

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

ZTALMY 50 mg/ml suspensão oral

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de ganaxolona.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém:

- 0,92 mg de benzoato de sódio
- 0,00068 mg de ácido benzoico
- 0,00023 mg de álcool benzílico
- 1,02 mg de para-hidroxibenzoato de metilo
- 0,2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão branca a esbranquiçada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ZTALMY está indicado para o tratamento adjuvante de crises epiléticas associadas à perturbação de deficiência (CDD) do tipo 5 da quinase dependente da ciclina (CDKL5) em doentes dos 2 aos 17 anos de idade. ZTALMY pode ser continuado em doentes com 18 ou mais anos de idade.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento da epilepsia.

#### Posologia

##### Crianças e adolescentes

ZTALMY deve ser titulado gradualmente para alcançar a resposta clínica e a tolerabilidade individuais. Qualquer doente que não tolere as etapas posológicas apresentadas nas tabelas abaixo pode ser mantido na dose mais baixa durante dias adicionais antes de avançar para a dose seguinte. Se a dose seguinte ainda não for tolerada, os doentes podem voltar à dose mais baixa anterior.

Recomenda-se que a dose diária total seja administrada em 3 doses iguais ao longo do dia. Se isto não for tolerado por um doente, a dose pode ser ajustada para controlar os sintomas (por ex., sonolência), desde que a dose diária total seja administrada.

#### *Doentes com peso $\leq 28$ kg*

A dose diária máxima recomendada é de 63 mg/kg/dia, administrada em três doses separadas (a cada 8 horas). De um modo geral, é necessária uma dose mínima de 33 mg/kg/dia.

O calendário de ajuste da dose recomendado para doentes com peso igual ou inferior a 28 kg é apresentado a seguir:

<b>Semana</b>	<b>Dose (administrado 3 vezes ao dia)</b>	<b>ml/kg por dose única</b>	<b>Dose diária total</b>
Semana 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Semana 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Semana 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Semana 4 – em curso	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

#### *Doentes com peso $> 28$ kg*

A dose diária máxima recomendada é de 1800 mg por dia, administrada em três doses separadas (a cada 8 horas). De um modo geral, é necessária uma dose mínima de 900 mg/dia.

O esquema de titulação recomendado para doentes com peso superior a 28 kg é apresentado abaixo:

<b>Semana</b>	<b>Dose (administrado 3 vezes ao dia)</b>	<b>ml por dose única</b>	<b>Dose diária total</b>
Semana 1	150 mg	3	450 mg
Semana 2	300 mg	6	900 mg
Semana 3	450 mg	9	1 350 mg
Semana 4 – em curso	600 mg	12	1 800 mg

#### Adultos

A eficácia e a segurança do início do tratamento com ZTALMY em doentes com mais de 17 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Em adolescentes nos quais tenha sido demonstrado um benefício claro do tratamento, o tratamento pode ser continuado na idade adulta. Contudo, o início do tratamento em adultos não é recomendado, uma vez que a eficácia e a segurança ainda não foram estabelecidas nesta população (ver secções 5.1 e 5.2).

#### Descontinuação

Se o tratamento com ZTALMY tiver de ser descontinuado, a dose deve ser reduzida gradualmente. Nos doentes com peso igual ou inferior a 28 kg, a diminuição da dose diária total deve ser de 15 mg/kg de quatro em quatro dias. Nos doentes com peso superior a 28 kg, a diminuição da dose diária total deve ser de 450 mg de quatro em quatro dias. ZTALMY pode ser interrompido imediatamente e sem titulação descendente em caso de emergência; no entanto, recomenda-se uma titulação descendente para minimizar o risco de aumento da frequência das crises epiléticas e do estado epilético.

### Doses esquecidas

As doses em falta podem ser tomadas até 4 horas antes da dose seguinte programada. Quando a dose seguinte deve ser administrada em menos de 4 horas, recomenda-se que a dose não seja administrada e que se continue com a dose seguinte programada.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não existem informações sobre a utilização de ZTALMY em doentes com CDD com 65 ou mais anos de idade. As doses em doentes idosos devem ser escolhidas cuidadosamente com base no estado clínico e nos medicamentos concomitantes. Recomenda-se uma monitorização clínica rigorosa quando se inicia o tratamento em idosos.

#### *Insuficiência renal*

ZTALMY pode ser administrado a doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou grave sem ajuste da dose. Não existe experiência em doentes com doença renal em fase terminal. Desconhece-se se ZTALMY é dialisável (ver secção 5.2).

#### *Insuficiência hepática*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) (ver secção 4.4).

Para os doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a dose-alvo inicial deve ser de metade da dose-alvo recomendada. O ajuste da dose deve ser efetuado conforme detalhado na(s) tabela(s) abaixo.

A dose em doentes com insuficiência hepática grave com peso igual ou inferior a 28 kg é apresentada abaixo:

<b>Semana</b>	<b>Dose (administrado 3 vezes ao dia)</b>	<b>ml/kg por dose única</b>	<b>Dose diária total</b>
Semana 1	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
Semana 2	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
Semana 3	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
Semana 4 – em curso	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

A dose em doentes com insuficiência hepática grave com peso superior a 28 kg é apresentada abaixo:

<b>Semana</b>	<b>Dose (administrado 3 vezes ao dia)</b>	<b>ml por dose única</b>	<b>Dose diária total</b>
Semana 1	75 mg	1,5	225 mg
Semana 2	150 mg	3	450 mg
Semana 3	225 mg	4,5	675 mg
Semana 4 – em curso	300 mg	6	900 mg

Podem ser consideradas doses mais elevadas ou mais baixas em doentes com insuficiência hepática grave com base na resposta clínica e tolerabilidade individuais.

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de ZTALMY em lactentes com menos de 6 meses de idade. A segurança e eficácia de ZTALMY em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Apenas para uso oral. Não existem dados disponíveis sobre a viabilidade da administração através de uma sonda de alimentação enteral.

ZTALMY deve ser tomado com ou logo após as refeições e cada dose deve ser administrada com tipos de alimentos semelhantes, se possível (ver secção 5.2). Não misture com alimentos ou bebidas antes da administração.

ZTALMY só deve ser administrado utilizando as seringas doseadoras orais reutilizáveis fornecidas em cada embalagem para uma administração de dose mais precisa.

Cada seringa oral reutilizável de 12 ml é graduada em incrementos de 0,25 ml (cada incremento de 0,25 ml corresponde a 12,5 mg de ganaxolona) e cada seringa doseadora oral reutilizável de 3 ml é graduada em incrementos de 0,1 ml (cada incremento de 0,1 ml corresponde a 5 mg de ganaxolona). A dose calculada deve ser arredondada para o valor acima mais próximo na graduação. Se a dose calculada for igual ou inferior a 3 ml (150 mg), deve ser utilizada a seringa oral de 3 ml mais pequena. Se a dose calculada for superior a 3 ml (150 mg), deve ser utilizada a seringa oral de 12 ml mais larga.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Sonolência e sedação

ZTALMY causa sonolência e sedação (ver secções 4.5 e 4.8).

Outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo medicamentos antiepiléticos utilizados de forma concomitante, opioides, antidepressivos e álcool, podem potenciar o efeito de sonolência e sedação.

### Comportamento e ideação suicida

Foi notificado comportamento e ideação suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos em várias indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados por placebo com medicamentos antiepiléticos mostrou um pequeno aumento do risco de comportamento e ideação suicida. Desconhece-se o mecanismo deste risco. Os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado com ganaxolona.

Os cuidadores do doente devem ser aconselhados a monitorizar sinais de comportamento e ideação suicida ou lesões autoinfligidas durante o tratamento e quando se tornam necessárias alterações no regime de tratamento. Os prestadores de cuidados devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico, caso surjam quaisquer sinais de comportamento e ideação suicida ou de lesões autoinfligidas.

### Consumo de álcool

Em modelos animais, demonstrou-se que a ganaxolona potencia os efeitos do álcool. Os doentes não devem consumir álcool durante o tratamento (ver secção 4.5).

### Indutores do CYP3A4

A utilização concomitante com indutores fortes do citocromo P450 (CYP) 3A4, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina e hipericão deve ser evitada, uma vez que podem reduzir a exposição à ganaxolona (ver secção 4.5).

### Insuficiência hepática

Foi observado um aumento da exposição à ganaxolona em doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2). É recomendado um ajuste posológico nestes doentes (ver secção 4.2).

### Abuso

ZTALMY tem potencial para abuso (ver secção 5.3).

### Dependência

Não foi possível avaliar a dependência física durante os ensaios clínicos com ganaxolona; os estudos em animais sugerem que a descontinuação abrupta da ganaxolona pode causar sintomas de privação (ver secções 5.1 e 5.3). Por conseguinte, recomenda-se que a ganaxolona seja gradualmente reduzida de acordo com as recomendações posológicas, a menos que os sintomas justifiquem a descontinuação imediata (ver secção 4.2).

### Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cada dose diária, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

Este medicamento contém 0,92 mg de benzoato de sódio e 0,00068 mg de ácido benzoico por ml. O sal de benzoato e o ácido benzoico podem aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Este medicamento contém 0,00023 mg de álcool benzílico em cada ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. O álcool benzílico foi associado ao risco de efeitos indesejáveis graves, incluindo problemas respiratórios (denominados «síndrome de gasping»), em crianças pequenas. Não administre ao seu bebé recém-nascido (até 4 semanas de idade), a menos que seja recomendado pelo seu médico. Não utilize durante mais de uma semana em crianças pequenas (com menos de 3 anos de idade), a menos que tal seja indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Risco acrescido devido à acumulação em crianças pequenas. Consulte o seu médico ou farmacêutico, se está grávida ou a amamentar ou se tem uma doença hepática ou renal. Isto porque grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular-se no seu organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados «acidose metabólica»).

Este medicamento contém 1,02 mg de para-hidroxibenzoato de metilo e 0,2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo em cada ml. O para-hidroxibenzoato de metilo e o para-hidroxibenzoato de propilo podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Indutores do CYP3A4

A coadministração com um indutor forte do CYP3A4 reduzirá a exposição à ganaxolona.

A utilização concomitante de rifampicina diminuiu a  $AUC_{0-inf}$  da ganaxolona em aproximadamente 57-68 %. Os antiepiléticos indutores de enzimas (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona) e o hipericão podem provocar exposições plasmáticas de ganaxolona similarmente mais baixas. Em doentes que estejam a tomar uma dose estável de ganaxolona ou em doentes que iniciam ou aumentam a dose concomitante de medicamentos antiepiléticos indutores de enzimas ou hipericão, pode ser necessário um aumento da dose; no entanto, não deve exceder a dose diária máxima (ver secção 4.4).

### Inibidores do CYP3A4

A coadministração de ganaxolona com itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4, aumentou a AUC da ganaxolona em 17 % em indivíduos saudáveis (a  $C_{\text{máx}}$  não sofreu alterações). Não se prevê que as alterações nas exposições à ganaxolona quando coadministradas com inibidores fortes, moderados ou fracos do CYP3A4 sejam clinicamente significativas.

### Inibidores da UGT

A ganaxolona é um substrato das UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B15. Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com ganaxolona em associação com inibidores da UGT, como o valproato. Pode ser necessária uma redução da dose de ganaxolona e/ou do inibidor da UGT quando administrados em associação.

### Contraceptivos orais

A potencial interação da ganaxolona com contraceptivos orais não foi investigada.

### Interação com etanol

A utilização concomitante com depressores da Atividade do Sistema Nervoso Central (SNC) (incluindo álcool) pode aumentar o risco de sedação e de sonolência (ver secção 4.4). Os doentes devem ser proibidos de ingerir álcool durante o tratamento.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Os dados sobre a utilização de ganaxolona em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

ZTALMY não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

A ganaxolona e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Com base numa ingestão média de leite, a dose máxima relativa calculada para o lactente de ganaxolona é de aproximadamente 1 % da dose materna. Desconhece-se o efeito da ganaxolona em recém-nascidos/lactentes amamentados, pelo que não se pode excluir um risco para as crianças em aleitamento.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação de ZTALMY, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados em seres humanos sobre o efeito da ganaxolona na fertilidade. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

ZTALMY tem uma influência moderada a importante na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, porque pode causar sonolência, sedação e reações adversas relacionadas com sedação, como fadiga e ataxia, e outros acontecimentos relacionados com o SNC, como tonturas (ver secção 4.4). Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas nos ensaios clínicos em doentes com CDD, incluem-se sonolência (29,4 %) e pirexia (23,5 %).

### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas notificadas com ganaxolona num ensaio clínico em doentes com CDD com uma duração média de exposição de 411,5 dias (N = 102) estão listadas na tabela abaixo por Classe de Sistema de Órgãos e frequência.

As frequências são definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Sedação Hipersónia Letargia Sialorreia
Doenças gastrointestinais		Hipersecreção salivar
Perturbações gerais e alterações do local de	Pirexia	

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Sonolência e sedação*

ZTALMY pode causar sonolência e sedação. Num estudo controlado por placebo para a CDD, a incidência de sonolência e sedação foi de 31,4 % e de 3,9 %, respetivamente, em doentes tratados com ZTALMY, em comparação com 15,7 % e 3,9 %, respetivamente, em doentes tratados com placebo. Estas reações adversas aparecem no início do tratamento e estão relacionadas com a dose; os sintomas podem diminuir com o tratamento continuado.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

A experiência em ensaios clínicos em matéria de sobredosagem é limitada. Foram notificados acontecimentos adversos do sistema nervoso central (p. ex., sonolência, sedação) dependentes da dose. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser observado e deve ser administrado tratamento sintomático adequado, incluindo monitorização dos sinais vitais.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX27.



## Mecanismo de ação

A ganaxolona é um análogo metílico da alopreganolona endógena de neuroesteroides. A ganaxolona é um esteroide neuroativo que modula positiva e alostericamente os recetores do ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA<sub>A</sub>) no SNC, interagindo com um local de reconhecimento distinto de outros moduladores alostéricos dos recetores GABA<sub>A</sub>.

