider, og hver dose bør administreres sammen med lignende typer mat, hvis mulig (se avsnitt 5.2). Må ikke blandes med mat eller drikke før administrering.

For å oppnå en nøyaktig doseadministrasjon, skal ZTALMY kun administreres med de gjenbrukbare orale doseringssprøytene som følger med i hver pakke.

Hver 12 ml gjenbrukbare orale sprøyte er gradert i 0,25 ml trinn (hver 0,25 ml trinn tilsvarer 12,5 mg ganaksolon) og hver 3 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyte er gradert i trinn på 0,1 ml (hver 0,1 ml trinn tilsvarer 5 mg ganaksolon). Den beregnede dosen bør avrundes til nærmeste graderte trinn. Hvis den beregnede dosen er 3 ml (150 mg) eller mindre, bør den minste 3 ml orale sprøyten brukes. Hvis den beregnede dosen er mer enn 3 ml (150 mg), bør den største 12 ml orale sprøyten brukes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Somnolens og sedasjon

ZTALMY forårsaker somnolens og sedasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Andre stoffer med dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert samtidig brukte antikonvulsiva, opioider, antidepressiva og alkohol, kan forsterke somnolens- og sedasjonseffekten.

Selvmondsatferd og selvmordstanker

Selvmondsatferd og selvmordstanker er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika (AED) ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte studier med AED har vist en liten økt risiko for selvmondsatferd og selvmordstanker. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent. De tilgjengelige dataene utelukker ikke muligheten for økt risiko med ganaksolon.

Pasientens omsorgspersoner bør rådes til å overvåke med tanke på tegn på selvmondsatferd og selvmordstanker, eller selvskadeadferd under behandling og når endringer i behandlingsregimet blir nødvendig. Omsorgspersoner bør rådes til å søke lege hvis det skulle dukke opp tegn på selvmondsatferd og selvmordstanker eller selvskading.

Alkohol

I dyremodeller har ganaksolon vist seg å forsterke effekten av alkohol. Pasienter bør ikke bruke alkohol under behandlingen (se pkt. 4.5).

CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk med sterke cytokrom P450 (CYP) 3A4-induktorer som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin og johannesurt bør unngås, da de kan redusere ganaksoloneksponering (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

En økning i ganaksoloneksponering ble sett hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2). En dosejustering anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Misbruk

ZTALMY har potensial for misbruk (se pkt. 5.3).

Avhengighet

Det var ikke mulig å vurdere fysisk avhengighet under kliniske studier med ganaksolon; dyrestudier antyder på at brå seponering av ganaksolon kan forårsake abstinenssymptomer (se pkt. 5.1 og 5.3). Det anbefales derfor at ganaksolon trappes ned i henhold til doseringsanbefalingene, med mindre symptomene tilsier umiddelbar seponering (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dagsdose, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 0,00068 mg benzosyre i hver ml. Benzosyre kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Dette legemidlet inneholder 0,00023 mg benzylalkohol i hver ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Overvåk pasienter under 3 år for luftveissymptomer. Snakk med pasienter som er gravide eller ammer om den potensielle risikoen ved hjelpestoffet benzylalkohol, som kan hope seg opp over tid og forårsake metabolsk acidose. Det må utvises forsiktighet ved bruk hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av den potensielle risikoen for at hjelpestoffet benzylalkohol kan hope seg opp over tid og forårsake metabolsk acidose.

Dette legemidlet inneholder 1,02 mg metyl parahydroksybenzoat og 0,2 mg propylparahydroksybenzoat i hver ml. Metyl parahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering med en sterk CYP3A4-induser vil redusere ganaxsoloneksponeringen.

Samtidig bruk av rifampicin reduserte AUC_{0-inf} for ganaxsolon med ca. 57–68 %. Enzyminduserende antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og primidon) og johannesurt kan resultere i tilsvarende lavere plasmaeksponeringer av ganaxsolon. Hos pasienter på en stabil dose ganaxsolon eller hos pasienter som starter eller øker dosen av samtidig enzyminduserende antiepileptika eller johannesurt, kan en doseøkning være nødvendig. Den maksimale daglige dosen skal imidlertid ikke overskrides (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av ganaxsolon og itraconazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte AUC for ganaxsolon med 17 % hos friske personer (C_{max} var uendret). Endringene i ganaxsoloneksponering ved samtidig administrering med sterke, moderate eller svake CYP3A4-hemmere forventes ikke å være klinisk signifikante.

UGT-hemmere

Ganaxsolon er et substrat for UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B15. Ingen formelle legemiddelinteraksjonsstudier er utført med ganaxsolon i kombinasjon med UGT-hemmere som valproat. Det kan være nødvendig med dosereduksjon av ganaxsolon og/eller UGT-hemmeren ved kombinasjonsbruk.

Orale prevensjonsmidler

Den potensielle interaksjonen mellom ganaxsolon og orale prevensjonsmidler er ikke undersøkt.

Interaksjon med etanol

Samtidig bruk med CNS-dempende midler (inkludert alkohol) kan øke risikoen for sedasjon og somnolens (se pkt. 4.4). Pasienter bør forbys å drikke alkohol under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger en begrenset mengde data på bruk av ganaxsolon hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

ZTALMY anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Ganaksolon og dets metabolitter utskilles i morsmelk. Basert på et gjennomsnittlig melkeinntak, er den beregnede maksimale relative spedbarnsdosen av ganaksolon ca. 1 % av mors dose. Effekten av ganaksolon på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med ZTALMY skal avsluttes.

Fertilitet

Det foreligger ingen humane data om effekten av ganaksolon på fertilitet. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ZTALMY har en moderat til stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi det kan forårsake somnolens, sedasjon og sedasjonsrelaterte bivirkninger, som fatigue og ataksi, og andre CNS-relaterte hendelser som svimmelhet (se pkt 4.4). Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene fra kliniske studier hos pasienter med CDD inkluderer somnolens (29,4 %) og pyreksi (23,5 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med ganaksolon i kliniske studier hos pasienter med CDD med en gjennomsnittlig eksponeringsvarighet på 411,5 dager (N = 102) er oppført i tabellen nedenfor etter organklasser og frekvens.

