

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

ZTALMY 50 mg/ml peroralna suspenzija

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg ganaksolona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml peroralne suspenzije vsebuje:

- 0,92 mg natrijevega benzoata
- 0,00068 mg benzojske kisline
- 0,00023 mg benzilalkohola
- 1,02 mg metilparahidroksibenzoata
- 0,2 mg propilparahidroksibenzoata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna suspenzija.

Bela do umazano bela suspenzija.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ZTALMY je indicirano za dodatno zdravljenje epileptičnih napadov, povezanih z od ciklina odvisne kinaze 5 (CDKL5) podobno motnjo pomanjkanja (CDD), pri bolnikih, starih od 2 do 17 let. Zdravljenje z zdravilom ZTALMY se lahko nadaljuje pri bolnikih, starih 18 let in več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami z zdravljenjem epilepsije.

#### Odmerjanje

##### Otroci in mladostniki

Zdravilo ZTALMY je treba titrirati postopoma, da se dosežeta individualni klinični odziv in prenašanje zdravila. Bolnik, ki ne prenaša postopnega poviševanja odmerkov, prikazanega v spodnjih preglednicah, lahko ostane pri jemanju nižjega odmerka še nekaj dni, preden preide na naslednji odmerek. Če naslednjega odmerka še vedno ne prenaša dobro, se lahko vrne na prejšnji nižji odmerek.

Priporočljivo je, da bolnik celoten dnevni odmerek vzame v treh enakih odmerkih čez dan. Če bolnik tega ne prenaša, se lahko odmerek prilagodi za obvladovanje simptomov (npr. somnolence), pod pogojem, da bolnik prejme celoten dnevni odmerek.

*Bolniki s telesno maso ≤ 28 kg*

Priporočeni največji dnevni odmerek je 63 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih (vsakih 8 ur). Najmanjši potreben odmerek je običajno 33 mg/kg/dan.

Priporočeni razpored odmerjanja za bolnike, ki tehtajo 28 kg ali manj, je prikazan spodaj:

<b>Teden</b>	<b>Odmerek (daje se trikrat na dan)</b>	<b>ml/kg na enkratni odmerek</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>
1. teden	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
2. teden	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
3. teden	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
4. teden – v teku	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

*Bolniki s telesno maso > 28 kg*

Priporočeni največji dnevni odmerek je 1 800 mg na dan, ki se daje v treh ločenih odmerkih (vsakih 8 ur). Najmanjši potreben odmerek je običajno 900 mg/dan.

Priporočeni razpored odmerjanja za bolnike, ki tehtajo več kot 28 kg, je prikazan spodaj:

<b>Teden</b>	<b>Odmerek (daje se trikrat na dan)</b>	<b>ml na posamezen odmerek</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>
1. teden	150 mg	3	450 mg
2. teden	300 mg	6	900 mg
3. teden	450 mg	9	1 350 mg
4. teden – v teku	600 mg	12	1 800 mg

*Odrasli*

Učinkovitost in varnost uvedbe zdravljenja z zdravilom ZTALMY pri bolnikih, starejših od 17 let, še nista bili dokazani. Pri mladostnikih, pri katerih je bila dokazana jasna korist zdravljenja, se lahko zdravljenje nadaljuje v odraslo dobo. Vendar pa uvedba zdravljenja pri odraslih ni priporočljiva, saj učinkovitost in varnost zdravila pri tej populaciji še nista bili ugotovljeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

*Prekinitev zdravljenja*

Če je treba zdravljenje z zdravilom ZTALMY prekiniti, je treba odmerek zmanjševati postopoma. Pri bolnikih, ki tehtajo 28 kg ali manj, mora biti skupni dnevni odmerek manjši za 15 mg/kg vsake štiri dni. Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 28 kg, mora biti skupni dnevni odmerek manjši za 450 mg vsake štiri dni. Zdravljenje z zdravilom ZTALMY je mogoče v nujnih primerih prekiniti takoj in brez zmanjševanja odmerka, vendar se priporoča zmanjševanje odmerka, da se čim bolj zmanjša tveganje za povečano pogostnost epileptičnih napadov in epileptičnega statusa.

*Izpuščeni odmerki*

Izpuščeni odmerki se lahko vzamejo do štiri ure pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je naslednji odmerek predviden v manj kot štirih urah, je priporočljivo, da odmerek preskočite in nadaljujete z naslednjim načrtovanim odmerkom.

## Posebne populacije

### *Starejši*

Podatkov o uporabi zdravila ZTALMY pri bolnikih s CDD, starih 65 let in več, ni. Odmerke pri starejših bolnikih je treba skrbno izbrati na podlagi kliničnega stanja in sočasnih zdravil. Ob uvedbi zdravljenja pri starejših je priporočljivo natančno klinično spremljanje.

### *Okvara ledvic*

Zdravilo ZTALMY se lahko daje bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic brez prilagoditve odmerka. Izkušenj pri bolnikih z zadnjim stadijem bolezni ledvic ni. Ni znano, ali se zdravilo ZTALMY dializira (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) mora znašati začetni ciljni odmerek polovico priporočenega ciljnega odmerka. Odmerjanje je treba izvesti, kot je navedeno v spodnji(-h) preglednici(-ah).

Odmerek pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki tehtajo 28 kg ali manj, je prikazan spodaj:

<b>Teden</b>	<b>Odmerek (daje se trikrat na dan)</b>	<b>ml/kg na enkratni odmerek</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>
1. teden	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
2. teden	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
3. teden	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
4. teden – v teku	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Odmerek pri bolnikih s hudo okvaro jeter, ki tehtajo več kot 28 kg, je prikazan spodaj:

<b>Teden</b>	<b>Odmerek (daje se trikrat na dan)</b>	<b>ml na posamezen odmerek</b>	<b>Skupni dnevni odmerek</b>
1. teden	75 mg	1,5	225 mg
2. teden	150 mg	3	450 mg
3. teden	225 mg	4,5	675 mg
4. teden – v teku	300 mg	6	900 mg

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko razmislimo o višjih ali nižjih odmerkih glede na individualni klinični odziv in prenašanje.

