

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZTALMY 50 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține ganaxolonă 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală conține:

- 0,92 mg de benzoat de sodiu
- 0,00068 mg acid benzoic
- 0,00023 mg alcool benzilic
- 1,02 mg parahidroxibenzoat de metil
- 0,2 mg parahidroxibenzoat de propil

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală.

Suspensie de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZTALMY este indicat pentru tratamentul adjuvant al convulsiilor epileptice asociate cu CDD [tulburarea de deficit de kinază dependentă de ciclina de tip 5 (CDKL5)] la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. ZTALMY poate fi continuat la pacienții cu vârsta de cel puțin 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de medici cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Doze

Copii și adolescenți

ZTALMY trebuie titrat treptat pentru a obține un răspuns clinic individual și tolerabilitate. Orice pacient care nu tolerează etapele de dozare prezentate în tabelele de mai jos poate fi menținut la doza mai mică timp de câteva zile suplimentare înainte de a trece la doza următoare. Dacă doza următoare tot nu este tolerată, pacienții pot reveni la doza anterioară mai mică.

Se recomandă ca doza zilnică totală să fie administrată în 3 doze egale pe tot parcursul zilei. Dacă acest lucru nu este tolerat de un pacient, doza poate fi ajustată pentru a gestiona simptomele (de exemplu, somnolență), cu condiția administrării dozei zilnice totale.

Pacienți cu greutatea ≤ 28 kg

Doza zilnică maximă recomandată este de 63 mg/kg/zi administrată în trei doze separate (o dată la 8 ore). În general, este necesară o doză minimă de 33 mg/kg/zi.

Graficul de titrare recomandat pentru pacienții care cântăresc 28 kg sau mai puțin este prezentat mai jos:

Săptămâna	Doză (administrat de 3 ori pe zi)	ml/kg per doză unică	Doza zilnică totală
Săptămâna 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Săptămâna 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Săptămâna 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Săptămâna 4 – în curs	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Pacienți cu greutatea > 28 kg

Doza zilnică maximă recomandată este de 1 800 mg pe zi, administrată în trei doze separate (o dată la 8 ore). În general, este necesară o doză minimă de 900 mg/zi.

Graficul de titrare recomandat pentru pacienții cu greutatea mai mare de 28 kg este prezentat mai jos:

Săptămâna	Doză (administrat de 3 ori pe zi)	ml per doză unică	Doza zilnică totală
Săptămâna 1	150 mg	3	450 mg
Săptămâna 2	300 mg	6	900 mg
Săptămâna 3	450 mg	9	1 350 mg
Săptămâna 4 – în curs	600 mg	12	1 800 mg

Adulți

Eficacitatea și siguranța inițierii tratamentului cu ZTALMY la pacienții cu vârsta peste 17 ani nu au fost încă stabilite. La adolescenții la care s-a demonstrat un beneficiu clar al tratamentului, tratamentul poate fi continuat la vârsta adultă. Inițierea tratamentului la adulți nu este însă recomandată deoarece eficacitatea și siguranța nu au fost încă stabilite la această populație (vezi pct. 5.1 și 5.2)

Oprirea tratamentului

Dacă tratamentul cu ZTALMY trebuie oprit, doza trebuie redusă treptat. La pacienții care cântăresc 28 kg sau mai puțin, scăderea dozei zilnice totale trebuie să fie de 15 mg/kg o dată la patru zile. La pacienții cu greutatea peste 28 kg, scăderea dozei zilnice totale trebuie să fie de 450 mg o dată la patru zile. ZTALMY poate fi oprit imediat și fără reducerea titrării în caz de urgență, însă se recomandă reducerea titrării pentru a reduce riscul de creștere a frecvenței convulsiilor și a statusului epileptic.

Doze omise

Dozele omise pot fi administrate cu până la 4 ore înainte de următoarea doză programată. Când următoarea doză trebuie administrată în mai puțin de 4 ore, se recomandă omiterea dozei și continuarea tratamentului cu următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu există informații privind utilizarea ZTALMY la pacienții cu CDD cu vârsta de 65 de ani și peste. Dozele la pacienții vârstnici trebuie alese cu atenție, în funcție de starea clinică și de medicamentele administrate concomitent. La inițierea tratamentului la vârstnici se recomandă monitorizare clinică atentă.

Insuficiență renală

ZTALMY poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Nu se știe dacă ZTALMY este dializabil (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh B) (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) doza inițială țintă trebuie să fie de o treime din doza recomandată țintă. Titrarea dozelor trebuie efectuată astfel cum se detaliază în tabelul (tabelele) de mai jos.

Doza la pacienții cu insuficiență hepatică severă cu greutatea de 28 kg sau mai mică este indicată mai jos:

Săptămâna	Doză (administrat de 3 ori pe zi)	ml/kg per doză unică	Doza zilnică totală
Săptămâna 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Săptămâna 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Săptămâna 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
Săptămâna 4 – în curs	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Doza la pacienții cu insuficiență hepatică severă care cântăresc peste 28 kg este indicată mai jos:

Săptămâna	Doză (administrat de 3 ori pe zi)	ml per doză unică	Doza zilnică totală
Săptămâna 1	50 mg	1	150 mg
Săptămâna 2	100 mg	2	300 mg
Săptămâna 3	150 mg	3	450 mg
Săptămâna 4 – în curs	200 mg	4	600 mg

La pacienții cu insuficiență hepatică severă pot fi luate în considerare doze mai mari sau mai mici, pe baza răspunsului clinic individual și a tolerabilității.

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a ZTALMY la sugari cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea ZTALMY la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare orală. Nu sunt disponibile date privind fezabilitatea administrării prin tub de alimentare enterală.

ZTALMY trebuie administrat în timpul mesei sau la scurt timp după masă și fiecare doză trebuie administrată cu tipuri similare de alimente, dacă este posibil (vezi pct. 5.2). A nu se amesteca cu alimente sau băuturi înainte de administrare.

ZTALMY trebuie administrat numai cu seringile de dozare orală reutilizabile furnizate în fiecare ambalaj pentru o administrare mai precisă a dozei.

Fiecare seringă orală reutilizabilă de 12 ml este gradată la 0,25 ml (fiecare creștere de 0,25 ml corespunde cu 12,5 mg ganaxolonă), iar fiecare seringă orală reutilizabilă de 3 ml este gradată la 0,1 ml (fiecare creștere de 0,1 ml corespunde cu 5 mg ganaxolonă). Doza calculată trebuie rotunjită la gradația cea mai apropiată. Dacă doza calculată este de 3 ml (150 mg) sau mai mică, trebuie folosită seringă orală mai mică, de 3 ml. Dacă doza calculată este mai mare de 3 ml (150 mg), trebuie folosită seringă orală mai mare, de 12 ml.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Somnolență și sedare

ZTALMY cauzează somnolență și sedare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Alte depresoare ale Sistemului Nervos Central (SNC), inclusiv medicamentele anticonvulsivante utilizate concomitent, opioidele, antidepresivele și alcoolul, ar putea potența efectul de somnolență și sedare.