O mecanismo preciso através do qual a ganaxolona exerce os seus efeitos terapêuticos no tratamento de crises epiléticas associadas à CDD é desconhecido, mas pensa-se que os seus efeitos anticonvulsivantes resultam desta modulação da função do recetor GABA<sub>A</sub>, proporcionando uma modulação constante ou tónica da neurotransmissão inibitória mediada pelo GABA.

## Eficácia e segurança clínicas

A eficácia no tratamento de crises epiléticas associadas à CDD em doentes com idade igual ou superior a 2 anos foi estabelecida num estudo único, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos (Estudo 1042-CDD-3001).

Os doentes incluídos no Estudo 1042-CDD-3001 tinham uma confirmação molecular de uma variante do CDKL5 patogénica ou possivelmente patogénica, as suas crises foram inadequadamente controladas por, pelo menos, 2 medicamentos concomitantes com AED anteriores, e tinham um mínimo de 16 crises epiléticas do tipo de crises primárias por 28 dias em cada período de 1-mês durante o período de 2-meses antes do rastreio.

Na totalidade, 101 doentes foram incluídos no estudo (51 doentes que receberam o placebo e 50 doentes do estudo). Os doentes eram principalmente do sexo feminino (79,2 %; consistentes com os dados demográficos da CDD) e com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos (média [desvio padrão (DP)]: 7,26 [4,55]), sendo a maioria pediátrica (crianças entre os 2 e os 11 anos [82,2 %], adolescentes [16,8 %]), os AED concomitantes foram administrados a 96 % dos doentes. O número médio (DP) de AED concomitantes utilizados pelos participantes foi de 2,2 (1,14) no grupo do placebo e de 2,6 (1,40) no grupo da ganaxolona. Os AED concomitantes mais frequentes ( $\geq 10$  doentes) foram valproato, levetiracetam, clobazam e vigabatrina.

O parâmetro de avaliação final primário de eficácia foi a alteração percentual em relação ao início do estudo na frequência de 28-dias das crises motoras maiores durante a fase de tratamento com dupla ocultação de 17-semanas. Entre as principais crises motoras, incluem-se crises tónicas bilaterais, clónicas bilaterais, atónicas, tónicas-clónicas generalizadas e focais a crises tónicas-clónicas bilaterais. No início do estudo, o número médio (DP) de crises motoras maiores ao longo de 28 dias foi de 104,8 (173,53) para o placebo e de 117,2 (138,62) para a ganaxolona.

No final da fase de manutenção de 13-semanas, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na variação percentual mediana em relação aos valores basais na frequência das crises motoras major nos doentes tratados com ganaxolona, em comparação com os doentes que receberam placebo (ver tabela 1).

**Tabela 1** Estudo 1042-CDD-3001 Alteração da frequência das crises motoras major por 28 dias na fase de manutenção de 13 semanas

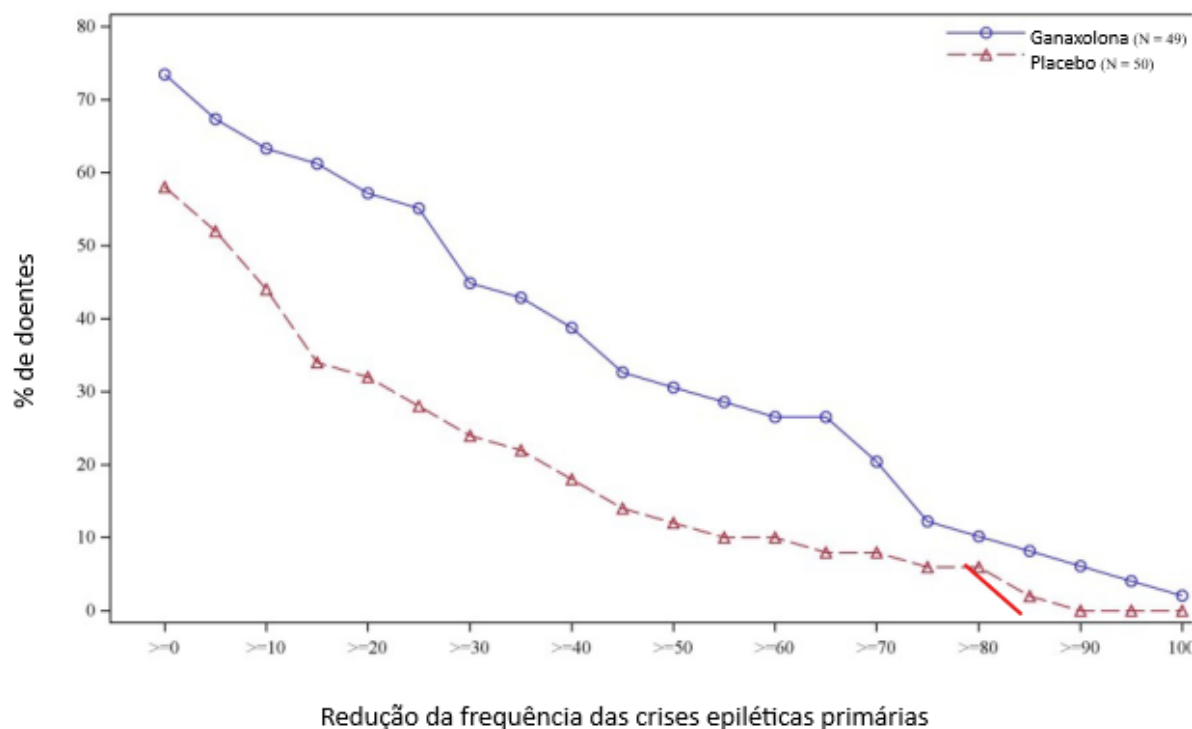
	Placebo	Ganaxolona
Frequência das crises epiléticas por 28 dias para os tipos de crises epiléticas primárias, N	51	49
Manutenção de 13 semanas, alteração percentual mediana (DP)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Valor de p do teste de Wilcoxon		0,0097
Taxa de resposta, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Diferença (IC de 95 %)		18,6 (2,0, 34,9)
Valor de p <sup>a</sup>		0,0283

IC=95 % intervalo de confiança.

<sup>a</sup> A resposta é definida como uma redução de, pelo menos, 50 % em relação aos valores basais na frequência das crises epiléticas primárias aos 28-dias. O valor de p baseia-se no teste exato de Fisher.

A curva de resposta cumulativa mostra que a ganaxolona produziu maiores reduções do que o placebo na frequência das crises em todas as taxas de resposta (ver figura 1).