### *Pediatrična populacija*

Pri dojenčkih, mlajših od šest mesecev, uporaba zdravila ZTALMY ni ustrezna. Varnost in učinkovitost zdravila ZTALMY pri otrocih, mlajših od dveh let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

## Način uporabe

Samo za peroralno uporabo. Podatki o izvedljivosti dajanja prek sonde za enteralno hranjenje niso na voljo.

Zdravilo ZTALMY je treba jemati skupaj z obroki ali kmalu po njih, vsak odmerek pa je treba po možnosti vzeti s podobno vrsto hrane (glejte poglavje 5.2). Zdravila pred dajanjem ne zmešajte s hrano ali pijačo.

Zdravilo ZTALMY se sme zaradi natančnejšega odmerjanja dajati samo z injekcijskimi brizgami za peroralno odmerjanje, ki so na voljo v vsakem pakiranju.

Vsaka 12-ml peroralna brizga za večkratno uporabo je označena z merilno skalo po 0,25 ml (vsako povečanje za 0,25 ml ustreza 12,5 mg ganaksolona), vsaka 3-ml brizga za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo pa po 0,1 ml (vsako povečanje za 0,1 ml ustreza 5 mg ganaksolona). Izračunani odmerek je treba zaokrožiti na najbližjo vtisnjeno merilno oznako. Če je izračunani odmerek 3 ml (150 mg) ali manj, je treba uporabiti manjšo 3-ml peroralno brizgo. Če je izračunani odmerek večji od 3 ml (150 mg), je treba uporabiti večjo 12-ml peroralno brizgo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zaspanost in sedacija

Zdravilo ZTALMY povzroča somnolenco in sedacijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Drugi zaviralci osrednjega živčnega sistema, vključno s sočasno uporabo zdravil proti epilepsiji, opioidov, antidepresivov in alkohola, bi lahko povečali somnolenco in učinek sedacije.

#### Samomorilno vedenje in misli

Pri bolnikih, zdravljenih z antiepileptiki pri več indikacijah, so poročali o samomorilnem vedenju in razmišljanju. Metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj z antiepileptiki je pokazala majhno povečano tveganje za samomorilno vedenje in misli. Mehanizem tega tveganja ni znan. Podatki, ki so na voljo, ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi ganaksolona.

Bolnikovim negovalcem je treba svetovati, naj med zdravljenjem in ob uvedbi potrebnih sprememb v režimu zdravljenja spremljajo znake samomorilnega vedenja in misli ali samopoškodovanja. Negovalcem je treba svetovati, da ob pojavu kakršnih koli znakov samomorilnega vedenja in misli ali samopoškodovanja poiščejo zdravniško pomoč.

#### Uživanje alkohola

Pri živalskih modelih se je izkazalo, da ganaksolon poveča učinke alkohola. Bolniki med zdravljenjem ne smejo uživati alkohola (glejte poglavje 4.5).

#### Induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi z močnimi induktorji citokroma P450 (CYP) 3A4, npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom in šentjanževko, se je treba izogibati, ker lahko zmanjšajo izpostavljenost ganaksolonu (glejte poglavje 4.5).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) so opazili povečano izpostavljenost ganaksolonu (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je priporočljivo odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Zloraba

Zdravilo ZTALMY lahko povzroči zlorabo (glejte poglavje 5.3).

## Odvisnost

Med kliničnimi preskušanji z ganaksolonom ni bilo mogoče oceniti fizične odvisnosti; študije na živalih kažejo, da lahko nenadna prekinitev jemanja ganaksolona povzroči odtegnitvene simptome (glejte poglavji 5.1 in 5.3). Zato je priporočljivo, da se njegovo jemanje postopno zmanjšuje v skladu s priporočili za odmerjanje, razen če simptomi zahtevajo takojšnjo prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

## Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje 0,92 mg natrijevega benzoata in 0,00068 mg benzojske kisline v enem ml. Benzoatna sol in benzojska kislina lahko poslabšata zlatenico (porumenelost kože in oči) pri novorojenčkih (starih do štiri tedne).

To zdravilo vsebuje 0,00023 mg benzilalkohola v enem ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilalkohol je povezan s tveganjem za resne neželene učinke, vključno s težavami z dihanjem (t. i. „sindrom lovljenja sape“) pri majhnih otrocih. Zdravila ne dajajte novorojenčku (staremu do štiri tedne), razen če tako priporoča zdravnik. Pri majhnih otrocih, mlajših od treh let, zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če tako ne svetuje zdravnik ali farmacevt. Pri majhnih otrocih je povečano tveganje zaradi možnosti kopičenja. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če ste noseči ali dojite ali imate bolezen jeter ali ledvic. Razlog za to je, da se lahko v telesu nakopičijo velike količine benzilalkohola, kar lahko povzroči neželene učinke (imenovane „metabolična acidoza“).

To zdravilo vsebuje 1,02 mg metilparahidroksibenzoata in 0,2 mg propil parahidroksibenzoata v enem ml. Metilparahidroksibenzoat in propil parahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (ki so lahko zapoznele).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba z močnim induktorjem CYP3A4 zmanjša izpostavljenost ganaksolonu.