Frekvensene er definert som følger: svært vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver av frekvensgruppene er bivirkningene oppført fra høy til lav alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlig	Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Somnolens	Sedasjon Hypersomni Letargi Sikling
Gastrointestinale sykdommer		Økt spyttsekresjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Somnolens og sedasjon

ZTALMY kan forårsake somnolens og sedasjon. I en placebokontrollert studie for CDD var forekomsten av somnolens og sedasjon henholdsvis 31,4 % og 3,9 % hos pasienter behandlet med ZTALMY, sammenlignet med henholdsvis 15,7 % og 3,9 % hos pasienter behandlet med placebo.

Disse bivirkningene vises tidlig i behandlingen og er doserelaterte; symptomene kan reduseres ved fortsatt behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med kliniske studier angående overdosering. Bivirkninger i sentralnervesystemet (f.eks. somnolens, sedasjon) er rapportert å være dose avhengig.

Ved overdosering bør pasienten observeres og passende symptomatisk behandling gis, inkludert overvåking av vitale tegn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX27.

Virkningsmekanisme

Ganaksolon er en metylanalog av det endogene nevrosteroidet allopregnanolon. Ganaksolon er et nevroaktivt steroid som positivt og allosterisk modulerer gamma-aminosmørsyre type A (GABA_A)-reseptorer i CNS ved å interagere med et gjenkjennelsessted som er forskjellig fra andre allosteriske GABA_A-reseptormodulatorer.

Den nøyaktige mekanismen bak de terapeutiske effektene av ganaksolon i behandlingen av anfall assosiert med CDD er ukjent, men dens antikonvulsive effekter antas å være resultatet av denne moduleringen av GABA_A-reseptorfunksjonen som gir konstant, eller tonisk, modulering av GABA-mediert hemmende nevrotransmisjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av å behandle anfall assosiert med CDD hos pasienter på 2 år og eldre ble fastslått i en enkelt, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie hos pasienter i alderen 2 til 19 år (Studie 1042-CDD-3001).

Pasienter som ble registrert i studie 1042-CDD-3001 hadde en molekylær bekreftelse på patogen eller sannsynlig patogen CDKL5-variant, anfallene deres ble utilstrekkelig kontrollert av minst to tidligere samtidige AED-medisiner, og de hadde minimum 16 anfall av primær anfallstype per 28. dager i hver 1-måneders periode i løpet av 2-månedersperioden før screening.

Totalt ble 101 pasienter registrert i studien (51 placebo og 50 studiemedikamenter). Pasientene var hovedsakelig kvinner (79,2 %; i samsvar med demografien for CDD) og i alderen mellom 2 og 19 år (gjennomsnittlig [standardavvik (SD)]: 7,26 [4,55]) hvor de fleste var pediatrike (barn 2 til 11 år [82,2 %], ungdom [16,8 %]), AED-er ble gitt samtidig til 96 % av pasientene. Gjennomsnittlig (SD) antall samtidige AED-er brukt av forsøkspersoner var 2,2 (1,14) i placebogruppen og 2,6 (1,40) i ganaksolongruppen. De hyppigste (≥ 10 pasienter) samtidige brukte AED-ene var valproat, levetiracetam, klobazam og vigabatrin.

Det primære effektendepunktet var den prosentvise endringen fra baseline i 28-dagers frekvens av større motoriske anfall under den 17-ukers dobbeltblinde behandlingsfasen. Store motoriske anfall inkluderer bilaterale toniske, bilaterale kloniske, atoniske, generaliserte tonisk-kloniske og fokale til bilaterale tonisk-kloniske anfall. Ved baseline var gjennomsnittlig (SD) antall større motoriske anfall over 28 dager 104,8 (173,53) for placebo og 117,2 (138,62) for ganaksolon.

Ved slutten av den 13 uker lange vedlikeholdsfasen var det en statistisk signifikant forskjell i median prosentvis endring fra baseline i frekvens av større motoriske anfall for pasienter behandlet med ganaksolon sammenlignet med pasienter som fikk placebo (se tabell 1).

Tabell 1 Studie 1042-CDD-3001 Endring i hyppigheten av større motoriske anfall per 28 dager i den 13-ukers vedlikeholdsfasen

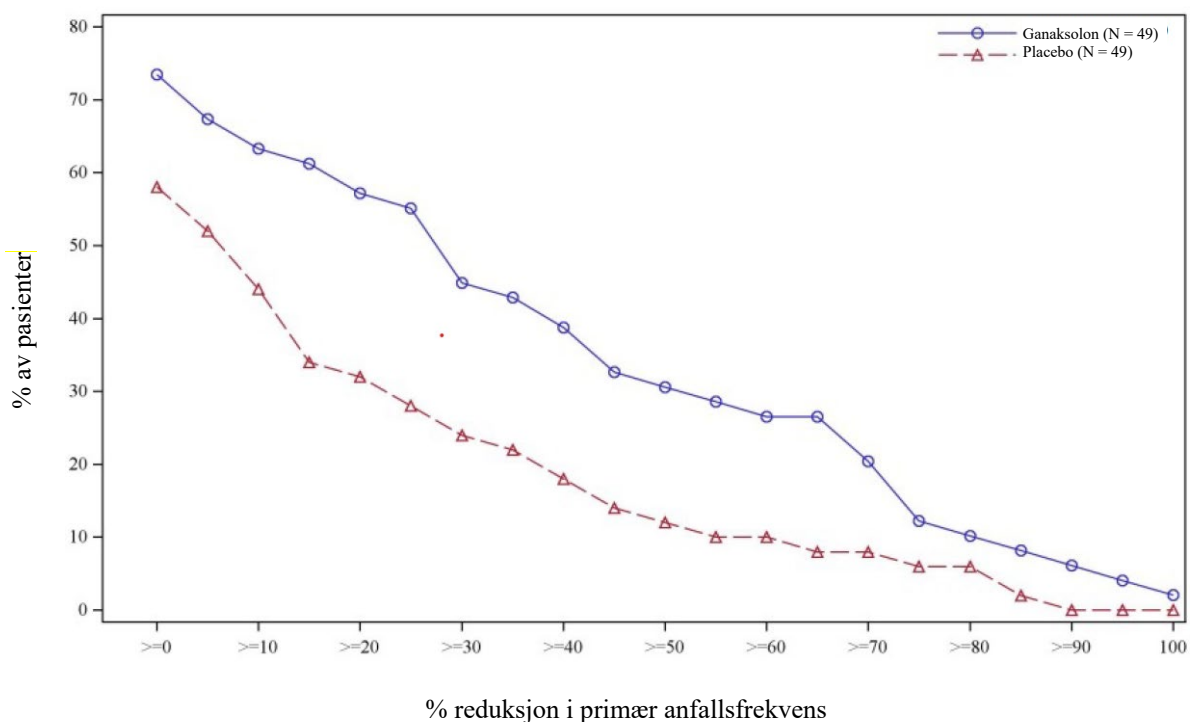
	Placebo	Ganaksolon
28-dagers anfallsfrekvens for primære anfallstyper, N	51	49
13-ukers vedlikehold, median prosentvis endring (95 % KI)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wilcoxon Test p-verdi		0,0097
Responstrate, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Forskjell (95 % KI)		18,6 (2,0, 34,9)
p-verdi ^a		0,0283