Comportament și ideatie suicidară

S-au raportat comportament și ideatie suicidară la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (AED) în mai multe indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo efectuate cu medicamente antiepileptice a arătat un risc puțin crescut de comportament și ideatie suicidară. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut. Datele disponibile nu exclud posibilitatea creșterii riscului asociat cu ganaxolona.

Îngrijitorii pacientului trebuie sfătuiți să monitorizeze semnele de comportament și ideatie suicidară, sau de autovătămare în timpul tratamentului și atunci când devin necesare modificări ale schemei de tratament. Îngrijitorii pacienților trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne de comportament și ideatie suicidară sau de autovătămare.

Consumul de alcool

S-a demonstrat că ganaxolona potențează efectele alcoolului la modelele pe animale. Pacienții nu au voie să consume alcool în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

Inductori ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4, de exemplu carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, primidona, rifampicina și sunătoarea, deoarece pot reduce expunerea la ganaxolonă (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) s-a observat o creștere a expunerii la ganaxolonă (vezi pct. 5.2). La acești pacienți se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Abuz

ZTALMY prezintă potențial de abuz (vezi pct. 5.3).

Dependența

Nu s-a putut evalua dependența fizică în timpul studiilor clinice cu ganaxolonă; studiile în model animal sugerează că oprirea bruscă a utilizării ganaxolonei poate cauza simptome de sevraj (vezi pct. 5.1 și 5.3). Prin urmare, se recomandă reducerea treptată a ganaxolonei conform recomandărilor de dozare, cu excepția cazului în care simptomele justifică oprirea imediată a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per fiecare doză zilnică, adică practic nu conține sodiu.

Acest medicament conține 0,92 mg benzoat de sodiu și 0,00068 mg acid benzoic în fiecare ml. Benzoatul, sarea și acidul benzoic pot intensifica icterul (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până în 4 săptămâni).

Acest medicament conține 0,00023 mg alcool benzilic la un ml. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic a fost asociat cu risc de reacții adverse severe, inclusiv probleme respiratorii (numite „sindrom de detresă”) la copii mici. Nu administrați copilului nou-născut (cu vârsta până în 4 săptămâni), cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră recomandă acest lucru. Nu utilizați mai mult de o săptămână la copii mici (sub 3 ani), cu excepția cazului în care aveți recomandări din partea medicului dumneavoastră sau a farmacistului. Risc crescut din cauza acumulării la copii mici. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți o boală de ficat sau rinichi. Acest lucru este necesar întrucât cantități mari de alcool benzilic se pot acumula în organismul dumneavoastră și pot provoca reacții adverse (denumite „acidoză metabolică”).

Acest medicament conține 1,02 mg parahidroxibenzoat de metil și 0,2 mg parahidroxibenzoat de propil în fiecare ml. Parahidroxibenzoatul de metil și parahidroxibenzoatul de propil pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A4 va reduce expunerea la ganaxolonă.

Utilizarea concomitentă a rifampicinei a redus ASC_{0-inf} pentru ganaxolonă cu aproximativ 57-68 %. Antiepilepticele inductoare de enzime (de exemplu, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul și primidona) și sunătoarea pot avea ca rezultat expuneri plasmatice la fel de scăzute ale ganaxolonei. La pacienții cu o doză stabilă de ganaxolonă sau la pacienții care inițiază sau măresc doza de medicamente antiepileptice inductoare enzimatiche concomitente sau de sunătoare, poate fi necesară creșterea dozei; nu trebuie însă depășită doza zilnică maximă (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de ganaxolonă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, a mărit ASC a ganaxolonei cu 17 % la subiecții sănătoși (C_{max} a fost nemodificat). Nu se preconizează ca modificările expunerilor la ganaxolonă, când este administrată concomitent cu inhibitori puternici, moderați sau slabi ai CYP3A4 sunt semnificative clinic.

Inhibitori ai UGT

Ganaxolona este o placă de substrat pentru UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B15. Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile medicamentoase cu ganaxolona în asociere cu inhibitori ai

UGT, precum valproatul. Reducerea dozei de ganaxolonă și/sau inhibitor al UGT poate fi necesară când se administrează în asociere.

Contraceptive orale

Interacțiunea potențială a ganaxolonei cu contraceptivele orale nu a fost investigată.

Interacțiunea cu etanolul

Utilizarea concomitentă cu depresoare SNC (inclusiv alcool) poate mări riscul de sedare și somnolență (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se interzică consumul de alcool în timpul tratamentului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Datele provenite din utilizarea ganaxolonei la femeile gravide sunt limitate. Studiile în model animal sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

ZTALMY nu este recomandat în sarcină și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Alăptarea

Ganaxolona și metaboliții săi se excretă în laptele matern. Pe baza unui aport mediu de lapte, doza relativă maximă de ganaxolonă calculată pentru sugari este de aproximativ 1 % din doza maternă. Nu se cunoaște efectul ganaxolonei asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, nu se poate exclude riscul pentru copilul alăptat.

Trebuie luată decizia de a opri alăptarea sau de a opri tratamentul cu ZTALMY, ținându-se cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectul ganaxolonei asupra fertilității la om sunt inexistente. Studiile în model animal sunt insuficiente în ceea ce privește fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ZTALMY are o influență moderată până la majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate cauza somnolență, sedare și reacții adverse asociate sedării, cum ar fi oboseală și ataxie și alte evenimente legate de SNC, cum ar fi amețeli (vezi pct. 4.4). Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicamente în studiile clinice la pacienții cu CDD sunt somnolență (29,4 %) și pirexie (23,5 %).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la ganaxolonă într-un studiu clinic pe pacienți cu CDD cu o durată medie de expunere de 411,5 zile (N = 102) sunt prezentate în tabelul de mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate,	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Sedare Hipersomnie Letargie Salivație
Tulburări gastrointestinale		Hipersecreție salivară
Tulburări generale și la nivelul locului de	Pirexie	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență și sedare

ZTALMY poate cauza somnolență și sedare. Într-un studiu controlat cu placebo pentru CDD, incidența somnolenței și a sedării a fost de 31,4 %, respectiv 3,9 % la pacienții tratați cu ZTALMY, comparativ cu 15,7 % și, respectiv, 3,9 % la pacienții tratați cu placebo. Aceste reacții adverse apar la începutul tratamentului și sunt legate de doză; simptomele pot scădea odată cu continuarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Personalul medical este rugat să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la supradozaj din studiile clinice este limitată. Reacțiile adverse ale sistemului nervos central (de exemplu, somnolență, sedare) au fost raportate ca fiind dependente de doză. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat și trebuie administrat tratament simptomatic adecvat, inclusiv monitorizarea semnelor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX27.