**Figura 1** Estudo 1042-CDD-3001 Curvas cumulativas dos respondedores de frequência de crises de 28 dias para tipos de crises primárias – fase de manutenção de 13 semanas, população com intenção de tratar



#### Dados de estudos em regime aberto

Os doentes com CDD que participaram na fase com dupla ocultação do 1042-CDD-3001 puderam continuar o estudo e participar numa fase de extensão em regime aberto. O objetivo principal da fase de extensão em regime aberto foi a segurança e a tolerabilidade a longo prazo da ganaxolona. Para entrar na fase de extensão em regime aberto, os doentes foram submetidos a uma titulação cruzada com ocultação até uma dose diária máxima de 63 mg/kg/dia, em doentes com peso < 28 kg ou 1800 mg/dia em doentes com pelo menos 28 kg. Foram notificados dados relativos a 88 doentes que

participaram na fase de extensão em regime aberto e receberam ganaxolona durante um período máximo de 3,5 anos. Um total de 47,7 % dos doentes interromperam a participação no estudo durante a fase de extensão em regime aberto, predominantemente devido à retirada por parte do participante/progenitor (17,0 %), falta de eficácia (15,9 %) e acontecimentos adversos (11,4 %).

### População adulta

A população com CDD no Estudo 1042-CDD-3001 era predominantemente constituída por doentes pediátricos. Dois doentes tinham 19 anos de idade no momento da inclusão no estudo (um aleatorizado para placebo, um para ganaxolona). Sete doentes completaram os 18 anos de idade durante a fase de extensão do estudo em regime aberto. Para estes doentes (n=9), a alteração percentual mediana na frequência das crises motoras major desde o início do estudo até aos seus últimos 3 meses na fase sem ocultação foi de -32,1 % (intervalo -86,2 % a 72,7 %).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ZTALMY em um ou mais subgrupos da população pediátrica na perturbação de deficiência do CDKL5 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A ganaxolona é rapidamente absorvida, com um tempo até à concentração plasmática máxima observada ( $T_{\text{máx}}$ ) de 2,0 a 3,0 horas em estado estacionário ( $C_{\text{ss}}$ ). O nível de  $C_{\text{ss}}$  é alcançado no prazo de 2 a 3 dias. A ganaxolona sofre um metabolismo de primeira passagem, e a biodisponibilidade absoluta da suspensão de ganaxolona é de aproximadamente 13 %.

Os doentes pediátricos com idades entre 2 e < 6 anos (peso corporal mediano de 14,8 kg), com idades entre 6 e < 12 anos (peso corporal mediano de 22,6 kg) e com idades entre 12 e < 18 anos (peso corporal mediano de 36,1 kg) apresentaram uma  $C_{\text{máx}}$  de 247, 269 e 293 ng/ml e  $AUC_{0-24}$  de 3903, 3998 e 4106 ng\*h/ml, respetivamente, quando receberam uma dose de 21 mg/kg com um máximo de 600 mg três vezes por dia. A  $C_{\text{máx}}$  e a  $AUC_{0-24}$  em doentes adultos foi de 292 ng/ml e de 4100 ng\*h/ml, respetivamente.

A coadministração de ganaxolona com uma refeição rica em gorduras aumentou a  $C_{\text{máx}}$  em 2 vezes e a  $AUC$  em 3 vezes, em comparação com os níveis em jejum. Desconhece-se o efeito de diferentes tipos de alimentos.

### Distribuição

A ganaxolona está extensamente distribuída por todo o organismo e o seu volume de distribuição é de aproximadamente 580 l. A ganaxolona está aproximadamente 99 % ligada às proteínas no soro.

### Biotransformação

A ganaxolona é extensamente metabolizada em seres humanos e foram detetados mais de 50 metabolitos de Fase 1 e de Fase 2. O padrão do metabolito ganaxolona no estado estacionário ainda não foi caracterizado. O padrão do metabolito no estado estacionário pode ser diferente de uma dose única, dada a  $t_{1/2}$  longa de ganaxolona. A ganaxolona é metabolizada pelo CYP3A4 e pelo CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 e UGTB15.

O principal metabolito (M2) foi identificado e não demonstrou qualquer atividade no recetor  $GABA_A$ .

## Eliminação

A semivida ( $t_{1/2}$ ) da ganaxolona no estado estacionário foi de 7,8 a 10,1 horas. Após uma dose oral única de 300 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]-ganaxolona para indivíduos saudáveis do sexo masculino, 55 % da radioatividade total foi recuperada em fezes (2 % como ganaxolona inalterada) e 18 % da dose total de radioatividade foi recuperada na urina. Os metabolitos da ganaxolona podem ter uma  $t_{1/2}$  mais longa do que a ganaxolona, até 230 horas.

A ganaxolona é excretada no leite materno, as concentrações foram aproximadamente 4 vezes superiores às detetadas no plasma (ver secção 4.6).

## Proporcionalidade e acumulação da dose

A farmacocinética da ganaxolona é geralmente linear entre 200 mg e 600 mg (ou seu equivalente pediátrico). Quando a dose é administrada três vezes por dia, as razões de acumulação da  $C_{\text{máx}}$  e da  $\text{AUC}_{\text{tau}}$  são 1,5 vezes e 1,7 vezes, respetivamente.

## Populações especiais

### Efeito da idade, sexo, raça

As análises farmacocinéticas da população demonstraram que não existiam efeitos clinicamente relevantes da idade, do sexo ou da raça na exposição à ganaxolona. A CL, o V e a dose máxima absorvida seguem uma relação alométrica com o peso. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes em crianças com peso corporal inferior a 28 kg devido a dosagem com base no peso. Simulações farmacocinéticas da população indicam que a exposição à ganaxolona em adultos foi inversamente correlacionada com o peso corporal. Atualmente, a relevância clínica é desconhecida, uma vez que a eficácia e segurança só foram demonstradas para doentes pediátricos com CDD com baixo peso corporal.

### População pediátrica

As exposições farmacocinéticas observadas em doentes no estudo 1042-CDD-3001 foram comparáveis nos grupos etários de 2 a menos de 6 anos de idade (peso médio 14,8 kg, n=45), de 6 a menos de 12 anos de idade (peso médio 22,6 kg, n=28), e de 12 a menos de 18 anos de idade (peso médio 36,1 kg, n=16), e de mais de 18 anos de idade (peso médio 35,1 kg, n=2). Não existem dados farmacocinéticos em crianças com menos de 2 anos de idade.

### Insuficiência renal

A farmacocinética da ganaxolona não foi significativamente alterada em doentes com insuficiência renal grave. Após a administração oral de uma dose única de 300 mg em indivíduos com insuficiência renal grave (depuração da creatina entre 15 e 30 ml/min), a  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  da ganaxolona diminuiu 8 % e a  $C_{\text{máx}}$  diminuiu 11 %, em comparação com a observada em indivíduos com função renal normal (depuração da creatinina  $\geq 90$  ml/min, conforme estimado por Cockcroft-Gault). Os doentes com doença renal em fase terminal não foram estudados.

### Insuficiência hepática

A influência da insuficiência hepática na farmacocinética da ganaxolona foi estudada após uma dose oral única de 300 mg. Não foram observados efeitos clinicamente significativos nas exposições da ganaxolona após a administração em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh A) e moderada (Child-Pugh B). Os doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) apresentaram um aumento de aproximadamente 5,8 vezes na  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ , em comparação com os doentes com função hepática normal (ver secção 4.2).

## Estudos de interação medicamentosa

### Avaliação in vitro das interações medicamentosas

Estudos in vitro com ganaxolona demonstraram que não se preveem outras interações farmacocinéticas. A ganaxolona não é um inibidor nem um indutor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4. In vitro, a ganaxolona não inibiu o UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. A ganaxolona não inibe a BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ou BSEP. A ganaxolona não é um substrato da BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ou OATP1B3.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou de genotoxicidade.