KI = 95 % konfidensintervall.

^a Respons er definert som minst 50 % reduksjon fra baseline i 28-dagers anfallsfrekvens for primære anfall. P-verdien er basert på Fishers Exact-test.

Den kumulative responskurven viser at ganaksolon ga større reduksjoner enn placebo i anfallsfrekvens ved alle responsrater (se figur 1).

Figur 1 Studie 1042-CDD-3001 kumulative svarkurver for 28-dagers anfallsfrekvens for primære anfallstyper – 13-ukers vedlikeholdsfase, intent-to-treat-populasjon



Åpne data

CDD-pasienter som deltok i den dobbeltblinde fasen av 1042-CDD-3001 kunne fortsette studien og delta i en åpen utvidelsesfase. Hovedmålet med den åpne utvidelsesfasen var langsiktig sikkerhet og toleranse for ganaksolon. For å gå inn i den åpne forlengelsesfasen, gjennomgikk pasientene en blindet kryssitrering til en maksimal daglig dose på 63 mg/kg/dag hos pasienter < 28 kg eller 1800 mg/dag hos pasienter som veide minst 28 kg. Data er rapportert for 88 pasienter som deltok i den åpne utvidelsesfasen og fikk ganaksolon i opptil 4,25 år. Totalt 63,6 % av pasientene avbrøt studiedeltakelsen under den åpne utvidelsesfasen, hovedsakelig på grunn av at studiedeltaker/forelder trakk seg (17,0 %), manglende effekt (18,2 %) og bivirkninger (11,4 %).

Voksen populasjon

CDD-populasjonen i studie 1042-CDD-3001 besto hovedsakelig av pediatriske pasienter. To pasienter var 19 år gamle på tidspunktet for studieregistrering (én randomisert til placebo, én til ganaksolon). Syv pasienter fylte 18 år i løpet av den åpne utvidelsesfasen av studien. For disse pasientene (n=9), var median prosentvis endring i frekvensen av større motoriske anfall fra baseline til de siste tre månedene i den åpne fasen -32,1 % (område -86,2 % til 72,7 %).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZTALMY i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved CDKL5-mangel (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ganaksolon absorberes raskt, med en tid til maksimal observert plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 2,0 til 3,0 timer ved steady state (Css). Css oppnås innen to til tre dager. Ganaksolon gjennomgår first-pass-metabolisme, den absolutte biotilgjengeligheten av ganaksolonsuspensjon er omtrent 13 %.

Pediatriske pasienter i alderen 2 til < 6 år (median kroppsvekt 14,8 kg), i alderen 6 til < 12 år (median kroppsvekt 22,6 kg) og i alderen 12 til < 18 år (median kroppsvekt 36,1 kg) hadde en C_{max} på 247, 269 og 293 ng/ml og AUC_{0-24} på henholdsvis 3903, 3998 og 4106 ng*t/ml, når de ble gitt en dose på 21 mg/kg med maksimalt 600 mg tre ganger daglig. C_{max} og AUC_{0-24} hos voksne pasienter var henholdsvis 292 ng/ml og 4100 ng*t/ml.

Samtidig administrering av ganaksolon med et fettriikt måltid medførte en tofoldig økning i C_{max} og en trefoldig økning i AUC sammenlignet med fastende nivåer. Effekten av ulike typer mat er ikke kjent.

Distribusjon

Ganaksolon er omfattende distribuert i hele kroppen, og distribusjonsvolumet er omtrent 580 l. Ganaksolon er omtrent 99 % proteinbundet i serum.

Biotransformasjon

Ganaksolon metaboliseres i stor grad hos mennesker, og over 50 fase-1 og fase-2-metabolitter er påvist. Ganaksolon-metabolittmønsteret ved steady state har blitt karakterisert og er kvalitativt likt mønsteret etter en enkeltdose, men med økt andel i form av sulfaterte metabolitter. Sulfaterte metabolitter har lang eliminasjonshalveringstid. Ganaksolon metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, og UGTB15.

Eliminasjon

Halveringstiden ($t_{1/2}$) for ganaksolon ved steady state var 7,8 til 10,1 timer. Etter en enkelt oral dose på 300 mg [^{14}C]-ganaksolon til friske mannlige forsøkspersoner, ble 55 % av den totale radioaktiviteten gjenfunnet i feces (2 % som uendret ganaksolon) og 18 % av den totale radioaktivitetsdosen gjenfunnet i urin. Metabolitter av ganaksolon kan ha en lengre $t_{1/2}$ enn ganaksolon, opptil 230 timer.

Ganaksolon skilles ut i morsmelk, konsentrasjonene var omtrent fire ganger høyere enn i plasma (se pkt. 4.6).