Mecanism de acțiune

Ganaxolona este un analog metilic al neurosteroidului endogen alopregnanolonă. Ganaxolona este un steroid neuroactiv care modulează în mod pozitiv și alosteric receptorii de acid gama-aminobutiric de tip A (GABA_A) din SNC prin interacțiunea cu un loc de recunoaștere care este diferit de alți modulatori alosterici ai receptorilor GABA_A.

Nu se cunoaște mecanismul exact prin care ganaxolona își exercită efectele terapeutice în tratamentul convulsiei asociate cu CDD, dar se consideră că efectele sale anticonvulsive rezultă din această modulare a funcției receptorului GABA_A care asigură modularea constantă sau tonică a neurotransmisiei inhibitoare mediate de GABA.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea în tratamentul convulsiilor asociate cu CDD la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste a fost stabilită într-un studiu unic, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani (studiul 1042-CDD-3001).

Pacienții înscriși în studiul 1042-CDD-3001 aveau o confirmare moleculară a variantei CDKL5 patogene sau probabil patogene, convulsiile lor erau insuficient controlate de cel puțin 2 medicamente anterioare cu AED concomitente și aveau cel puțin 16 convulsii de tip primar de convulsie per 28 de zile în fiecare perioadă de 1 lună în perioada de 2 luni anterioară screeningului.

În total au fost înscriși în studiu 101 pacienți (51 cu placebo și 50 cu medicamentul de studiu). Pacienții erau în cea mai mare parte de sex feminin (79,2 %; în concordanță cu datele demografice ale CDD) și cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani (medie [deviație standard (DS)]: 7,26 [4,55]), majoritatea fiind copii (copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani [82,2 %], adolescenți [16,8 %]), AED concomitente au fost administrate la 96 % din pacienți. Numărul mediu (DS) de AED concomitente utilizate de subiecți a fost de 2,2 (1,14) în grupul placebo și de 2,6 (1,40) în grupul cu ganaxolona. Cele mai frecvente (≥ 10 pacienți) AED concomitente au fost valproatul, levetiracetamul, clobazamul și vigabatrina.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost schimbarea procentuală față de momentul de referință a frecvenței convulsiilor motorii majore la 28 de zile în faza de tratament dublu-orb de 17 săptămâni. Convulsiile motorii majore sunt convulsii tonice bilaterale, clonice bilaterale, atonice, tonico-clonice generalizate și convulsii tonico-clonice focale sau bilaterale. La momentul de referință, numărul mediu (DS) de convulsii motorii majore pe parcursul a 28 de zile era de 104,8 (173,53) pentru placebo și 117,2 (138,62) pentru ganaxolonă.

La sfârșitul fazei de întreținere de 13 săptămâni, exista o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește schimbarea procentuală mediană față momentul de referință a frecvenței convulsiilor motorii majore la pacienții tratați cu ganaxolonă, comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi tabelul 1).

Tabelul 1 Studiul 1042-CDD-3001 Modificarea frecvenței convulsiilor motorii majore per 28 de zile în faza de întreținere de 13 săptămâni

	Placebo	Ganaxolonă
Frecvența convulsiilor la 28 de zile pentru tipurile de convulsii primare, N	51	49
Întreținere de 13 săptămâni, modificare procentuală mediană (DS)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Valoarea p a testului Wilcoxon		0,0097
Rata de răspuns, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Diferența (ÎI 95 %)		18,6 (2,0, 34,9)
valoare p ^a		0,0283

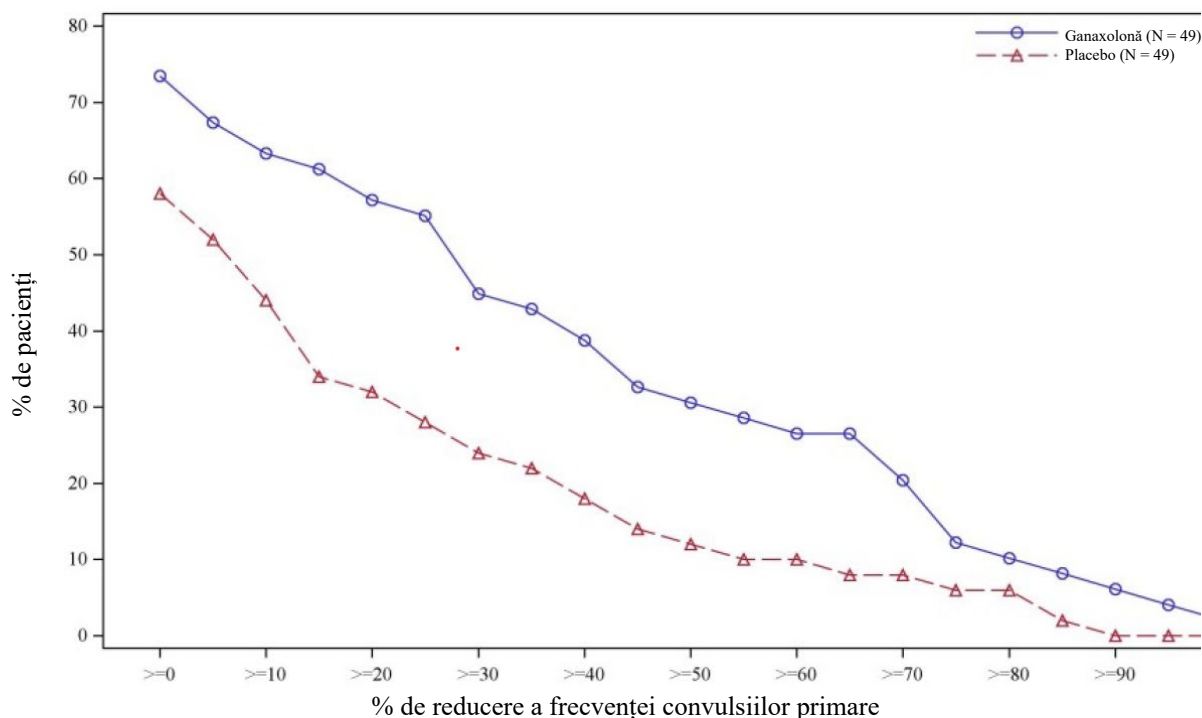
ÎI=95 % interval de încredere.

^a Răspunsul este definit ca o reducere de cel puțin 50 % față momentul de referință a frecvenței convulsiilor primare la 28 de zile. Valoarea P se bazează pe testul exact Fisher.

Curba de răspuns cumulativ arată că ganaxolona a produs scăderi mai mari decât placebo în frecvența convulsiilor la toate ratele de răspuns (vezi figura 1).