Pri sočasni uporabi rifampicina se je vrednost  $AUC_{0-inf}$  ganaksolona zmanjšala za približno 57 %–68 %. Antiepileptiki, ki inducirajo encime (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in primidon), in šentjanževka lahko povzročijo podobno zmanjšanje izpostavljenosti ganaksolonu v plazmi. Pri bolnikih, ki prejemajo stabilen odmerek ganaksolona, ali pri bolnikih, ki prejemajo ali povečujejo odmerek sočasno uporabljenih antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime, ali šentjanževko, bo morda treba odmerek povečati, vendar ne presežite največjega dnevnega odmerka (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ganaksolona z itrakonazolom, močnim zaviralcem CYP3A4, je pri zdravih osebah  $AUC$  ganaksolona povečala za 17 % (vrednost  $C_{max}$  je bila nespremenjena). Ni pričakovati, da bi bile spremembe izpostavljenosti ganaksolonu pri sočasnem dajanju z močnimi, zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4 klinično pomembne.

### Zaviralci encimov UGT

Ganaksolon je substrat za UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B15. Uradnih študij medsebojnega delovanja z ganaksolonom v kombinaciji z zaviralci encimov UGT, kot je valproat, niso izvedli. Če se

zdravilo daje v kombinaciji, je morda treba zmanjšati odmerek ganaksolona in/ali zaviralca encimov UGT.

#### Peroralna kontracepcijska sredstva

Morebitnega medsebojnega delovanja ganaksolana in peroralnih kontracepcijskih sredstev niso preučevali.

#### Medsebojno delovanje z etanolom

Sočasna uporaba z zaviralci osrednjega živčnega sistema (vključno z alkoholom) lahko poveča tveganje za sedacijo in somnolenco (glejte poglavje 4.4). Bolnikom je treba med zdravljenjem prepovedati pitje alkohola.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki o uporabi ganaksolona pri nosečnicah so omejeni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila ZTALMY ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

#### Dojenje

Ganaksolon in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko. Na podlagi povprečnega vnosa mleka je izračunani največji relativni odmerek ganaksolona za dojenčke približno 1 % materinega odmerka. Učinek ganaksolona na dojene novorojenčke/dojenčke ni znan. Tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ZTALMY, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu ganaksolona na plodnost pri človeku ni. Študije vpliva zdravila na plodnost pri živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ZTALMY ima zmeren do velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči somnolenco, sedacijo in neželene učinke, povezane s sedacijo, kot sta utrujenost in ataksija, ter druge dogodke, povezane z osrednjim živčnim sistemom, kot je omotica (glejte poglavje 4.4). Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka zdravila v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s CDD sta somnolenca (29,4 %) in pireksija (23,5 %).

## Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali z ganaksolonom v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s CDD s povprečnim trajanjem izpostavljenosti 411,5 dni (N = 102), so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>
Bolezni živčevja	Somnolenca (zaspanost)	Sedacija Hipersomnija Letargija Slinjenje
Bolezni prebavil		Čezmerno izločanje sline
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Somnolenca in sedacija*

Zdravilo ZTALMY lahko povzroči somnolenco in sedacijo. V s placebom kontrolirani študiji CDD je bila pojavnost somnolence in sedacije 31,4 % oziroma 3,9 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ZTALMY, v primerjavi s 15,7 % oziroma 3,9 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Ti neželeni učinki se pojavijo zgodaj v zdravljenju in so odvisni od odmerka; simptomi se lahko z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšajo.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s kliničnimi preskušnji glede prevelikega odmerjanja so omejene. Poročali so, da so neželeni učinki na osrednji živčni sistem (npr. somnolenca, sedacija) odvisni od odmerka.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje, vključno s spremljanjem vitalnih znakov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, drugi antiepileptiki, oznaka ATC: N03AX27.

### Mehanizem delovanja

Ganaksolon je metilni analog endogenega nevrosteroidnega aloperanolona. Ganaksolon je nevroaktivni steroid, ki pozitivno in alosterično modulira receptorje gama-aminomaslene kisline tipa A (GABA<sub>A</sub>) v osrednjem živčnem sistemu z delovanjem na mestu prepoznavanja, ki se razlikuje od drugih modulatorjev alosteričnih receptorjev GABA<sub>A</sub>.



Natančen mehanizem, s katerim ganaksolon izraža svoje terapevtske učinke pri zdravljenju epileptičnih napadov, povezanih s CDD, ni znan, vendar se domneva, da so njegovi antikonvulzivni učinki posledica te modulacije funkcije receptorja GABA<sub>A</sub>, ki zagotavlja stalno ali tonično modulacijo zaviralnega nevroprenosa, ki ga posreduje GABA.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri zdravljenju epileptičnih napadov, povezanih s CDD pri bolnikih, starih dve leti in več, je bila ugotovljena v eni, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih, starih od 2 do 19 let (študija 1042-CDD-3001).

Bolniki, vključeni v študijo 1042-CDD-3001, so imeli molekularno potrditev patogene ali verjetno patogene različice CDKL5, njihovi epileptični napadi niso bili ustrezno nadzorovani z vsaj dvema prejšnjima sočasno uporabljenima antiepileptikom in imeli so najmanj 16 napadov primarne vrste na 28 dni v vsakem enomesečnem obdobju med dvomesečnim obdobjem pred pregledom.

V študijo je bil vključen skupno 101 bolnik (51 bolnikov, ki so prejeli placebo, in 50 bolnikov, ki so prejeli študijsko zdravilo). Bolniki so bili večinoma ženske (79,2 %; skladno z demografskimi podatki CDD) ter stari med 2 in 19 let (povprečje [standardni odklon (SO)]: 7,26 [4,55]), pri čemer je bila večina pediatričnih bolnikov (otroci od 2 do 11 let [82,2 %], mladostnikov [16,8 %]); sočasno zdravljenje z antiepileptiki je prejelo 96 % bolnikov. Povprečno (SO) število sočasnih antiepileptikov, ki so jih uporabili preiskovanci, je bilo 2,2 (1,14) v skupini s placebom in 2,6 (1,40) v skupini z ganaksolonom. Najpogostejši (≥ 10 bolnikov) sočasni antiepileptiki so bili valproat, levetiracetam, klobazam in vigabatrin.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila odstotna sprememba od izhodišča v 28-dnevni pogostnosti velikih motoričnih napadov v 17-tedenski dvojno slepi fazi zdravljenja. Veliki motorični napadi vključujejo dvostranske tonične, dvostranske klonične, atonične, generalizirane tonično-klonične in žariščne do dvostranske tonično-klonične napade. Na začetku je bilo povprečno (SO) število velikih motoričnih napadov v 28 dneh 104,8 (173,53) za placebo in 117,2 (138,62) za ganaksolon.