Doseproporsjonalitet og akkumulering

Farmakokinetikken til ganaksolon er vanligvis lineær mellom 200 mg og 600 mg (eller deres pедиатriske ekvivalent). Ved dosering tre ganger daglig er $C_{\max}$ og AUC_{tau} akkumuleringsforhold henholdsvis 1,5 ganger og 1,7 ganger.

Spesielle populasjoner

Effekt av alder, kjønn, rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at det ikke var noen klinisk relevante effekter av alder, kjønn eller rase på eksponering for ganaksolon. CL, V og maksimal absorbert dose følger alle et allometrisk forhold til vekt. Ingen klinisk relevante effekter ble observert hos barn med kroppsvekt under 28 kg på grunn av vektbasert dosering. Populasjonsfarmakokinetiske simuleringer indikerer at ganaksoloneksponeringen hos voksne var reversert korrelert med kroppsvekt. Den kliniske relevansen er foreløpig ukjent da effekt og sikkerhet kun er vist for CDD pедиатriske pasienter med lav kroppsvekt.

Pediatrik populasjon

Den observerte farmakokinetiske eksponeringene hos pasienter i studie 1042-CDD-3001 sammenlignbare på tvers av aldersgruppene 2 til under 6 år (gjennomsnittlig vekt 14,8 kg, $n=45$), 6 til mindre enn 12 år (gjennomsnittsvikt 22,6 kg, $n=28$), og 12 til under 18 år (gjennomsnittsvikt 36,1 kg, $n=16$), og over 18 år (gjennomsnittsvikt 35,1 kg, $n=2$). Det foreligger ingen farmakokinetiske data hos barn under 2 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ganaksolon ble ikke signifikant endret hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Etter oral administrering av en enkeltdose på 300 mg hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 15 og 30 ml/min), var $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ for ganaksolon redusert med 8 % og $C_{\max}$ redusert med 11 % sammenlignet med den i personer med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 90 ml/min som anslått av Cockcroft-Gault). Pasienter med nyresykdom i sluttstadiet ble ikke studert.

Nedsatt leverfunksjon

Påvirkningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til ganaksolon ble studert etter en enkelt oral dose på 300 mg. Ingen klinisk signifikante effekter på eksponeringen av ganaksolon ble observert etter administrering hos pasienter med lett (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon hadde en ca. 5,8 ganger økning i $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ sammenlignet med de med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Studier av legemiddelinteraksjoner

In vitro-vurdering av legemiddelinteraksjoner

In vitro-studier med ganaksolon viste at ingen andre farmakokinetiske interaksjoner forventes. Ganaksolon er verken en hemmer eller induser av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Ganaksolon hemmer ikke UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eller UGT2B7 *in vitro*. Ganaksolon hemmer ikke BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 or BSEP. Ganaksolon er ikke et substrat for BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, og gentoksisitet.

Toksisitet ved gjentatt dosering

Primære effekter hos dyr var kliniske observasjoner av sentralnervesystemet (f.eks. sedasjon), som var dosebegrensende og tilskrevet overdreven farmakologi.

I den 12-måneders toksikologiske studien med gjentatte doser på hunder, ble det observert en doseavhengig økning i hjertefrekvensen ved ≥ 3 mg/kg/dag (ligner på kliniske eksponeringsnivåer), og det var forekomster av sinustakykardi ved høyere doser. Det var ingen endringer i QTc-intervaller, blodtrykksparametere eller histopatologiske korrelater.

Karsinogenitet / gentoksisitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med ganaksolon hos rotter. Ganaksolon anses ikke å være gentoksisk.

Ganaksolon var ikke tumorigent eller karsinogent i en 6-måneders karsinogenitetsstudie hos transgene mus ved opptil det høyeste ikke-kliniske dosenivået på 1 000 mg/kg/dag. Plasmaeksponeringen (AUC) av ganaksolon ved den høye dosen var lavere enn AUC-eksponeringen hos voksne pasienter ved maksimal anbefalt human dose på 1 800 mg (~0,3 ganger klinisk AUC). Det karsinogene potensialet til ganaksolon er fortsatt usikkert på grunn av den lave eksponeringen hos transgene mus.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudiene er av begrenset verdi siden eksponeringsnivåene var langt under klinisk relevante nivåer.

I fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudien hos rotter, skjedde det endringer i østrussyklus.

I den kombinerte embryo-fosterutviklingsstudien og pre- og postnatal utvikling hos rotter, ble svangerskapslengden litt forlenget og det oppstod små forsinkelser i avkomsvekst og relaterte utviklingsmilepæler.

Studier på diegivende rotter indikerer at ganaksolon og dets metabolitter utskilles i melk med konsentrasjoner som generelt er høyere i melk sammenlignet med plasma.

Det er ikke kjent om ganaksolon passerer placenta.

Juvenil toksisitet

Histologiske endringer hos juvenile rotter var lik de hos voksne rotter på basis av AUC-eksponering. Sedasjon forekom ved lavere eksponeringer hos voksne enn hos unge dyr. Redusert kroppsvektøkning og en forsinkelse i kjønnsmodning forekom hos juvenile menn og kvinner, uten effekt på østrussyklus.

eller noen fertilitets- eller reproduksjonsparametere. Eksponeringsnivåene hos juvenile dyr var lik eller lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene.

Ganaksolon-administrasjon forårsaket en doseavhengig økning i nevrodegenerasjon i flere hjerneregioner, i samsvar med funn fra andre GABA-modulatorer. Det var ingen funksjonelle, nevroatferdsmessige konsekvenser av denne effekten i den 13-ukers juvenilstudien. Eksponeringsnivåene hos juvenile dyr var lik eller lavere enn de kliniske eksponeringsnivåene.

Misbruk

Ganaksolon deler et internt/subjektivt interoceptivt signal med benzodiazepiner og doseavhengig støttet selvhadministrering i en gnagermodell for belønning, noe som tyder på at ganaksolon har forsterkende egenskaper som ligner på benzodiazepiner.