Figura 1

Studiul 1042-CDD-3001 Curbele de răspuns cumulativ ale frecvenței convulsiilor la 28 de zile pentru tipurile de convulsii primare – faza de întreținere de 13 săptămâni, intenție de tratament pentru populație



Datele din studiul deschis

Pacienții cu CDD care au participat la faza dublu-orb a 1042-CDD-3001 au avut oportunitatea să continue studiul și să participe la o fază de extindere deschisă. Obiectivul principal al fazei de extindere deschisă a fost siguranța și tolerabilitatea pe termen lung ale ganaxolonei. Pentru a intra în faza de extindere deschisă, pacienții au fost supuși unei titrări oarbe încrucișate la o doză zilnică maximă de 63 mg/kg la pacienții cu greutatea <28 kg sau de 1 800 mg/zi la pacienții cu greutatea de cel puțin 28 kg. Datele sunt raportate pentru 88 de pacienți care au participat la faza de extindere deschisă și cărora li s-a administrat ganaxolonă timp de până la 4,25 ani. Un total de 63,6 % din pacienți au întrerupt participarea la studiu în faza de extindere deschisă, predominant din cauza retragerii din partea subiectului/părinților (17,0 %), a lipsei de eficacitate (18,2 %) și a reacțiilor adverse (11,4 %).

Populație adultă

Populația cu CDD din Studiul 1042-CDD-3001 a cuprins în principal copii și adolescenți. Doi pacienți aveau vârsta de 19 ani la momentul înscrierii în studiu (unul randomizat la placebo, celălalt la ganaxolonă). Șapte pacienți au împlinit 18 ani în faza de extindere deschisă a studiului. Pentru acești pacienți (n=9), variația procentuală mediană a frecvenței convulsiilor motorii majore de la momentul de referință la ultimele 3 luni în faza deschisă a fost de -32,1 % (interval -86,2 % până la 72,7 %).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ZTALMY la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tulburare de deficiență CDKL5 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ganaxolona este absorbită rapid, cu un timp până la concentrația plasmatică maximă observată (T_{max}) de 2,0 până la 3,0 ore la starea de echilibru (C_{ss}). C_{ss} se realizează în decurs de 2-3 zile. Ganaxolona este supusă metabolismului de prim pasaj, biodisponibilitatea absolută a suspensiei de ganaxolonă este de aproximativ 13 %.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani (greutatea mediană de 14,8 kg), cu vârsta între 6 și < 12 ani (greutatea mediană de 22,6 kg) și cu vârsta între 12 și < 18 ani (greutatea mediană de 36,1 kg) au avut o C_{max} de 247, 269 și 293 ng/ml și ASC_{0-24} de 3 903, 3 998 și, respectiv, 4 106 ng*h/ml la administrarea unei doze de 21 mg/kg, cu o doză maximă de 600 mg de trei ori pe zi. Valorile C_{max} și ASC_{0-24} la pacienții adulți au fost de 292 ng/ml și, respectiv, 4 100 ng*h/ml.

Administrarea concomitentă a ganaxolonei cu o masă bogată în grăsimi a mărit valorile C_{max} de 2 ori și ASC de 3 ori comparativ cu nivelurile în condiții de repaus alimentar. Nu se cunoaște efectul diferitelor tipuri de alimente.

Distribuție

Ganaxolona se distribuie pe scară largă în organism, iar volumul său de distribuție este de aproximativ 580 l. Ganaxolona este legată în proporție de aproximativ 99 % de proteine în ser.

Metabolizare

Ganaxolona este metabolizată pe scară largă la om și au fost detectați peste 50 de metaboliți de fază 1 și fază 2. Nu a fost încă caracterizat profilul metaboliților ganaxolonei la starea de echilibru. Profilul metabolitului la starea de echilibru poate fi diferit de doza unică având în vedere $t_{1/2}$ lung al ganaxolonei. Ganaxolona este metabolizată de CYP3A4 și CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 și UGTB15.

S-a identificat un metabolit major (M2) care nu a demonstrat nicio activitate la receptorul GABA_A.

Eliminare

Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) pentru ganaxolonă la starea de echilibru a fost de 7,8 - 10,1 ore. După administrarea unei doze orale unice de 300 mg [¹⁴C]-ganaxolonă unor subiecți sănătoși de sex masculin, 55 % din radioactivitatea totală s-a recuperat în fecale (2 % ca ganaxolonă nemodificată) și 18 % din doza totală de radioactivitate s-a recuperat în urină. Metaboliții ganaxolonei pot avea un $t_{1/2}$ mai lung decât ganaxolona, până la 230 de ore.

Ganaxolona se excretă în laptele matern, concentrațiile au fost de aproximativ 4 ori mai mari decât în plasmă (vezi pct. 4.6).

Proportionalitatea dozei și acumulare

Farmacocinetica ganaxolonei este, în general, liniară între 200 mg și 600 mg (sau echivalentul lor pediatric). Când se administrează de trei ori pe zi, ratele de acumulare pentru C_{max} și ASC_{tau} sunt de 1,5 ori și, respectiv, de 1,7 ori.

Grupe speciale de pacienți

Efectul vârstei, sexului, rasei

Analizele farmacocinetice ale populației au demonstrat că nu au existat efecte relevante clinic ale vârstei, sexului sau rasei asupra expunerii la ganaxolonă. CL, V și doza maximă absorbită urmăresc

toate o relație alometrică cu greutatea. Nu s-au observat efecte relevante clinic la copii cu greutatea sub 28 kg din cauza administrării în funcție de greutate. Simulările farmacocinetice ale populației indică faptul că expunerea la ganaxolonă la adulți a fost invers corelată cu greutatea. În prezent, nu se cunoaște relevanța clinică, deoarece eficacitatea și siguranța au fost demonstrate numai pentru pacienții copii și adolescenți cu CDD cu greutate mică.

Copii și adolescenți

Expunerile farmacocinetice observate la pacienții din studiul 1042-CDD-3001 au fost comparabile la grupele de vârstă 2 până la mai puțin de 6 ani (greutate medie 14,8 kg, n=45), cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani (greutate medie 22,6 kg, n=28) și cu vârsta între 12 și sub 18 ani (greutate medie 36,1 kg, n=16) și cu vârsta mai mare de 18 ani (greutate medie 35,1 kg, n=2). Nu există date farmacocinetice la copii cu vârsta sub 2 ani.

Insuficiență renală

Farmacocinetica ganaxolonei nu a fost modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală severă. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg la subiecți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 15 și 30 ml/minut), ASC_{0-inf} pentru ganaxolonă a scăzut cu 8 % și C_{max} a scăzut cu 11 % comparativ cu cel de la subiecții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 90 ml/minut, conform estimărilor Cockcroft-Gault). Pacienții cu boală renală în stadiu terminal nu au fost studiați.