#### Toxicidade de dose repetida

Os efeitos primários em animais foram observações clínicas do sistema nervoso central (p. ex., sedação), que foram limitadoras da dose e atribuídas a farmacologia exagerada.

No estudo de toxicologia de dose repetida de 12 meses em cães, observou-se um aumento da frequência cardíaca dependente da dose  $\geq 3$  mg/kg/dia (semelhante aos níveis de exposição clínica) e ocorreram incidências de taquicardia sinusal em doses mais elevadas. Não se verificaram alterações nos intervalos QTc, nos parâmetros da pressão arterial ou nos correlatos histopatológicos.

#### Carcinogenicidade/genotoxicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a ganaxolona. A ganaxolona não é considerada genotóxica.

#### Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Os estudos de toxicidade relativos à função reprodutora e ao desenvolvimento têm um valor limitado, uma vez que os níveis de exposição estavam muito abaixo dos níveis clinicamente relevantes.

No estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário inicial em ratos, ocorreram alterações na ciclicidade do estro.

No estudo combinado de desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a duração da gestação foi ligeiramente prolongada e ocorreram ligeiros atrasos no crescimento da descendência e nos marcos de desenvolvimento relacionados.

Estudos em ratos lactantes indicam que a ganaxolona e os seus metabolitos são excretados no leite, com concentrações geralmente mais elevadas no leite em comparação com as detetadas no plasma.

Desconhece-se se a ganaxolona atravessa a placenta.

#### Toxicidade juvenil

As alterações histológicas em ratos jovens foram semelhantes às observadas em ratos adultos com base na exposição à AUC. A sedação ocorreu com níveis de exposição mais baixos em adultos do que em animais jovens. Ocorreu uma diminuição do ganho de peso corporal e um atraso na maturação sexual em homens e mulheres jovens, sem efeitos sobre o ciclo éstrico ou quaisquer parâmetros de fertilidade ou reprodutivos. Os níveis de exposição em animais jovens foram semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica.

A administração de ganaxolona causou um aumento dependente da dose na neurodegenerescência em várias regiões cerebrais, consistente com os resultados de outros moduladores GABA. Não se verificaram consequências funcionais e neurocomportamentais deste efeito no estudo juvenil de 13 semanas. Os níveis de exposição em animais jovens foram semelhantes ou inferiores aos níveis de exposição clínica.

### Abuso

A ganaxolona partilha uma pista interoceptiva interna/subjetiva com benzodiazepinas e autoadministração apoiada de forma dose-dependente num modelo de recompensa de roedores, sugerindo que a ganaxolona tem características de reforço semelhantes às benzodiazepinas.

### Dependência

Estudos em animais sugerem que a descontinuação abrupta da ganaxolona pode causar sintomas de privação.

### Estudos com metabolitos

Com base em dados in vitro, não pode ser excluído um potencial efeito hormonal do metabolito M2 em exposições clínicas. Num estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas com administração direta de M2, observou-se atrofia acinar e diminuição da secreção na glândula prostática e glândulas vesículas seminais em ratos machos, o que se correlacionou com a diminuição do peso da glândula prostática. Isto ocorreu em níveis ligeiramente acima dos níveis de exposição clínica, e a relevância clínica permanece desconhecida.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hipromelose (E464)  
Álcool polivinílico (E1203)  
Lauril sulfato de sódio (E487)  
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)  
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)  
Benzoato de sódio (E211)  
Ácido cítrico, anidro (E330)  
Citrato de sódio di-hidratado (E311)  
Aroma artificial de cereja (incluindo propilenoglicol [E1520] e álcool benzílico [E1519])  
Sucralose (E955)  
Emulsão de simeticone (simeticone, polissorbato 65, metilcelulose, polietilglicolmonoestearato, monoestearato de glicerol, goma xantana, ácido benzoico [E210], ácido sórbico e água purificada)  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Utilizar no prazo de 30 dias após a primeira abertura do frasco.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com uma tampa de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças (CR) revestida com uma folha fina de indução embalada numa caixa de cartão, juntamente com seringas doseadoras orais reutilizáveis calibradas (êmbolo PEAD e cano de polipropileno) e um(s) adaptador(es) de frasco (polietileno de baixa densidade).

Cada embalagem contém:

- um frasco de 110 ml com duas seringas doseadoras orais de 3 ml, duas seringas doseadoras orais de 12 ml e um adaptador de frasco, ou
- cinco frascos de 110 ml com cinco seringas doseadoras orais de 12 ml e cinco adaptadores de frascos.

Cada seringa de 12 ml é graduada em incrementos de 0,25 ml e cada seringa de 3 ml é graduada em incrementos de 0,1 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual (incluindo quaisquer adaptadores de frasco utilizados/não utilizados e seringas doseadoras orais reutilizáveis) devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UE/1/23/1743/001  
UE/1/23/1743/002

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlândia

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**
- **Obrigações de concretizar as medidas pós-autorização**

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZTALMY 50 mg/ml suspensão oral  
ganaxolona

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 50 mg de ganaxolona.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), benzoato de sódio (E211), aroma artificial de cereja (incluindo álcool benzílico [E1519]), emulsão de simeticone (incluindo ácido benzoico [E210]). Para mais informações, consulte o folheto informativo.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral

1 embalagem de frasco:

Frasco de 1 × 110 ml

2 x seringas de administração oral reutilizáveis de 12 ml

2 x seringas doseadoras orais reutilizáveis de 3 ml

1 adaptador de frasco

Embalagem com 5 frascos:

5 × frascos de 110 ml

5 x seringas de administração oral reutilizáveis de 12 ml

5 adaptadores do frasco

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Agitar bem antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

Eliminar a porção não utilizada 30 dias após a primeira abertura.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UE/1/23/1743/001  
UE/1/23/1743/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZTALMY

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITA CONTENTORAS****RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZTALMY 50 mg/ml suspensão oral  
ganaxolona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 50 mg de ganaxolona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: E218, E216, E211, E1519, E210. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão oral  
110 ml

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Via oral  
Agitar bem antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Eliminar 30 dias após a primeira abertura.  
Eliminar até: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UE/1/23/1743/001  
UE/1/23/1743/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### ZTALMY 50 mg/ml suspensão oral ganaxolona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar, ou de a sua criança começar a tomar, este medicamento, pois contém informação importante.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

1. O que é ZTALMY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou antes de a sua criança tomar ZTALMY
3. Como tomar ZTALMY
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZTALMY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é ZTALMY e para que é utilizado

ZTALMY contém a substância ativa ganaxolona, um esteroide neuroativo que atua ligando-se a recetores específicos e impede que o cérebro tenha crises epiléticas.

ZTALMY é utilizado no tratamento de crises epiléticas associadas a uma perturbação rara denominada «perturbação da deficiência do tipo 5 da quinase dependente da ciclina (CDKL5)» (CDD) em doentes dos 2 aos 17 anos de idade. Se ZTALMY estiver a ajudar no tratamento das crises epiléticas, pode continuar a ser utilizado quando o doente ou a sua criança completam 18 anos.