Avhengighet

Dyrestudier tyder på at brå seponering av ganaksolon kan forårsake abstinenssymptomer.

Studier med metabolitter

Basert på *in vitro*-data kan en potensiell hormonell effekt av metabolitt M2 ved kliniske eksponeringer ikke utelukkes. I toksisitetsstudier med gjentatte doser med direkte administrering av M2 i opptil 6 måneder ble det observert endringer i prostatakjertelen (reduert vekt, liten størrelse, redusert sekresjon og atrofi) og/eller sædvesikler (liten størrelse, redusert sekresjon og atrofi) hos hannrotter, som var rundt klinisk eksponeringsnivå (0,6 til 2,4 ganger), og den kliniske relevansen er fortsatt ukjent.

I en 9-ukers oral M2 studie hos unge rotter ble det observert tegn på prematur pubertet hos hunnrotter, bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hunnrotter, blant annet reduserte *corpora lutea* og follikelcyster i eggstokkene og forstyrrelser i brunstsyklusen. Hos hannrotter ble det observert endringer i sædblærer (dvs. redusert vekt, små av størrelse, atrofi), forsinket kjønnsmodning hos hannrotter og lavere gjennomsnittlig vekt på bitestikkel og prostatakjertel, som var lavere enn eller rundt klinisk eksponeringsnivå (0,3 til 2 ganger klinisk AUC). Risikoen for disse effektene hos mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Hypromellose (E464)
Polyvinylalkohol (E1203)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Sitronsyre, vannfri (E330)
Natriumsitratdihydrat (E331)
Kunstig kirsebærsmak (inkludert propylenglykol [E1520] og benzylalkohol [E1519])
Sukralose (E955)
Simetikonemulsjon (simetikon, polysorbat 65, metylcellulose, polyetylen glykolmonostearat, glyserolmonostearat, xantangummi, benzosyre [E210], sorbinsyre og rensset vann)
Rensset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Bruk innen 30 dager etter første åpning av flasken.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturoppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Høydensitets-polyetylen (HDPE)-flaske med en barnesikret (CR)-hette i polypropylen (PP), foret med en induksjonsfolieføring pakket inn i en kartong sammen med kalibrerte gjenbrukbare orale doseringssprøyter (HDPE-stempel og polypropylensylinder), og en flaskeadapter (lavdensitetspolyetylen).

Hver kartong inneholder enten:

- én 110 ml-flaske med to 3 ml orale doseringssprøyter, to 12 ml orale doseringssprøyter og ett flaskeadapter, eller
- fem 110 ml-flasker med fem 12 ml orale doseringssprøyter og fem flaskeadaptere.

Hver 12 ml sprøyte er gradert i trinn på 0,25 ml og hver 3 ml sprøyte er gradert i trinn på 0,1 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall (inkludert eventuelle brukte/ubrukke flaskeadaptere og gjenbrukbare orale doseringssprøyter) bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juli 2023.

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Sverige

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZTALMY 50 mg/ml mikstur, suspensjon
ganaksolon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 50 mg ganaksolon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: metylparahydroksybenzoat (E218), propylparahydroksybenzoat (E216), kunstig kirsebæraroma (inkludert benzylalkohol [E1519]), simetikonemulsjon (inkludert benzosyre [E210]).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon

Pakke med 1 flaske:

1 × 110 ml flaske

2 × 12 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter

2 × 3 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter

1 flaskeadapter

Pakke med 5 flasker:

5 × 110 ml flasker

5 × 12 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter

5 flaskeadaptere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ristes godt før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kast ubrukt mengde 30 dager etter første åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ZTALMY

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZTALMY 50 mg/ml mikstur, suspensjon
ganaksolon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 50 mg ganaksolon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: E218, E216, E1519, E210. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, suspensjon 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk
Ristes godt før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Kast ubrukt mengde 30 dager etter første åpning.
Kastes den: ____/____/____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Immedica Pharma AB

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZTALMY 50 mg/ml mikstur, suspensjon ganaksolon

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZTALMY er og hva det brukes mot
2. Hva du eller barnet ditt må vite før du/det bruker ZTALMY
3. Hvordan du bruker ZTALMY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZTALMY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZTALMY er og hva det brukes mot

ZTALMY inneholder det aktive stoffet ganaksolon, et nevroaktivt steroid som virker ved å feste seg til spesifikke reseptorer og stopper hjernen fra å få epileptiske anfall.

ZTALMY brukes for å behandle en sjelden epileptisk anfallslidelse som kalles syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (CDD) hos pasienter i alderen 2 til 17 år. Hvis ZTALMY hjelper til med å behandle anfallene dine, kan den fortsatt brukes når du eller barnet ditt fyller 18 år.

ZTALMY brukes i kombinasjon med andre antiepilepsi-medisiner.

Dette legemidlet vil redusere antallet daglige epileptiske anfall du eller barnet ditt kan oppleve.

2. Hva du eller barnet ditt må vite før du/det bruker ZTALMY

Bruk ikke ZTALMY

- dersom du er allergisk overfor ganaksolon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din eller apoteket før du/barnet ditt tar ZTALMY hvis:

- **du eller barnet ditt føler deg/seg døsig**
ZTALMY kan forårsake døsighet eller søvnighet, eller følelsen av å være for rolig og avslappet (dvs. føle seg bedøvet). Snakk med legen din eller apoteket før du/ditt tar ZTALMY hvis du er bekymret for disse effektene eller hvis du tar sentralnervesystemdempende midler som andre medisiner for å behandle anfall, opioider, antidepressiva eller alkohol, da disse kan øke søvnighet og bedøvede effekter av ZTALMY.