Insuficiență hepatică

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii ganaxolonei a fost studiată după administrarea unei doze orale unice de 300 mg. Nu au fost observate efecte semnificative clinic asupra expunerilor ganaxolonei după administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) și moderată (Child-Pugh B). Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) au avut o creștere de aproximativ 5,8 ori a ASC_{0-inf} comparativ cu cei cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Studii de interacțiune medicamentoasă

Evaluarea in vitro a interacțiunilor medicamentoase

Studiile in vitro cu ganaxolonă au demonstrat că nu se așteaptă alte interacțiuni farmacocinetice. Ganaxolona nu este un inhibitor sau un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4. In vitro, ganaxolona nu a inhibat UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7. Ganaxolona nu inhibă BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 sau BSEP. Ganaxolona nu este o placă de substrat pentru BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 sau OATP1B3.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Toxicitate la doze repetate

Efectele primare la animal au fost observațiile clinice ale sistemului nervos central (de exemplu, sedare), care au limitat doza și au fost atribuite farmacologiei exagerate.

În studiul toxicologic cu durata de 12 luni cu doze repetate efectuat la câini, s-a observat o creștere dependentă de doză a frecvenței cardiace la ≥ 3 mg/kg/zi (în mod similar cu nivelurile de expunere clinică) și au existat incidente de tahicardie sinusală la doze mai mari. Nu au existat modificări ale intervalelor QTc, ale parametrilor tensiunii arteriale sau ale corelațiilor histopatologice.

Carcinogenicitate/ genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu ganaxolonă. Ganaxolona nu este considerată genotoxică.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării au o valoare limitată, deoarece nivelurile de expunere au fost cu mult sub nivelurile relevante clinic.

În studiul privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară incipientă la șobolan au apărut modificări ale ciclicității estrale.

În studiul combinat privind dezvoltarea embrio-fetală și dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, durata gestației a fost ușor mai prelungită și au apărut întârzieri ușoare în creșterea puilor și în etapele de dezvoltare asociate.

Studiile efectuate la șobolan care alăptează indică faptul că ganaxolona și metabolii săi se excretă în lapte, concentrațiile fiind în general mai mari în lapte comparativ cu plasma.

Nu se știe dacă ganaxolona traversează placenta.

Toxicitate la tineri

Modificările histologice la șobolanii tineri au fost similare cu cele de la șobolanii adulți pe baza expunerii la ASC. Sedarea a avut loc la expuneri mai mici la adulți decât la animalele tinere. La masculii și femelele tinere s-a înregistrat o creștere redusă a greutateii și o întârziere a maturizării sexuale, fără efecte asupra ciclicității estrale sau asupra fertilității sau parametrilor de reproducere. Nivelurile de expunere la animalele tinere au fost similare sau mai mici decât nivelurile de expunere clinică.

Administrarea ganaxolonei a determinat o creștere dependentă de doză în neurodegenerare în mai multe regiuni ale creierului, în concordanță cu constatările altor modulatori GABA. Nu au existat consecințe funcționale, neurocomportamentale ale acestui efect în studiul de 13 săptămâni pe tineri. Nivelurile de expunere la animalele tinere au fost similare sau mai mici decât nivelurile de expunere clinică.

Abuz

Ganaxolona prezintă un semnal interoceptiv intern/subiectiv cu benzodiazepinele și o autoadministrare care se bazează în mod dependent de doză pe un model de rozătoare de recompensare, sugerând că ganaxolona are caracteristici de întărire similare benzodiazepinelor.

Dependența

Studiile la animal sugerează că oprirea bruscă a utilizării ganaxolonei poate provoca simptome de sevraj.

Studii cu metaboliti

Pe baza datelor *in vitro*, nu poate fi exclus un potențial efect hormonal al metabolitului M2 la expunerile clinice. Într-un studiu de toxicitate cu doză repetată, cu durata de 4 săptămâni, cu administrare directă de M2, la șobolani masculi s-au observat atrofie acinară și secreție scăzută în glanda prostatică și glandele veziculelor seminale, corelate cu scăderea greutateii glandei prostatice. Asta s-a produs la niveluri cu puțin peste nivelurile de expunere clinică, iar relevanța clinică rămâne necunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză (E464)
Alcool polivinilic (E1203)
Lauril sulfat de sodiu (E487)
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Parahidroxibenzoat de propil (E216)
Benzoat de sodiu (E211)
Acid citric, anhidru (E330)
Citrăt de sodiu dihidrat (E311)
Aromă artificială de cireșe (inclusiv propilenglicol [E1520] și alcool benzilic [E1519])
Sucraloză (E955)
Emulsie de simeticonă (simeticonă, polisorbit 65, metilceluloză, polietilenglicol monostearat, monostearat de glicerol, gumă de xantan, acid benzoic [E210], acid sorbic și apă purificată)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

A se utiliza în termen de 30 de zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac din polipropilenă (PP) cu sistem de siguranță pentru copii (CR) căptușit cu o folie de protecție prin inducție ambalat într-o cutie, împreună cu seringi de dozare orală reutilizabile calibrate (piston PEÎD și tub din polipropilenă) și un adaptor (adaptoare) pentru flacon (polietilenă de joasă densitate).

Fiecare cutie conține una dintre următoarele variante:

- un flacon de 110 ml cu două seringi de dozare orală de 3 ml, două seringi de dozare orală de 12 ml și un adaptor pentru flacon sau
- cinci flacoane de 110 ml cu cinci seringi de dozare orală de 12 ml și cinci adaptoare pentru flacon.

Fiecare seringă de 12 ml este gradată la 0,25 ml, iar fiecare seringă de 3 ml este gradată la 0,1 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual (inclusiv orice adaptoare de flacon folosite/neutilizate și seringi reutilizabile pentru dozare orală) trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 iulie 2023.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct.4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZTALMY 50 mg/ml suspensie orală
ganaxolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține ganaxolonă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: parahidroxibenzoat de metil (E218), parahidroxibenzoat de propil (E216), benzoat de sodiu (E211), aromă artificială de cireșe (inclusiv alcool benzilic [E1519]), emulsie de simeticonă (inclusiv acid benzoic [E210]). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală

ambalaj de 1 flacon:

1 x flacon de 110 ml

2 x seringi de dozare orală reutilizabile de 12 ml

2 x seringi de dozare orală reutilizabile de 3 ml

1 adaptor pentru flacon

ambalaj de 5 flacoane:

5 x flacoane de 110 ml

5 x seringi de dozare orală reutilizabile de 12 ml

5 adaptoare pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

A se agita bine înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Cantitatea neutilizată trebuie aruncată la 30 de zile de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ZTALMY

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ZTALMY 50 mg/ml suspensie orală
ganaxolonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține ganaxolonă 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea: E218, E216, E211, E1519, E210. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală
110 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Orală
A se agita bine înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se elimina la 30 de zile după prima deschidere.
Eliminați prin: ____/____/____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Immedica Pharma AB

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

ZTALMY 50 mg/ml suspensie orală ganaxolonă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea dumneavoastră sau pacientul. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ZTALMY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte de a lua ZTALMY
3. Cum să luați ZTALMY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZTALMY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZTALMY și pentru ce se utilizează

ZTALMY conține substanța activă ganaxolonă, un steroid neuroactiv care acționează legându-se de anumiți receptori și împiedică creierul să aibă convulsii epileptice.