ZTALMY é utilizado em associação com outros medicamentos antiepiléticos.

Este medicamento reduzirá o número de crises epiléticas diárias que poderá sofrer ou que a sua criança poderá sofrer.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar ou antes de a sua criança tomar ZTALMY

**Não tome ZTALMY** se tem alergia à ganaxolona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

#### Advertências e precauções

**Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZTALMY se:**

- **se sente sonolento ou se a sua criança estiver sonolenta**  
ZTALMY pode causar sonolência ou letargia, ou a sensação de estar excessivamente calmo e relaxado (ou seja, de estar sedado). Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZTALMY, se tiver alguma preocupação relativamente a estes efeitos ou se estiver a tomar depressores do sistema nervoso central, como outros medicamentos para tratar crises epiléticas, opioides, antidepressivos ou álcool, uma vez que estes podem aumentar a sonolência e os

efeitos sedativos de ZTALMY.

- **tiver tido, ou se a sua criança tiver tido, pensamentos acerca de comportamentos autolesivos ou suicídio**

Se notar alterações não usuais do seu humor ou comportamento ou se tiver pensamentos relacionados com comportamentos autolesivos ou suicidas, **contacte imediatamente o seu médico.**

Se está a cuidar de uma criança com CDD, mantenha-se atento a quaisquer alterações incomuns de humor ou de comportamento ou a algo que possa indicar que a criança está a pensar autolesionar-se ou cometer suicídio. **Se notar algum destes sinais, contacte imediatamente o seu médico.**

- **tem, ou se a sua criança tem, antecedentes de alcoolismo ou de toxicodependência**

ZTALMY tem potencial para utilizado de forma abusiva ou para os fins errados. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZTALMY se tiver antecedentes médicos de abuso de álcool ou drogas.

- **tem, ou a sua criança tem, problemas hepáticos graves**

O médico irá monitorizá-lo atentamente durante o tratamento e poderá reduzir a dose de ZTALMY.

### **Crianças e adolescentes**

ZTALMY não deve ser administrado a crianças com menos de 2 anos de idade, uma vez que não existe informação sobre a utilização em crianças com menos de 2 anos de idade.

### **Outros medicamentos e ZTALMY**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar, outros medicamentos. A toma de ZTALMY com determinados medicamentos diferentes pode causar efeitos indesejáveis, afetar a forma como os outros medicamentos atuam ou afetar a forma como ZTALMY atua.

Não comece a tomar nem pare de tomar outros medicamentos sem falar primeiro com o seu médico ou farmacêutico.

Informe o seu médico, caso esteja a tomar, ou caso a sua criança esteja a tomar, algum dos seguintes medicamentos, uma vez que poderá ser necessário ajustar a dose de ZTALMY:

- Os medicamentos que contêm valproato, que são utilizados para tratar a epilepsia, podem obrigar a que a sua dose de ZTALMY seja inferior;
- Os medicamentos que podem reduzir o modo de atuação de ZTALMY podem obrigar a que a sua dose de ZTALMY seja mais elevada;
- Outros medicamentos antiepiléticos ou anticonvulsivantes, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona;
- Antibióticos como a rifampicina;
- Hiperião (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para o tratamento da depressão ligeira.

A interação entre este medicamento e os contraceptivos orais não foi investigada. Fale com o seu médico se estiver a tomar contraceptivos orais.

### **ZTALMY com álcool**

Não deve consumir álcool, uma vez que este pode aumentar a sonolência e os efeitos sedativos de ZTALMY.

### **Gravidez**

Se está grávida ou se pensa que pode estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

ZTALMY não é recomendado caso esteja grávida ou caso seja uma mulher em idade fértil e não esteja a utilizar métodos contraceptivos.

#### **Amamentação**

Não tome ZTALMY durante a amamentação, a menos que o seu médico decida que os benefícios de tomar ZTALMY são superiores a quaisquer potenciais riscos.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

ZTALMY pode fazê-lo sentir-se sonolento/letárgico. Se tal acontecer, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize qualquer máquina até se sentir mais desperto.

#### **ZTALMY contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cada ml, ou seja, é essencialmente «isento de sódio».

#### **ZTALMY contém benzoato de sódio e ácido benzoico**

Este medicamento contém 0,92 mg de benzoato de sódio e 0,00068 mg de ácido benzoico por ml. O benzoato de sódio e o ácido benzoico podem aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

#### **ZTALMY contém álcool benzílico**

Este medicamento contém 0,00023 mg de álcool benzílico por ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas. O álcool benzílico foi associado ao risco de efeitos indesejáveis graves, incluindo problemas respiratórios (denominados «síndrome de gasping»), em crianças pequenas. Não administre ao seu bebé recém-nascido (até 4 semanas de idade), a menos que seja recomendado pelo seu médico. Não utilize durante mais de uma semana em crianças pequenas (com menos de 3 anos de idade), a menos que tal seja indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Risco acrescido devido à acumulação em crianças pequenas. Consulte o seu médico ou farmacêutico, se está grávida ou a amamentar ou se tem uma doença hepática ou renal. Isto porque grandes quantidades de álcool benzílico podem acumular-se no seu organismo e causar efeitos indesejáveis (denominados «acidose metabólica»).

#### **ZTALMY contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo**

Este medicamento contém 1,02 mg de para-hidroxibenzoato de metilo e 0,2 mg de para-hidroxibenzoato de propilo por ml, o que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

### **3. Como tomar ZTALMY**

ZTALMY é administrado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento da epilepsia. Tome sempre este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Trata-se de uma suspensão oral (um líquido a engolir). O seu médico ou farmacêutico indicar-lhe-á a quantidade (em ml) da suspensão oral a tomar todos os dias e o número de vezes por dia que deve tomá-la.

**O seu médico calculará a dose de acordo com o seu peso corporal.** Pode iniciar o tratamento com uma dose baixa, que o seu médico aumentará gradualmente ao longo do tempo.

Se tiver insuficiência hepática grave, o seu médico irá iniciar com uma dose mais baixa e seguir um esquema de titulação diferente.

Doentes com peso inferior ou igual a 28 kg

O doente ou a sua criança terão a sua dose gradualmente aumentada ao longo de 4 semanas até receberem a dose diária máxima recomendada de 63 mg/kg/dia, administrada em três doses separadas de 8 em 8 horas.

### Doentes que pesem mais de 28 kg

O doente ou a sua criança terão a sua dose gradualmente aumentada ao longo de 4 semanas até receberem a dose diária máxima recomendada de 1800 mg/kg/dia, administrada em três doses separadas de 8 em 8 horas.

Recomenda-se que tome 3 doses iguais ao longo do dia. No entanto, ZTALMY pode fazê-lo sentir-se sonolento, e o seu médico pode decidir que lhe deve ser administrada uma dose mais baixa durante o dia e uma dose mais elevada à noite, para evitar quaisquer efeitos de sonolência durante o dia.