- **du eller barnet ditt har hatt tanker om å skade eller ta livet av deg/seg selv**
Hvis du merker uvanlige endringer i humøret eller oppførselen eller har tanker om å skade eller ta livet av deg selv, **kontakt legen din umiddelbart.**
Hvis du har omsorg for et barn med CDD, se opp for uvanlige endringer i humøret eller oppførselen deres eller noe de sier som kan bety at de tenker på å skade seg selv eller ta livet av seg. **Hvis du merker noen av disse, kontakt legen din umiddelbart.**
- **du eller barnet ditt har en historie med alkohol- eller narkotikaavhengighet**
ZTALMY har potensial til å bli misbrukt eller brukt til feil formål. Snakk med legen din eller apoteket før du tar ZTALMY hvis du har en medisinsk historie med alkohol- eller narkotikamisbruk.
- **du eller barnet ditt har alvorlige leverproblemer**
Legen din vil overvåke deg nøye under behandlingen og kan redusere dosen av ZTALMY.

Barn og ungdom

ZTALMY må ikke gis til barn under 2 år siden det ikke finnes informasjon om bruk hos barn under denne alderen.

Andre legemidler og ZTALMY

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt tar, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Å ta ZTALMY sammen med visse andre legemidler kan forårsake bivirkninger, påvirke hvordan andre legemidler virker eller påvirke hvordan ZTALMY virker.
Ikke start eller slutt å ta andre legemidler uten å snakke med legen din eller apoteket først.

Fortell legen din dersom du eller barnet ditt tar noen av følgende legemidler ettersom det kan være nødvendig å justere dosen av ZTALMY:

- Valproatholdige legemidler, som brukes til å behandle epilepsi, de kan kreve at dosen din av ZTALMY er lavere.
Legemidler som kan redusere virkningen av ZTALMY kan kreve at dosen din av ZTALMY er høyere:
- Andre antiepileptiske eller antikrampevirkende legemidler som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og primidon,
- Antibiotika som rifampicin
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et urtemiddel som brukes mot mild depresjon.

Interaksjonen mellom dette legemidlet og p-piller er ikke undersøkt. Snakk med legen din dersom du bruker p-piller.

ZTALMY med alkohol

Alkohol bør ikke inntas da det kan øke søvnigheten og de beroligende effektene av ZTALMY.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

ZTALMY anbefales ikke dersom du er gravid eller en kvinne i fertil alder og ikke bruker prevensjon.

Amming

Ikke bruk ZTALMY mens du ammer med mindre legen din avgjør at fordelene ved å ta ZTALMY oppveier enhver potensiell risiko.

Kjøring og bruk av maskiner

ZTALMY kan få deg til å føle deg døs/søvnig. Hvis du er påvirket, må du ikke kjøre bil, sykle eller bruke en maskin før du føler deg mer våken.

ZTALMY inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hverml, og er så godt som «natriumfritt».

ZTALMY inneholder benzosyre

Dette legemidlet inneholder 0,00068 mg benzosyre i hver ml. Benzosyre kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

ZTALMY inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 0,00023 mg benzylalkohol i hver ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner. Benzylalkohol har vært forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger, som inkluderer pusteproblemer («gasping syndrom») hos yngre barn. Du skal ikke gi dette legemidlet til din nyfødte baby (opptil 4 ukers alder), med mindre legen din anbefaler dette. Skal ikke brukes i mer enn en uke hos barn (under 3 år), med mindre legen eller apoteket anbefaler dette. Økt risiko på grunn av akkumulering hos små barn. Snakk med lege eller apotek for råd dersom du er gravid eller ammer, eller har lever- eller nyresykdom. Dette dastore mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen din og forårsake bivirkninger (kalt "metabolsk acidose").

ZTALMY inneholder metyl parahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat

Dette legemidlet inneholder 1,02 mg metylparahydroksybenzoat og 0,2 mg propylparahydroksybenzoat i hver ml Metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

3. Hvordan du bruker ZTALMY

ZTALMY gis under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av epilepsi. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er en oral suspensjon (en væske som skal svelges). Legen din eller apoteket vil fortelle deg hvor mye (i ml) av miksturen du skal ta hver dag, og hvor mange ganger om dagen du bør ta den.

Legen din vil beregne dosen i henhold til kroppsvekten din. Du kan starte med en lav dose som legen din øker gradvis over tid.

Hvis du har alvorlig nedsatt leverfunksjon, vil legen din starte behandlingen med en lavere dose og følge en annen titreringsplan.

Pasient som veier mindre enn eller lik 28 kg

Du eller barnet ditt vil gradvis øke dosen over fire uker til du får den anbefalte maksimale daglige dosen på 63 mg/kg/dag gitt i tre separate doser hver 8. time.

Pasient som veier mer enn 28 kg

Du eller barnet ditt vil gradvis øke dosen over fire uker til du får den anbefalte maksimale daglige dosen på 1800 mg/dag gitt i tre separate doser hver 8. time.

Det anbefales at du tar tre like doser i løpet av dagen. ZTALMY kan imidlertid få deg til å føle deg trøtt, og legen din kan bestemme at du skal få en lavere dose på dagtid og en høyere dose om kvelden for å unngå søvnighetseffekter på dagtid.

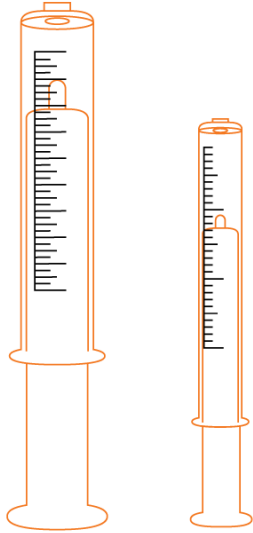
Snakk med legen din hvis du er usikker på dosen din eller hvis du tror det kan være nødvendig å endre den.

Hvordan du bruker ZTALMY

- Ta legemidlet med eller kort tid etter måltider
- Hvis mulig, prøv å ta med lignende typer mat (f.eks. lignende fettinnhold) slik at du får samme effekt hver gang
- Ikke bland ZTALMY med mat eller drikke
- For å sikre en nøyaktig dose, benytt de gjenbrukbare orale doseringssprøytene som følger med i hver pakke.