ZTALMY se utilizează pentru tratamentul unei boli rare cu convulsii epileptice numite „tulburare de deficit de kinază dependentă de ciclină de tip 5 (CDKL5)” (CDD) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Dacă ZTALMY vă ajută la tratamentul convulsiilor, acesta poate continua să se utilizeze și atunci când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră împlinesc 18 ani.

ZTALMY se utilizează în asociere cu alte medicamente antiepileptice.

Acest medicament va reduce numărul de convulsii epileptice zilnice pe care le puteți avea dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte de a lua ZTALMY

Nu luați ZTALMY dacă sunteți alergic la ganaxolonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ZTALMY, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- **dumneavoastră sau copilul dumneavoastră simțiți somnolență**
ZTALMY poate cauza somnolență sau letargie sau sentimentul de a fi prea calm și relaxat (adică senzație de sedare). Înainte să luați ZTALMY, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți motive de îngrijorare cu privire la aceste reacții sau dacă luați depresoare ale sistemului nervos central, cum sunt alte medicamente pentru tratarea convulsiilor, opioidele, antidepresivele sau alcoolul, deoarece pot mări somnolența și efectele sedative ale ZTALMY.
- **dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră v-ați gândit să vă faceți rău sau să vă luați viața;**
Dacă observați modificări neobișnuite ale dispoziției sau comportamentului dumneavoastră sau aveți gânduri de autovătămare sau sinucidere, **contactați imediat medicul.**
Dacă aveți grijă de un copil cu CDD, urmăriți orice modificări neobișnuite ale dispoziției sau comportamentului său sau alte lucruri pe care le spune care ar putea însemna că se gândește să-și facă rău singur sau să se sinucidă. **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**
- **dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți antecedente de dependență de alcool sau de droguri;**
ZTALMY poate fi folosit în mod abuziv sau în scopuri greșite. Înainte să utilizați ZTALMY, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți un istoric medical de abuz de alcool sau droguri.
- **dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți probleme severe cu ficatul;**
Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție în timpul tratamentului și este posibil să vă reducă doza de ZTALMY.

Copii și adolescenți

ZTALMY este contraindicat la copii cu vârsta sub 2 ani deoarece nu există informații privind utilizarea la copiii sub această vârstă.

ZTALMY împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Administrarea ZTALMY împreună cu anumite alte medicamente poate provoca reacții adverse, poate afecta modul în care acționează alte medicamente sau poate afecta modul în care acționează ZTALMY.

Nu începeți sau opriți tratamentul cu alte medicamente fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei de ZTALMY:

- medicamente care conțin valproat, utilizate pentru tratamentul epilepsiei, acestea pot necesita reducerea dozei de ZTALMY;
Pentru medicamentele care pot diminua acțiunea ZTALMY poate fi necesară creșterea dozei de ZTALMY;
- Alte medicamente antiepileptice sau anticonvulsive, cum ar fi carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul și primidona;
- Antibiotice precum rifampicina;
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*), remediu din plante utilizat pentru tratarea depresiei ușoare.

Interacțiunea dintre acest medicament și contraceptivele orale nu a fost investigată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați contraceptive orale.

ZTALMY împreună cu alcool

Nu trebuie consumat alcool deoarece poate intensifica somnolența și efectele sedative ale ZTALMY.

Sarcină

Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

ZTALMY este contraindicat în sarcină sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu utilizați ZTALMY atât timp cât alăptați, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră decide că beneficiile tratamentului cu ZTALMY sunt mai mari decât riscurile potențiale.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ZTALMY vă poate face să vă simțiți somnolent/moleșit. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule, nu mergeți pe bicicletă și nu folosiți un utilaj până când nu vă simțiți mai vigilenți.

ZTALMY conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per ml, adică practic nu conține sodiu.

ZTALMY conține benzoat de sodiu și acid benzoic

Acest medicament conține 0,92 mg benzoat de sodiu și 0,00068 mg acid benzoic per ml. Benzoatul de sodiu și acidul benzoic pot intensifica icterul (colorarea în galben a pielii și albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până în 4 săptămâni).

ZTALMY conține alcool benzilic

Acest medicament conține 0,00023 mg alcool benzilic per ml. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Alcoolul benzilic a fost asociat cu risc de reacții adverse severe, inclusiv probleme respiratorii (numite „sindrom de detresă”) la copii mici. Nu administrați copilului nou-născut (cu vârsta până în 4 săptămâni), cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră recomandă acest lucru. Nu utilizați mai mult de o săptămână la copii mici (sub 3 ani), cu excepția cazului în care aveți recomandări din partea medicului dumneavoastră sau a farmacistului. Risc crescut din cauza acumulării la copii mici. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări dacă sunteți gravidă sau alăptați sau dacă aveți o boală de ficat sau rinichi. Acest lucru este necesar întrucât cantități mari de alcool benzilic se pot acumula în organismul dumneavoastră și pot provoca reacții adverse (denumite „acidoză metabolică”).

ZTALMY conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil

Acest medicament conține 1,02 mg parahidroxibenzoat de metil și 0,2 mg parahidroxibenzoat de propil în fiecare ml ceea ce poate provoca reacții alergice (posibil întârziate).

3. Cum să luați ZTALMY

ZTALMY se administrează sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul epilepsiei. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Este o suspensie orală (un lichid care trebuie înghițit). Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune ce cantitate (în ml) de suspensie orală trebuie să luați în fiecare zi și de câte ori pe zi trebuie să o luați.

Medicul dumneavoastră va calcula doza în funcție de greutatea corporală. Este posibil să începeți tratamentul cu o doză mică, pe care medicul dumneavoastră o mărește treptat în timp.

Dacă aveți insuficiență hepatică severă, medicul dumneavoastră va începe cu o doză mai mică și va continua cu o schemă diferită de titrare.

Pacienți cu greutatea mai mică sau egală cu 28 kg

Doza dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră va fi mărită treptat pe parcursul a 4 săptămâni până când veți primi doza zilnică maximă recomandată de 63 mg/zi, administrată în trei doze separate o dată la 8 ore.

Pacienți cu greutatea mai mare de 28 kg

Doza dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră va fi mărită treptat pe parcursul a 4 săptămâni până când veți primi doza zilnică maximă recomandată de 1 800 mg/zi, administrată în trei doze separate o dată la 8 ore.

Se recomandă să luați 3 doze egale pe tot parcursul zilei. Cu toate acestea, ZTALMY vă poate provoca somnolență și este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă că trebuie să vi se administreze o doză mai mică în timpul zilei și o doză mai mare seara pentru a evita orice efecte ale somnolenței în timpul zilei.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la doza dumneavoastră sau dacă credeți că ar putea fi necesar să fie schimbată.