Ob koncu 13-tedenske vzdrževalne faze je bila statistično pomembna razlika v mediani odstotni spremembi večje pogostosti motoričnih napadov od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ganaksolonom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 1).

### **Preglednica 1 Študija 1042-CDD-3001 Sprememba pogostnosti velikih motoričnih napadov na 28 dni v 13-tedenski vzdrževalni fazi**

	<b>Placebo</b>	<b>Ganaksolon</b>
28-dnevna pogostnost napadov za primarne vrste napadov, N	51	49
13-tedensko vzdrževanje, povprečna odstotna sprememba (SO)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wilcoxonov test p-vrednost		0,0097
Stopnja odziva, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Razlika (95-odstotni IZ)		18,6 (2,0, 34,9)
p-vrednost <sup>a</sup>		0,0283

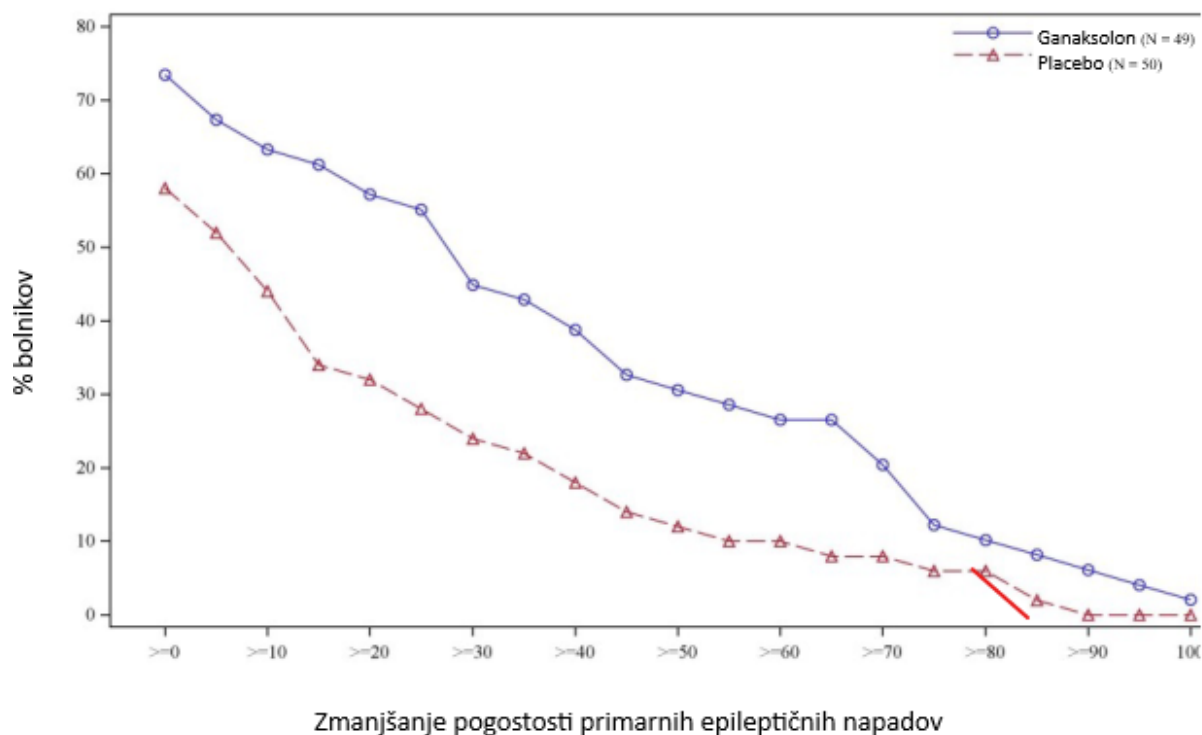
IZ = 95-% interval zaupanja.

<sup>a</sup> Odziv je opredeljen kot vsaj 50-odstotno zmanjšanje pogostosti primarnih napadov v primerjavi z izhodiščem v 28. dneh. Vrednost P temelji na Fisherjevem natančnem preskusu.

Krivulja skupnega odziva kaže, da je ganaksolon povzročil večje zmanjšanje pogostnosti napadov kot placebo pri vseh stopnjah odziva (glejte sliko 1).

Slika 1

**Študija 1042-CDD-3001 Kumulativne krivulje odziva 28-dnevne pogostnosti epileptičnih napadov pri vrstah primarnih napadov – 13-tedenska vzdrževalna faza, populacija, ki so jo nameravali zdraviti**



### Podatki iz odprte študije

Bolniki, ki so sodelovali v dvojno slepi fazi študije 1042-CDD-3001, so lahko študijo nadaljevali in sodelovali v odprti podaljšani fazi. Glavni cilj odprte podaljšane faze je bil dolgoročna varnost in prenašanje ganaksolona. Za vključitev v odprto podaljšano fazo so morali bolniki opraviti slepo navzkrižno titracijo do največjega dnevnega odmerka 63 mg/kg/dan pri bolnikih s telesno maso < 28 kg, oziroma 1 800 mg/dan pri bolnikih, ki so imeli vsaj 28 kg. Podatki so navedeni za 88 bolnikov, ki so sodelovali v odprti podaljšani fazi in prejeli ganaksolon do 3,5 leta. Skupno 47,7 % bolnikov je prekinilo sodelovanje v študiji v odprti podaljšani fazi, predvsem zaradi umika s strani udeleženca/starša (17,0 %), pomanjkanja učinkovitosti (15,9 %) in neželenih učinkov (11,4 %).