Instruksjoner for bruk

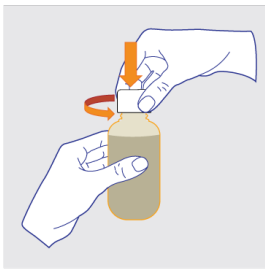
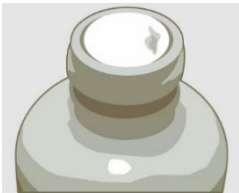
Hver enkeltflaskepakke leveres med:

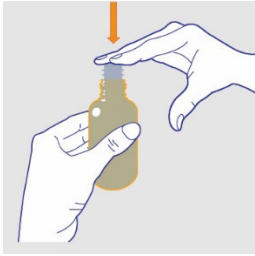
En flaske mikstur lukket med en barnesikker hette	
To 12 ml og to 3 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter	
En flaskeadapter	

ZTALMY leveres også i en pakke med fem flasker med mikstur, fem 12 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter og fem flaskeadaptore. Vær oppmerksom på at pakken med fem flasker ZTALMY ikke inkluderer en 3 ml gjenbrukbar oral doseringssprøyte.

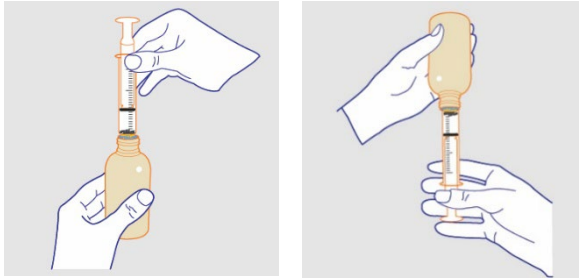
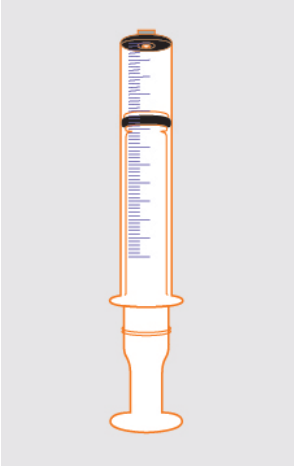
- Spør legen din, apoteket eller sykepleier hvis du ikke er sikker på hvordan du skal tilberede eller ta den foreskrevne dosen av ZTALMY.
- Du vil motta 12 ml og 3 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter i enkeltflaskepakken. Hvis dosen din er 3 ml eller mindre, bruk de mindre 3 ml-sprøytene til å ta legemidlet. Hvis dosen din er mer enn 3 ml, bruk de større 12 ml-sprøytene til å ta dosen din.
- Bruk alltid den korrekte gjenbrukbare orale doseringssprøyten som følger med ZTALMY for å være sikker på at du måler riktig mengde ZTALMY. Ikke bruk en husholdningsskje. Bland ikke ZTALMY med mat eller drikke før administrering.
- Hver 3 ml doseringssprøyte kan brukes i 16 dager på rad. Etter 16 dager, kast den brukte doseringssprøyten og bruk reservesprøyten i esken.
- Bruk ZTALMY innen 30 dager etter første åpning av flasken. Det er plass på flaskeetiketten slik at du kan skrive ned datoen for kasting av flasken etter åpning, slik at du ikke glemmer.
- Etter 30 dager, kast all ZTALMY som ikke har blitt brukt, og ta i bruk en ny flaske.

Klargjøring av flasken:

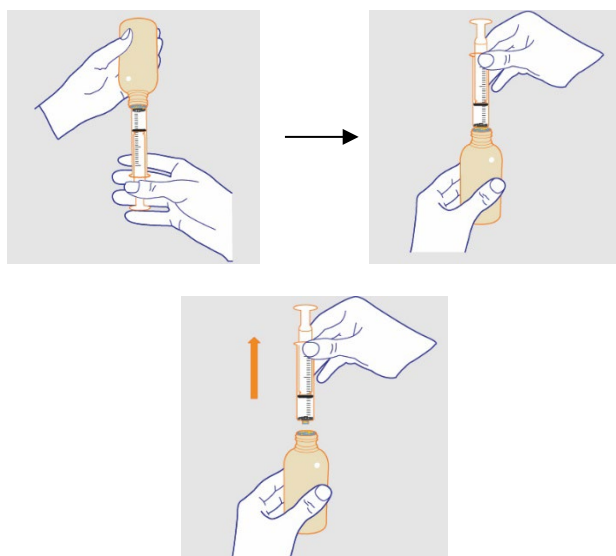
1. Hold flasken i hånden og rist den godt opp og ned i 1 minutt. Rist alltid flasken godt i 1 minutt og la deretter flasken stå i 1 minutt slik at skum som bygges opp under risting kan legge seg før du måler og gir hver dose ZTALMY. Dette hjelper deg med å måle riktig mengde legemiddel. MERK: Dette trinnet er for hver dose av legemidlet.	
2. Fjern den barnesikrede korken på flasken ved å trykke korken ned mens du dreier korken mot venstre (mot klokken).	
3. Punkter og trekk av induksjonsforseglingen fra flasken. MERK: Dette trinnet er kun for første gangs bruk av flasken.	

4. Hold flasken godt med den ene hånden mens du skyver flaskeadapteren godt inn i flaskehalsen med den andre hånden, og sørg for at den er satt helt inn. Adapteren kan løsne og forårsake kvelning hvis den ikke settes helt inn. MERK: Ikke fjern inntrykksflaskeadapteren fra flasken etter at den er satt inn.	
---	--

Klargjøring av dose:

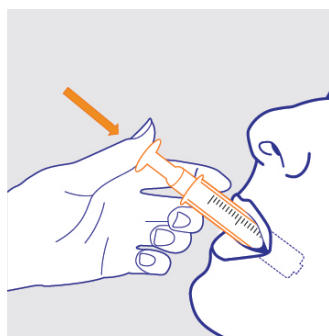
5. Sett spissen av den korrekte gjenbrukbare orale doseringssprøyten helt inn i flaskeadapteren, og med oralsprøyten på plass, snu flasken opp ned. Det er viktig at du bruker den riktige gjenbrukbare orale doseringssprøyten for å måle dosen din: • Hvis dosen din er 3 ml (150 mg) eller mindre, bruk den mindre 3 ml-sprøyten. • Hvis dosen din er mer enn 3 ml (150 mg), bruk den større 12 ml-sprøyten.	
6. Trekk stempelet på sprøyten sakte tilbake, slik at volumet (antall ml) av miksturen som trengs trekkes inn i sprøyten. Still enden av stempelet på linje med den nødvendige volummerkingen, som vist på motsatt side. Hvis det er en luftboble i sprøyten, skyv væsken tilbake i flasken mens du holder flasken opp ned, og gjenta trinn 6 til boblen er borte.	