Cum să luați ZTALMY

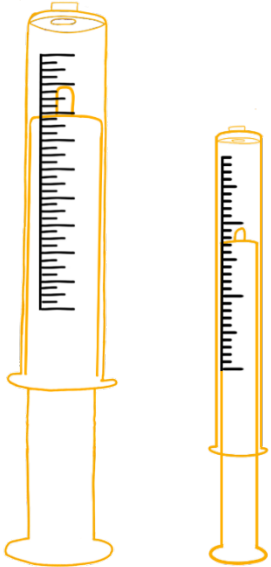
- Luați medicamentul în timpul mesei sau la scurt timp după masă
- Dacă este posibil, încercați să luați cu tipuri similare de alimente (de exemplu, cu un conținut similar de grăsimi), ca să obțineți același efect de fiecare dată
- Nu amestecați ZTALMY cu alimente sau băuturi
- Pentru a asigura o doză corectă, vă rugăm să folosiți seringile de dozare orală reutilizabile furnizate în fiecare ambalaj.

Instrucțiuni de utilizare

Fiecare ambalaj cu un singur flacon conține:

Un flacon de suspensie orală închis cu capac de siguranță pentru copii

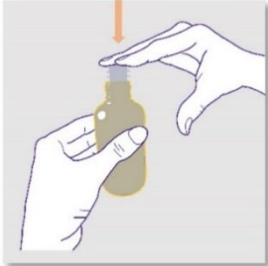


Două seringi de dozare orală reutilizabile de 12 ml și două seringi de dozare orală reutilizabile de 3 ml	
Un adaptor pentru flacon	

ZTALMY este furnizat, de asemenea, într-un ambalaj care conține cinci flacoane de suspensie orală, cinci seringi de dozare orală reutilizabile de 12 ml și cinci adaptoare de flacon. Rețineți că ambalajul care conține cinci flacoane de ZTALMY nu conține o seringă de dozare orală reutilizabilă de 3 ml.

- Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur cum să preparați sau cum să luați doza prescrisă de ZTALMY.
- Veți primi seringi de dozare orală reutilizabile de 12 ml și 3 ml în ambalajul cu un singur flacon. Dacă doza dumneavoastră este de 3 ml sau mai mică, folosiți seringile mai mici, de 3 ml, pentru a lua medicamentul. Dacă doza dumneavoastră este mai mare de 3 ml, folosiți seringile mai mari, de 12 ml, pentru a lua doza.
- Folosiți întotdeauna siringa de dozare orală reutilizabilă potrivită furnizată împreună cu ZTALMY pentru a vă asigura că măsurați cantitatea corectă de ZTALMY. Nu utilizați o lingură de uz casnic. Nu amestecați ZTALMY cu alimente sau băuturi în vederea administrării.
- Fiecare seringă de dozare de 3 ml poate fi utilizată timp de 16 zile consecutive. După 16 zile, aruncați siringa de dozare folosită și folosiți siringa de rezervă din cutie.
- Utilizați ZTALMY în termen de 30 de zile de la prima deschidere a flaconului. Pe eticheta flaconului există un spațiu pentru a nota data la care trebuie să aruncați flaconul după deschidere, ca să nu uitați.
- După 30 de zile, aruncați orice doză de ZTALMY care nu a fost utilizată și utilizați un flacon nou.

Pregătirea flaconului:

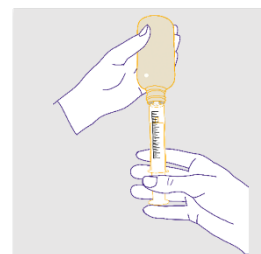
1. Țineți flaconul în mână și agitați-l în sus și în jos timp de 1 minut. Agitați întotdeauna flaconul bine timp de 1 minut, apoi lăsați flaconul să stea timp de 1 minut, pentru ca spuma care se formează în timpul agitării să se depună înainte de a măsura și de a administra fiecare doză de ZTALMY. Aceasta vă ajută să măsurați cantitatea corectă de medicament. OBSERVAȚIE: Acest pas este pentru fiecare doză de medicament.	
2. Îndepărtați capacul de siguranță pentru copii de pe flacon împingând capacul în jos în timp ce îl rotiți spre stânga (în sens invers acelor de ceasornic).	
3. Perforați și desprindeți sigiliul de inducție de pe flacon. OBSERVAȚIE: Această pas este numai pentru prima utilizare a flaconului.	
4. Țineți bine flaconul cu o mână, în timp ce, cu cealaltă mână, împingeți ferm adaptorul de flacon în gâtul flaconului și asigurați-vă că este introdus complet. Adaptorul se poate desprinde și poate provoca sufocarea dacă nu este introdus complet. OBSERVAȚIE: Nu scoateți adaptorul pentru flacoane de tip „press-in” din flacon după ce a fost introdus.	

Pregătirea dozei:

5. Introduceți complet vârful seringii de dozare orală reutilizabile corecte în adaptorul pentru flacon și, aplicând seringă pentru dozare orală, întoarceți flaconul cu capul în jos.

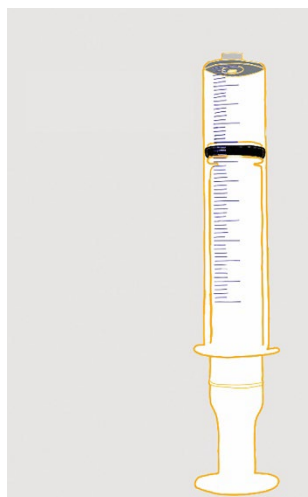
Este important să folosiți seringă potrivită de dozare orală pentru a vă măsura doza:

- Dacă doza dumneavoastră este de 3 ml (150 mg) sau mai mică, trebuie să folosiți seringă mai mică, de 3 ml.
- Dacă doza dumneavoastră este mai mare de 3 ml (150 mg), trebuie să folosiți seringă mai mare, de 12 ml.

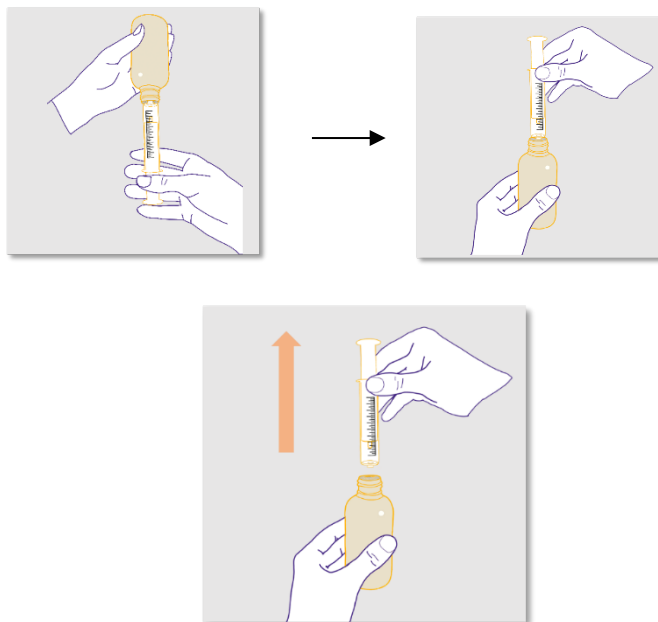


6. Trageți încet pistonul seringii, pentru ca volumul (numărul de ml) de suspensie orală necesar să fie aspirat în seringă. Aliniați capătul pistonului cu marcajul volumului necesar, după cum se vede în figura alăturată.