### Odrasla populacija

Populacijo s CDD v študiji 1042-CDD-3001 so večinoma sestavljali pediatrični bolniki. V času vključitve v študijo sta bila dva bolnika stara 19 let (eden je bil randomiziran na placebo, eden na ganaksolon). Sedem bolnikov je med odprto podaljšano fazo študije dopolnilo 18 let. Pri teh bolnikih (n = 9) je bila povprečna odstotna sprememba pogostnosti večjih motoričnih napadov od izhodišča do zadnjih treh mesecev v odprti fazi -32,1 % (razpon od -86,2 % do 72,7 %).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ZTALMY za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri motnjah pomanjkanja CDKL5 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Ganaksolon se hitro absorbira, pri čemer je čas do največje opažene koncentracije v plazmi ( $T_{max}$ ) 2,0 do 3,0 ure v stanju dinamičnega ravnovesja ( $C_{ss}$ ). Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v dveh do treh dneh. Ganaksolon je najprej podvržen presnovi prvega prehoda, absolutna biološka uporabnost suspenzije ganaksolana pa je približno 13 %.

Pediatrični bolniki, stari od 2 do < 6 let (mediana telesne mase 14,8 kg), stari od 6 do < 12 let (mediana telesne mase 22,6 kg) in stari od 12 do < 18 let (mediana telesne mase 36,1 kg), so imeli  $C_{max}$  247, 269 in 293 ng/ml in  $AUC_{0-24}$  3 903, 3 998 oziroma 4 106 ng\*h/ml pri dajanju odmerka 21 mg/kg z največ 600 mg trikrat na dan. Pri odraslih bolnikih sta  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24}$  znašala 292 ng/ml oziroma 4 100 ng\*h/ml.

Pri sočasni uporabi ganaksolona z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je vrednost  $C_{max}$  v primerjavi z vrednostmi na tešče povečala za dvakrat, vrednost  $AUC$  pa za trikrat. Učinek različnih vrst živil ni znan.

### Porazdelitev

Ganaksolon se obsežno porazdeli po telesu, njegov volumen porazdelitve pa je približno 580 l. V približno 99 % je vezan na beljakovine v serumu.

### Biotransformacija

Ganaksolon se pri ljudeh obsežno presnavlja, pri čemer so odkrili več kot 50 presnovkov 1. in 2. faze. Vzorec presnovka ganaksolana v stanju dinamičnega ravnovesja še ni bil opredeljen. Vzorec presnovka v stanju dinamičnega ravnovesja se lahko razlikuje od enkratnega odmerka, glede na dolg razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) ganaksolona. Ganaksolon presnavljajo encimi CYP3A4 in CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 in UGTB15.

Odkrili so glavni presnovek (M2), ki pri receptorju GABA<sub>A</sub> ni pokazal nobene aktivnosti.

### Izločanje

Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) ganaksolona v stanju dinamičnega ravnovesja je bil od 7,8 do 10,1 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg [<sup>14</sup>C]-ganaksolona zdravim udeležencem moškega spola je bilo 55 % skupne radioaktivnosti pridobljene v blatu (2 % kot nespremenjen ganaksolon), 18 % skupnega odmerka radioaktivnosti pa v urinu. Presnovki ganaksolona imajo lahko daljši razpolovni čas  $t_{1/2}$  kot ganaksolon, vendar ne več kot 230 ur.

Ganaksolon se izloča v materino mleko, koncentracija pa je bila približno štirikrat večja kot v plazmi (glejte poglavje 4.6).

### Sorazmernost odmerka in kopičenje

Farmakokinetika ganaksolana je običajno linearna med 200 mg in 600 mg (ali temu ustreznim pediatričnim ekvivalentom). Pri odmerjanju trikrat na dan je razmerje kopičenja  $C_{max}$  in  $AUC_{tau}$  1,5-krat oziroma 1,7-krat.

### Posebne populacije

#### Vpliv starosti, spola, rase

Populacijske farmakokinetične analize so pokazale, da ni klinično pomembnih učinkov starosti, spola ali rase na izpostavljenost ganaksolonu. Vrednosti CL, V in največji absorbirani odmerek so vse v

alometričnem razmerju s telesno maso. Pri otrocih s telesno maso pod 28 kg zaradi odmerjanja na podlagi telesne mase niso opazili klinično pomembnih učinkov. Farmakokinetične simulacije populacije kažejo, da je bila izpostavljenost ganaksolonu pri odraslih obratno sorazmerna s telesno maso. Klinični pomen trenutno ni znan, saj sta bili učinkovitost in varnost dokazani samo pri pediatričnih bolnikih s CDD z nizko telesno maso.

#### Pediatrična populacija

Opazene farmakokinetične izpostavljenosti pri bolnikih so bile v študiji 1042-CDD-3001 primerljive v starostni skupini od 2 do manj kot 6 let (povprečna telesna masa 14,8 kg, n = 45), od šest do manj kot 12 let starosti (povprečna telesna masa 22,6 kg, n = 28) in od 12 do manj kot 18 let starosti (povprečna telesna masa 36,1 kg, n = 16) ter nad 18 let starosti (povprečna telesna masa 35,1 kg, n = 2). Farmakokinetičnih podatkov pri otrocih, mlajših od dveh let, ni.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se farmakokinetika ganaksolona ni pomembno spremenila. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 300 mg pri osebah s hudo okvaro ledvic (očistek kreatina med 15 in 30 ml/min) se je  $AUC_{0-inf}$  ganaksolona zmanjšal za 8 %,  $C_{max}$  pa za 11 % v primerjavi z AUC pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 90$  ml/min, kot je ocenjen s Cockcroft-Gaultovo formulo). Bolnikov s končno ledvično odpovedjo niso proučevali.