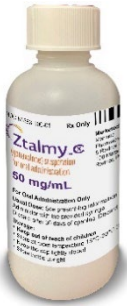
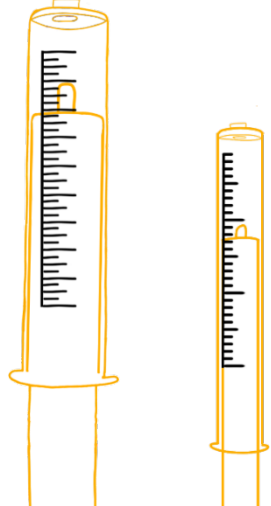
Fale com o seu médico, se tiver dúvidas sobre a sua dose ou se considerar que esta poderá ter de ser alterada.


### Como tomar ZTALMY

- Tome o medicamento durante ou pouco tempo após as refeições
- Se possível, tente tomar com tipos de alimentos semelhantes (por exemplo, teor de gordura semelhante) para obter sempre o mesmo efeito
- Não misture ZTALMY com alimentos ou bebidas
- Para garantir que toma uma dose precisa, utilize as seringas de administração oral reutilizáveis fornecidas em cada embalagem.

### Instruções de utilização

Cada embalagem de frasco individual é fornecida com:

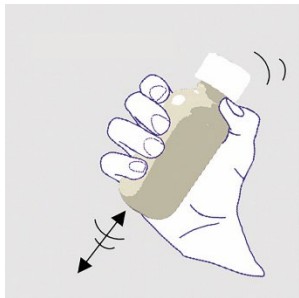
<p>Um frasco de suspensão oral fechado com uma tampa resistente à abertura por crianças</p>	
<p>Duas seringas doseadoras orais reutilizáveis de 12 ml e duas de 3 ml</p>	




Um adaptador de frasco	

ZTALMY é também fornecido numa embalagem com cinco frascos de suspensão oral, cinco seringas de administração oral reutilizáveis de 12 ml e cinco adaptadores de frascos. Tenha em atenção que a embalagem que contém cinco frascos de ZTALMY não inclui uma seringa doseadora oral reutilizável de 3 ml.

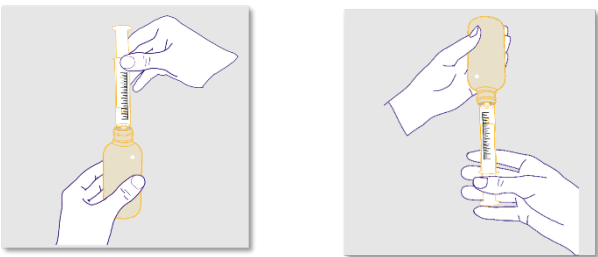
- Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, se tiver dúvidas sobre como preparar ou tomar a dose prescrita de ZTALMY.
- Irá receber seringas de administração oral reutilizáveis de 12 ml e 3 ml na embalagem única de frasco. Se a sua dose for igual ou inferior a 3 ml, utilize as seringas de 3 ml mais pequenas para tomar o medicamento. Se a sua dose for superior a 3 ml, utilize as seringas de 12 ml maiores para tomar a sua dose.
- Utilize sempre a seringa doseadora oral reutilizável correta fornecida com ZTALMY para se certificar de que mede a quantidade correta de ZTALMY. Não utilize uma colher caseira. Não misture ZTALMY com alimentos ou bebidas para administrar.
- Cada seringa doseadora de 3 ml pode ser utilizada por 16 dias consecutivos. Após 16 dias, deite fora a seringa doseadora utilizada e utilize a seringa de reserva contida na embalagem.
- Utilize ZTALMY num prazo de 30 dias após a primeira abertura do frasco. Existe espaço no rótulo do frasco para anotar a data de eliminação do frasco após a abertura, para que não se esqueça.
- Após 30 dias, elimine qualquer quantidade de ZTALMY que não tenha sido utilizada e utilize um frasco novo.

#### Preparação do frasco:

<p>1. Segure o frasco na mão e agite-o bem para cima e para baixo durante 1 minuto.</p> <p>Agite sempre bem o frasco durante 1 minuto e, em seguida, deixe o frasco repousar durante 1 minuto para que qualquer espuma que se acumule durante a agitação possa estabilizar antes de medir e administrar <b>cada dose</b> de ZTALMY. Isto ajuda-o a medir a quantidade correta do medicamento.</p> <p><b>NOTA:</b> Este passo deve ser adotado para cada dose do medicamento.</p>	
<p>2. Retire a tampa resistente à abertura por crianças do frasco, empurrando-a para baixo e virando-a para a esquerda (no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio).</p>	

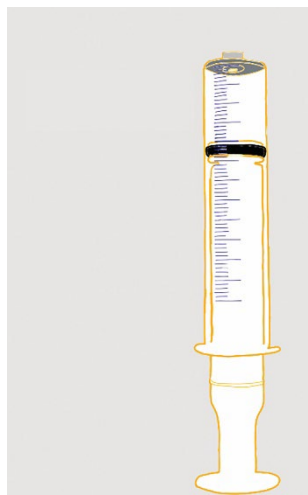
	
<p>3. Perfure e retire o selo de indução do frasco.</p> <p><b>NOTA:</b> Este passo destina-se apenas à primeira utilização do frasco.</p>	
<p>4. Segure firmemente o frasco com uma mão, empurrando em simultâneo o adaptador para o interior do gargalo com a outra mão, e certifique-se de que este se encontra totalmente inserido. O adaptador pode desencaixar-se e causar entupimento, caso não esteja totalmente inserido.</p> <p><b>NOTA:</b> Não retire o adaptador de pressão do frasco após a sua inserção.</p>	

Preparação da dose:

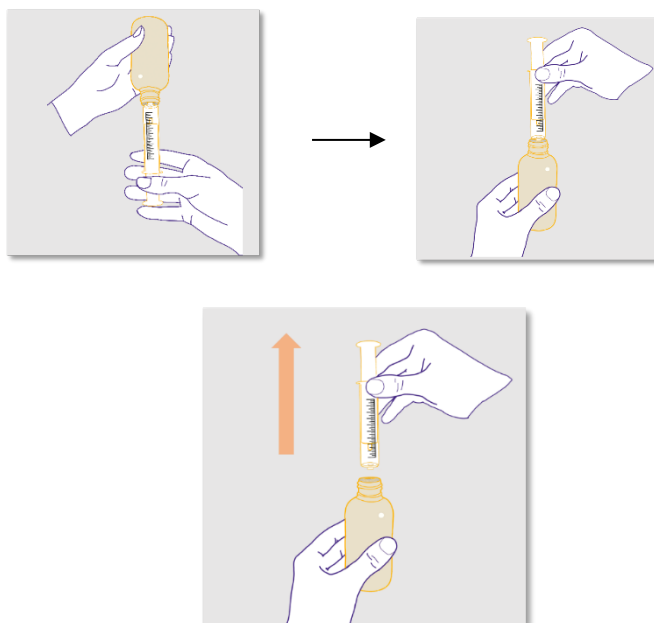
<p>5. Insira a ponta da seringa doseadora oral reutilizável correta totalmente no adaptador do frasco e, com a seringa oral posicionada, vire o frasco ao contrário.</p> <p>É importante que utilize a seringa doseadora oral reutilizável correta para medir a sua dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se a sua dose for igual ou inferior a 3 ml (150 mg), deve utilizar a seringa de 3 ml mais pequena.</li> <li>• Se a sua dose for superior a 3 ml (150 mg), deve utilizar a seringa de 12 ml maior.</li> </ul>	
<p>6. Puxe lentamente o êmbolo da seringa para trás, de modo que o volume necessário (número de ml) da solução seja aspirado para a seringa. Alinhe a extremidade do</p>	

êmbolo com a marcação volumétrica necessária, conforme exemplificado ao lado.