Dacă în seringă există o bulă de aer, împingeți lichidul înapoi în flacon menținând flaconul cu capul în jos și repetați Pasul 6 până când bula dispare.

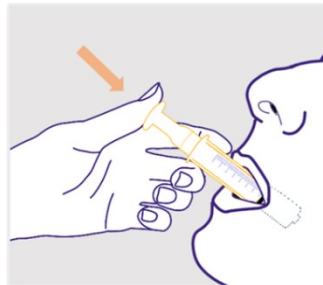


7. Întoarceți flaconul cu partea dreaptă în sus și scoateți cu grijă seringă pentru dozare orală din adaptor.

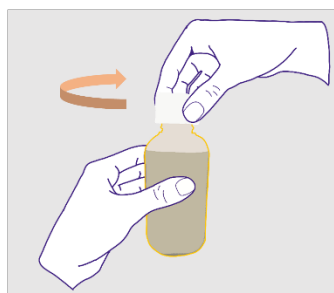


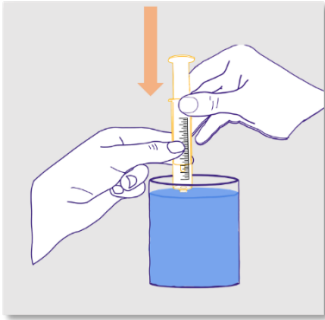
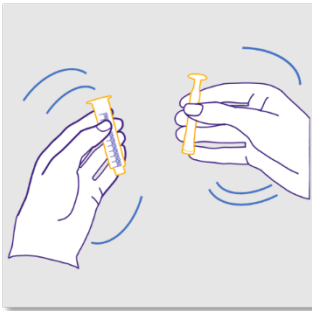
Administrarea ZTALMY:

8. Așezați vârful seringii pentru dozare orală în interiorul obrazului și împingeți ușor pistonul pentru a elibera medicamentul. Nu împingeți pistonul cu putere și nu direcționați medicamentul spre partea din spate a gurii sau spre gât.



9. Înșurubați strâns capacul de siguranță pentru copii pe flacon, rotind capacul spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic). Nu este necesar să scoateți adaptorul pentru flacon; capacul se va potrivi.



10. Imediat după utilizare, spălați seringa pentru dozare orală. Scoateți pistonul din tubul seringii și clătiți ambele componente cu apă de la robinet la temperatura camerei. Avertizare: Nu utilizați înălbitor sau alte soluții aspre de curățare. Nu spălați seringă orală în mașina de spălat vase.	
11. Scurgeți toată apa din ambele părți ale seringii și lăsați-le să se usuce la aer separat până la următoarea utilizare. Pentru următoarea utilizare, asigurați-vă că ambele componente sunt complet uscate înainte să introduceți pistonul înapoi în corpul seringii. Dacă nu sunt complet uscate ambele componente înainte de următoarea doză, folosiți seringă de rezervă corespunzătoare furnizată în ambalaj. Când folosiți seringă de 12 ml care însoțește fiecare flacon, nu aruncați seringile de dozare orală reutilizabile până când flaconul nu este gol. Când folosiți seringă de 3 ml, aruncați-o după 16 zile.	
12. Repetați pașii 1-3 și 6-12 pentru fiecare doză următoare.	

Dacă luați mai mult ZTALMY decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult ZTALMY decât trebuie, spuneți imediat unui medic sau farmacistului sau adresați-vă celei mai apropiate secții de urgență a spitalului și luați medicamentul cu dumneavoastră. Dacă luați o cantitate prea mare de medicament, vă puteți simți somnolent sau moleșit.

Dacă uitați să luați ZTALMY

Dacă uitați să luați o doză, aceasta poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză programată. Când următoarea doză trebuie administrată în mai puțin de 4 ore, se recomandă omiterea dozei și continuarea tratamentului cu următoarea doză programată.

Dacă încetați să luați ZTALMY

Nu reduceți doza și nu încetați să luați ZTALMY fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Oprirea bruscă a tratamentului poate mări numărul de convulsii. Medicul va explica cum să opriți treptat administrarea ZTALMY.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Puteți avea următoarele reacții adverse asociate cu acest medicament. **Adresați-vă medicului** dacă aveți oricare dintre următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de moleșeală sau somnolență;
- febră.

Frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 100):

- stare de calm excesiv sau de relaxare;
- oboseală excesivă în timpul zilei sau somn mai mult decât de obicei noaptea;
- lipsă de energie;
- salivă;
- producerea de salivă mai mare decât de obicei.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZTALMY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. Aruncați orice medicament neutilizat la 30 de zile de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZTALMY

- Substanța activă este ganaxolona. Fiecare ml de suspensie orală conține ganaxolonă 50 mg.
- Celelalte ingrediente sunt: hipromeloză (E464), alcool polivinilic (E1203), lauril sulfat de sodiu (E487), parahidroxibenzoat de metil (E218), parahidroxibenzoat de propil (E216), benzoat de sodiu (E211), acid citric anhidru (E330), citrat de sodiu dihidrat (E311), aromă artificială de cireșe (inclusiv propilenglicol [E1520] și alcool benzilic [E1519]), sucraloză (E955), emulsie simeticonă (simeticonă, polisorbit 65, metilceluloză, polietilenglicol monostearat, monostearat de glicerol, gumă xantan, acid benzoic [E210], acid sorbic și apă purificată), apă purificată (vezi și secțiunea 2 „ZTALMY conține sodiu”, „ZTALMY conține benzoat de sodiu”, „ZTALMY conține acid benzoic”, „ZTALMY conține alcool benzilic” și „ZTALMY conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil”).

Cum arată ZTALMY și conținutul ambalajului

ZTALMY este o suspensie orală de culoare albă până la aproape albă. Este disponibil într-un flacon din plastic prevăzut cu un capac de plastic cu siguranță pentru copii. Fiecare flacon conține 110 ml de suspensie orală.

ZTALMY este furnizat în ambalaje care conțin:

- un flacon cu suspensie orală, două seringi de dozare orală de 12 ml și două seringi de dozare orală de 3 ml și un adaptor pentru flacon; sau
- cinci flacoane cu suspensie orală, cinci seringi de dozare orală de 12 ml și cinci adaptoare pentru flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Suedia

Fabricant

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlanda

Acest prospect a fost revizuit în:**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.