#### Okvara jeter

Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko ganaksolona so proučevali po enkratnem peroralnem odmerku v jakosti 300 mg. Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) in zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter niso opazili klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost ganaksolonu. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici) je bila vrednost  $AUC_{0-inf}$  približno 5,8-krat večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Študije medsebojnega delovanja zdravil

##### Ocena medsebojnega delovanja zdravil in vitro

Študije *in vitro* z ganaksolonom so pokazale, da ni pričakovati nobenih drugih farmakokinetičnih interakcij. Ganaksolon ni zaviralec ali induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Ganaksolon *in vitro* ni zaviral UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7. Ganaksolon ne zavira BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ali BSEP. Ganaksolon ni substrat za BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ali OATP1B3.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### Toksičnost pri ponovljenih odmerkih

Primarni učinki pri živalih so bila klinična opazovanja osrednjega živčnega sistema (npr. sedacija), ki so omejevala odmere in so jih pripisali pretirani farmakologiji.

V 12-mesečni študiji toksičnosti večkratnega odmerjanja pri psih so opazili od odmerka odvisno povečanje srčnega utripa pri odmerku  $\geq 3$  mg/kg/dan (podobno kot pri klinični izpostavljenosti) in pojavnost sinusne tahikardije pri večjih odmerkih. V intervalih QTc, parametrih krvnega tlaka ali histopatoloških korelacijah ni bilo sprememb.

## Rakotvornost/genotoksičnost

Študij karcinogenosti z ganaksolonom niso izvedli. Ganaksolon ne šteje za genotoksično snov.

## Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Študije vpliva toksičnosti na razmnoževanje in razvoj so imele omejeno vrednost, saj so bile ravni izpostavljenosti veliko nižje od klinično pomembnih ravni.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah so se pojavile spremembe v cikličnosti estrusa.

V kombinirani študiji embriofetalnega razvoja ter prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bilo trajanje brejosti nekoliko podaljšano, pri potomcih pa so se pojavile manjše zamude pri rasti in z njo povezanih razvojnih mejnikov.

Študije pri podganah v obdobju laktacije kažejo, da se ganaksolon in njegovi presnovki izločajo v mleko, pri čemer so koncentracije v mleku na splošno višje v primerjavi s plazmo.

Ni znano, ali ganaksolon prehaja skozi placentno.

## Toksičnost pri mladih živalih

Histološke spremembe pri mladih podganah so bile podobne tistim pri odraslih podganah glede na izpostavljenost AUC. Sedacija se je pojavila pri manjši izpostavljenosti pri odraslih kot pri mladih živalih. Pri mladih samcih in samicah sta se pojavila zmanjšano pridobivanje telesne mase in zamuda pri spolnem dozorevanju, brez učinkov na estrusni cikel ali plodnost ali reproduktivne parametre. Ravni izpostavljenosti pri mladih živalih so bile podobne ravnem klinične izpostavljenosti ali nižje od njih.

Uporaba ganaksolona je povzročila od odmerka odvisno povečanje nevrodegeneracije na več predelih možganov, skladno z ugotovitvami drugih modulatorjev GABA. V 13-tedenski študiji pri mladih živalih ni bilo nobenih funkcionalnih, nevrovedenjskih posledic tega učinka. Ravni izpostavljenosti pri mladih živalih so bile podobne ravnem klinične izpostavljenosti ali nižje od njih.

## Zloraba

Ganaksolon si deli notranji/subjektivni interoceptivni znak z benzodiazepini in od odmerka podprto samouporabo v modelu nagrajevanja pri glodavcih, kar nakazuje, da ima ojačitvene značilnosti, podobne benzodiazepinom.

## Odvisnost

Študije na živalih kažejo, da lahko nenadna prekinitve uporabe ganaksolona povzroči odtegnitvene simptome.

## Študije z presnovki

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti morebitnega hormonskega učinka presnovka M2 pri klinični izpostavljenosti. V štiritedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih z neposrednim dajanjem zdravila M2 so pri samcih podgan opazili acinarno atrofijo ter zmanjšano sekrecijo v prostati in semenskih mešičkih, kar je bilo v povezavi z zmanjšano maso prostate. Do tega je prišlo pri ravneh, ki so bile nekoliko višje od ravni klinične izpostavljenosti, klinični pomen pa ostaja neznan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hipromeloza (E464)  
polivinil alkohol (E1203)  
natrijev lavril sulfat (E487)  
metil parahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
natrijev benzoat (E211)  
citronska kislina, brezvodna (E330)  
natrijev citrat dihidrat (E311)  
umetna aroma češnje (vključno s propilenglikolom [E1520] in benzilalkoholom [E1519])  
sukraloza (E955)  
emulzija simetikona (simetikon, polisorbat 65, metilceluloza, polietilen glikolmonostearat, glicerol monostearat, ksantan gumi, benzojska kislina [E210], sorbinska kislina in prečiščena voda)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju plastenke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilensko za otroke varno zaporko, obloženo z indukcijsko folijo, pakirano v škatli, skupaj z umerjenimi brizgalkami za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo (bat in polipropilenska posodica iz HDPE) in nastavkom(-i) za plastenko (polietilen nizke gostote).

Ena škatla vsebuje nekaj od navedenega:

- eno 110-ml stekleničko z dvema 3-ml injekcijskima brizgama za peroralno odmerjanje, dve 12-ml brizgi za peroralno odmerjanje in en nastavek za stekleničko ali
- pet 110-ml stekleničk s petimi 12-ml injekcijskimi brizgami za peroralno odmerjanje in pet nastavkov za stekleničke.