7. Snu flasken med høyre side opp, og fjern den orale sprøyten forsiktig fra adapteren.

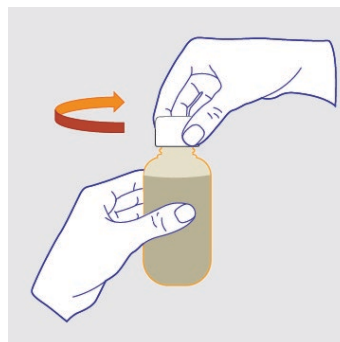


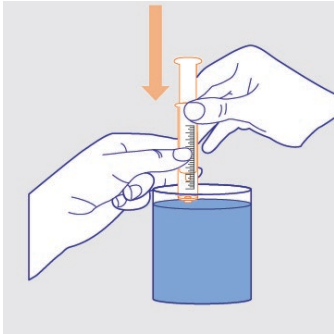
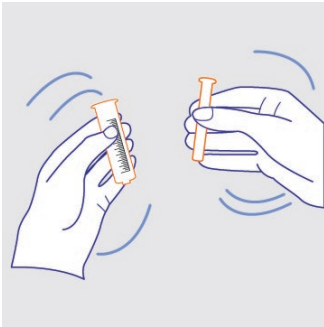
Ta eller gi ZTALMY:

8. Plasser spissen av munnsprøyten inne i kinnet, og trykk forsiktig på stempelet for å frigjøre medisinen. Ikke skyv stempelet kraftig eller rett medisinen mot baksiden av munnen eller halsen.



9. Skru den barnesikrede korken godt tilbake på flasken ved å vri korken mot høyre (med klokken). Du trenger ikke å fjerne flaskeadapteren; hetten vil passe over den.



10. Vask oral sprøyte umiddelbart etter bruk. Fjern stempelet fra sylindren på sprøyten, og skyll begge delene med romtemperert springvann. Advarsel: Ikke bruk blekemiddel eller andre sterke rengjøringsmidler. Ikke vask munnsprøyten i oppvaskmaskin.	
11. Rist av vann fra begge sprøytedelene og la dem lufttørke hver for seg til neste bruk. Sørg for at begge delene er helt tørre før du setter stempelet tilbake i sprøytehylsen for neste bruk. Hvis begge delene ikke er helt tørre før neste dose, bruk den passende reservesprøyten som følger med i pakken. Når du bruker 12 ml-sprøyten som følger med hver flaske, ikke kast de gjenbrukbare orale sprøytene før hver flaske er tom. Når du bruker 3-ml sprøyten, kast etter 16 dagers bruk.	
12. Gjenta trinn 1-3 og 6-12 for hver fremtidige dose.	

Dersom du tar for mye av ZTALMY

Hvis du ved et uhell tar mer ZTALMY enn du burde, fortell det straks til lege eller apotek, eller kontakt din nærmeste legevakt og ta medisinen med deg. Du kan føle deg døsig eller trøtt av å ta for mye medisin.

Dersom du har glemt å ta ZTALMY

Dersom du har glemt å ta en dose, kan den glemte dosen tas opptil fire timer før neste planlagte dose. Når neste dose skal tas innen mindre enn fire timer, anbefales det å hoppe over dosen og fortsette med neste planlagte dose.

Dersom du avbryter behandling med ZTALMY

Ikke reduser dosen eller slutt å ta ZTALMY uten først å snakke med legen din. Å stoppe denne behandlingen brått kan øke anfallene dine. Legen vil forklare hvordan du gradvis slutter å ta ZTALMY.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan få følgende bivirkninger med dette legemidlet. **Fortell det til legen** hvis du har noen av følgende:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- føler deg døsig eller søvnig,
- feber.

Vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 personer):

- føler deg for rolig eller avslappet,
- føler deg overdreven trøtt om dagen eller sover lenger enn vanlig om natten,
- mangel på energi,
- sikling,
- unormalt høy spyttproduksjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZTALMY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturoppbevaringsbetingelser. Kast ubrukt legemiddel 30 dager etter første åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZTALMY

- Virkestoff er ganaksolon. Hver ml oral suspensjon inneholder 50 mg ganaksolon.
- Andre innholdsstoffer er: hypromellose (E464), polyvinylalkohol (E1203), natriumlaurylsulfat (E487), metylparahydroksybenzoat (E218), propylparahydroksybenzoat (E216), vannfri sitronsyre (E330), natriumsitratdihydrat (E331), kunstig kirsebæraroma (inkludert propylenglykol [E1520] og benzylalkohol [E1519]), sukralose (E955), simetikonemulsjon (simetikon, polysorbat 65, metylcellulose, polyetylen, glykolmonostearat, glyserolmonostearat, xantangummi, benzosyre [E210], sorbinsyre og renset vann), renset vann (se også avsnitt 2 «ZTALMY inneholder natrium»; «ZTALMY inneholder benzosyre», «ZTALMY inneholder benzylalkohol», og «ZTALMY inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat»).

Hvordan ZTALMY ser ut og innholdet i pakningen

ZTALMY er en hvit til off-white mikstur som skal tas via munnen. Den kommer i en plastflaske som har en barnesikker hette i plast. Hver flaske inneholder 110 ml mikstur.

ZTALMY leveres i pakker med enten:

- én flaske mikstur, to 12 ml og to 3 ml orale doseringssprøyter og én flaskeadapter; eller
- fem flasker mikstur, fem 12 ml gjenbrukbare orale doseringssprøyter og fem flaskeadaptere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Sverige

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.