Se existir uma bolha de ar na seringa, empurre o líquido de volta para dentro do frasco, mantendo o frasco invertido e repita o Passo 6 até a bolha ter desaparecido.

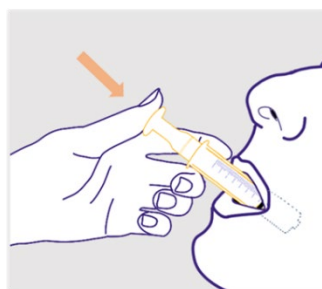


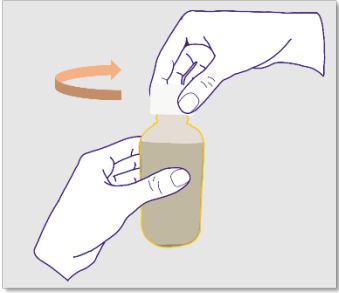
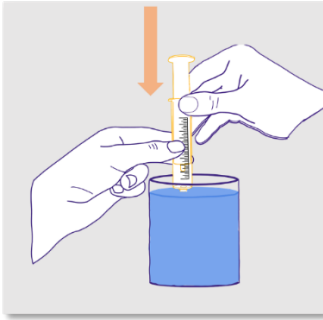
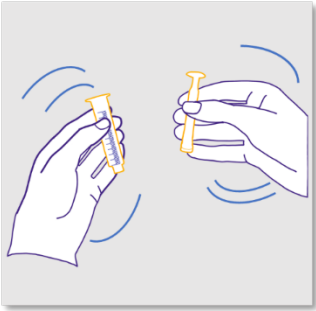
7. Vire o frasco para cima e retire cuidadosamente a seringa doseadora oral do adaptador.



Tomar ou administrar ZTALMY:

8. Coloque a ponta da seringa doseadora oral no interior da bochecha e empurre suavemente o êmbolo para libertar o medicamento. Não empurre o êmbolo à força nem dirija o medicamento para a parte de trás da boca ou da garganta.



<p>9. Enrosque bem a tampa resistente à abertura por crianças no frasco, virando-a para a direita (no sentido dos ponteiros do relógio). Não precisa de remover o adaptador do frasco; a tampa encaixará sobre ele.</p>	
<p>10. Lave a seringa doseadora oral imediatamente após a utilização. Retire o êmbolo do cano da seringa e lave as duas partes com água da torneira à temperatura ambiente.</p> <p><b>Atenção:</b>  <b>Não utilize lixívia nem quaisquer outras soluções de limpeza agressivas.</b>  <b>Não lave a seringa doseadora oral na máquina de lavar a louça.</b></p>	
<p>11. Sacuda qualquer água de ambas as partes da seringa e deixe-a secar ao ar separadamente até à utilização seguinte. Certifique-se de que ambas as partes estão completamente secas antes de colocar o êmbolo no cano da seringa para a utilização seguinte. Se ambas as partes não estiverem completamente secas antes da dose seguinte, utilize a seringa sobresselente adequada fornecida na embalagem.</p> <p>Quando utilizar a seringa de 12 ml que acompanha cada frasco, não deite fora as seringas doseadoras orais reutilizáveis até o frasco estar vazio. Quando utilizar a seringa de 3 ml, elimine-a após 16 dias.</p>	
<p>12. Repita os passos 1-3 e 6-12 para cada dose seguinte.</p>	

### **Se tomar mais ZTALMY do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais ZTALMY do que deveria, informe imediatamente um médico ou farmacêutico, ou contacte o serviço de urgência do hospital mais próximo, e leve o medicamento consigo. Pode sentir-se tonto ou sonolento, se tomar uma quantidade excessiva do medicamento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar ZTALMY**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, a dose em falta pode ser tomada até 4 horas antes da dose seguinte programada. Quando a dose seguinte tiver de ser administrada em menos de 4 horas, recomenda-se que a dose não seja administrada e que continue com a dose seguinte programada.



### **Se parar de tomar ZTALMY**

Não reduza a dose nem deixe de tomar ZTALMY sem falar primeiro com o seu médico. A interrupção abrupta deste tratamento pode fazer aumentar as suas crises epiléticas. O médico irá explicar-lhe como parar gradualmente de tomar ZTALMY.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Poderá ter os seguintes efeitos indesejáveis associados a este medicamento. **Informe o médico** se tiver algum dos seguintes sintomas:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- sensação de letargia ou sonolência;
- febre.

**Frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 100 pessoas):

- sentir-se excessivamente calmo ou relaxado;
- sentir-se excessivamente cansado durante o dia ou dormir mais tempo do que o habitual à noite;
- falta de energia;
- sialorreia;
- produção de mais saliva do que o habitual.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar ZTALMY**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Elimine qualquer medicamento não utilizado 30 dias após a primeira abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de ZTALMY

- A substância ativa é a ganaxolona. Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de ganaxolona.
- Os outros componentes são: hipromelose (E464), poli(álcool vinílico (E1203), lauril sulfato de sódio (E487), para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), benzoato de sódio (E211), ácido cítrico anidro (E330), citrato de sódio di-hidratado (E311), aroma artificial de cereja (incluindo propilenoglicol [E1520] e álcool benzílico [E1519]), sucralose (E955), emulsão de simeticone (simeticone, polissorbato 65, metilcelulose, polietileno, glicerol monoestearato, monoesterato de glicerol, goma xantana, ácido benzoico [E210], ácido sórbico e água purificada), água purificada (ver também a secção 2 «ZTALMY contém sódio», «ZTALMY contém benzoato de sódio», «ZTALMY contém ácido benzoico», «ZTALMY contém álcool benzílico» e «ZTALMY contém para-hidroxibenzoato de metilo e para-hidroxibenzoato de propilo»).

### Qual o aspeto de ZTALMY e conteúdo da embalagem

ZTALMY é uma suspensão oral branca a esbranquiçada. É fornecido num frasco de plástico que tem uma tampa de plástico resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 110 ml de suspensão oral.

ZTALMY é fornecido em embalagens de:

- um frasco de suspensão oral, duas seringas doseadoras orais de 12 ml e duas de 3 ml e um adaptador de frasco; ou
- cinco frascos de suspensão oral, cinco seringas doseadoras orais de 12 ml e cinco adaptadores de frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlândia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**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

**França**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Κύπρος**

Lifepharm (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.  
Tel.: + 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

**Este folheto foi revisto pela última vez em:**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.