Vsaka 12-ml brizga je označena z merilno skalo po 0,25 ml, vsaka 3-ml brizga pa po 0,1 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material (vključno z vsemi uporabljenimi/neuporabljenimi nastavki plastenk in injekcijskimi brizgami za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo) je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ZUNANJA ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

ZTALMY 50 mg/ml peroralna suspenzija  
ganaksolon

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 50 mg ganaksolona.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev benzoat (E211), umetno aromo češnje (vključno z benzilalkoholom [E1519]), emulzijo simetikona (vključno z benzojsko kislino [E210]). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija

Škatla z eno plastenko:

Plastenka 1 x 110 ml

2 x 12-ml brizga za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo

2 x 3-ml brizga za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo

1 nastavek za stekleničko

Pakiranje s 5 plastenkami:

5 x 110-ml steklenička

5 x 12-ml brizga za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo

5 nastavkov za plastenko

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

peroralna uporaba

Pred uporabo dobro pretresite.

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

Neuporabljeni del zavržite 30 dni po prvem odprtju.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ZTALMY

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

ZTALMY 50 mg/ml peroralna suspenzija  
ganaksolon

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 50 mg ganaksolona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: E218, E216, E211, E1519, E210. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

peroralna suspenzija  
110 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo. peroralna uporaba  
Pred uporabo dobro pretresite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do  
Zavržite 30 dni po prvem odprtju.  
Zavržite: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo: Navodilo za uporabo

### ZTALMY 50 mg/ml peroralna suspenzija ganaksolon

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Pomagajte lahko tako, da poročate o vseh neželenih učinkih, ki se pojavijo pri vas ali pri bolniku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden vi ali vaš otrok začneta jemati to zdravilo, natančno preberite to navodilo za uporabo v celoti, ker vsebuje pomembne informacije!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom, ki jih imate vi ali vaš otrok.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ZTALMY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti vi ali vaš otrok, preden boste vzeli zdravilo ZTALMY
3. Kako jemati zdravilo ZTALMY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZTALMY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ZTALMY in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ZTALMY vsebuje učinkovino ganaksolon, tj. nevroaktivni steroid, ki deluje tako, da se veže na določene receptorje in prepreči epileptične napade v možganih.

Zdravilo ZTALMY se uporablja za zdravljenje redke epileptične motnje, imenovane „od ciklina odvisne kinaze 5 (CDKL5) podobna motnja pomanjkanja“ (CDD) pri bolnikih, starih od dveh do 17 let. Če zdravilo ZTALMY pomaga pri zdravljenju epileptičnih napadov, ga lahko še vedno uporabljate, ko vi ali vaš otrok dopolnite 18 let.

Zdravilo ZTALMY se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili proti epilepsiji.

To zdravilo bo zmanjšalo število dnevnih epileptičnih napadov, ki jih lahko doživljate vi ali vaš otrok.

#### **2. Kaj morate vedeti vi ali vaš otrok, preden boste vzeli zdravilo ZTALMY**

**Ne jemljite zdravila ZTALMY, če ste alergični na ganaksolon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).**

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Pred začetkom jemanja zdravila ZTALMY se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:**

- **se vi ali vaš otrok počutite zaspano;**  
Zdravilo ZTALMY lahko povzroči zaspanost ali dremavost ali občutek pretirane mirnosti in sproščenosti (tj. občutek sedacije). Pred začetkom jemanja zdravila ZTALMY se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate kakršne koli pomisleke glede teh učinkov ali jemljete zaviralce osrednjega živčnega sistema, kot so druga zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov, opioide, antidepresive ali alkohol, saj lahko ti povečajo zaspanost in sedativne učinke zdravila ZTALMY.

- **če ste vi ali vaš otrok razmišljali o samopoškodovanju ali samomoru;**  
Če opazite neobičajne spremembe razpoloženja ali vedenja ali če razmišljate o samopoškodovanju ali samomoru, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**  
Če skrbite za otroka s CDD, bodite pozorni na morebitne neobičajne spremembe v njegovem razpoloženju ali vedenju ali kar koli, kar reče, kar bi lahko pomenilo, da razmišlja o samopoškodovanju ali samomoru. **Če opazite kar koli od tega, se takoj posvetujte z zdravnikom.**
- **če ste vi ali vaš otrok v preteklosti bili odvisni od alkohola ali zdravil;**  
Zdravilo ZTALMY se lahko zlorablja ali uporablja za napačen namen. Če imate anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil, se pred začetkom jemanja zdravila ZTALMY posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **če imate vi ali vaš otrok hude težave z jetri;**  
Zdravnik vas bo med zdravljenjem pozorno spremljal in morda zmanjšal odmerek zdravila ZTALMY.

### Otroci in mladostniki

Zdravila ZTALMY se ne sme dajati otrokom, mlajšim od dveh let, ker ni podatkov o uporabi pri otrocih pod to starostjo.

### Druga zdravila in zdravilo ZTALMY

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Jemanje zdravila ZTALMY z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke, vpliva na delovanje drugih zdravil ali vpliva na delovanje zdravila ZTALMY.

Ne začnite in ne prenehajte jemati drugih zdravil, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom.

Povejte svojemu zdravniku, če vi ali vaš otrok jemljete katero od naslednjih zdravil, saj bo morda treba prilagoditi odmerek zdravila ZTALMY:

- zdravila, ki vsebujejo valproat in se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, pri katerih se lahko zahteva, da je odmerek zdravila ZTALMY nižji;
- zdravila, ki lahko zmanjšajo delovanje zdravila ZTALMY, v tem primeru bo morda potreben večji odmerek zdravila ZTALMY:
- drugi antiepileptiki ali antikonvulzivi, kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in primidon;
- antibiotiki, kot je rifampicin;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje blage depresije.

Medsebojnega delovanja tega zdravila in peroralnih kontracepcijskih sredstev niso proučevali. Če jemljete peroralna kontracepcijska sredstva, se posvetujte z zdravnikom.

### Zdravilo ZTALMY z alkoholom

Alkohola se ne sme uživati, ker lahko poveča zaspanost in sedativne učinke zdravila ZTALMY.

### Nosečnost

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila ZTALMY ni priporočljiva, če ste noseči ali ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije.

## **Dojenje**

Ne uporabljajte zdravila ZTALMY med dojenjem, razen če vaš zdravnik presodi, da koristi jemanja zdravila ZTALMY odtehtajo morebitna tveganja.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo ZTALMY lahko povzroči, da se počutite dremavo/zaspano. Če ste prizadeti, ne vozite, kolesarite ali upravljajte s stroji, dokler se ne počutite bolj pozorni.

## **Zdravilo ZTALMY vsebuje natrij.**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar pomeni, da „ne vsebuje natrija“.

## **Zdravilo ZTALMY vsebuje natrijev benzoat in benzojsko kislino.**

To zdravilo vsebuje 0,92 mg natrijevega benzoata in 0,00068 mg benzojske kisline v enem ml. Natrijev benzoat in benzojska kislina lahko povečata zlatenico (porumenelost kože in oči) pri novorojenčkih (starih do štiri tedne).

## **Zdravilo ZTALMY vsebuje benzilalkohol,**

To zdravilo vsebuje 0,00023 mg benzilalkohola v enem ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilalkohol je povezan s tveganjem za resne neželene učinke, vključno s težavami z dihanjem (t. i. „sindrom lovljenja sapa“) pri majhnih otrocih. Zdravila ne dajajte novorojenčku (staremu do štiri tedne), razen če tako priporoča zdravnik. Pri majhnih otrocih, mlajših od treh let, zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če tako ne svetuje zdravnik ali farmacevt. Povečano tveganje zaradi možnosti kopičenja pri majhnih otrocih. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če ste noseči ali dojite ali imate bolezen jeter ali ledvic. Razlog za to je, da se lahko v telesu nakopičijo velike količine benzilalkohola, kar lahko povzroči neželene učinke (imenovane „metabolična acidoza“).

## **Zdravilo ZTALMY vsebuje metilparahidroksibenzoat in propil parahidroksibenzoat**

To zdravilo vsebuje 1,02 mg metilparahidroksibenzoata in 0,2 mg propilparahidroksibenzoata v enem ml, kar lahko povzroči alergijske reakcije (ki so lahko zapoznele).

## **3. Kako jemati zdravilo ZTALMY**

Zdravilo ZTALMY se daje pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem epilepsije. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo je na voljo v obliki peroralne suspenzije (tekočine, ki jo je treba pogoltniti). Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko peroralne suspenzije (v ml) morate vzeti vsak dan in koliko krat na dan jo morate jemati.

**Zdravnik bo izračunal odmerek glede na vašo telesno maso.** Morda boste začeli jemati majhen odmerek, ki ga bo zdravnik sčasoma povečeval.

Če imate hudo okvaro jeter, bo zdravnik začel z nižjim odmerkom in sledil drugačnemu razporedu titracije.

### **Bolnik, ki tehta 28 kg ali manj**

Vam ali vašemu otroku bodo odmerek postopoma povečevali v štirih tednih, dokler ne boste prejeli največjega priporočenega dnevnega odmerka 63 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih vsakih osem ur.

## Bolnik, ki tehta več kot 28 kg

Vam ali vašemu otroku bodo odmerki postopoma povečevali v štirih tednih, dokler ne boste prejeli priporočenega največjega dnevnega odmerka 1 800 mg/kg/dan v treh ločenih odmerkih vsakih osem ur.

Priporočljivo je, da čez dan vzamete tri enake odmerke. Vendar pa lahko zdravilo ZTALMY povzroči zaspanost in vaš zdravnik se bo morda odločil, da boste podnevi prejeli nižji odmerek, zvečer pa večji odmerek, da bi se izognili učinkom zaspanosti podnevi.

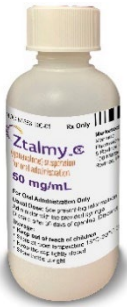
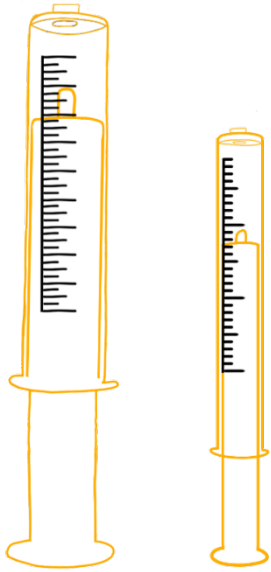
Če niste prepričani glede odmerka ali če menite, da bi ga bilo treba spremeniti, se posvetujte z zdravnikom.

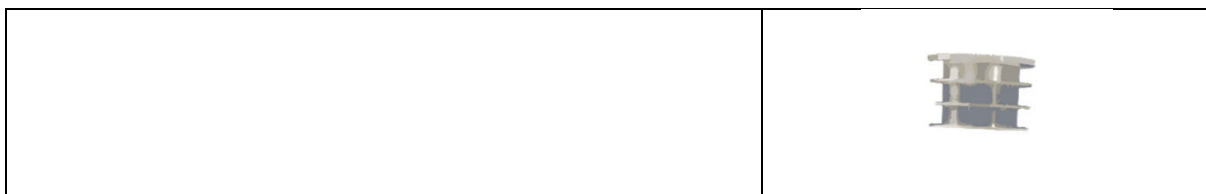
### Kako jemati zdravilo ZTALMY

- Zdravilo vzemite ob obrokih ali kmalu po njih.
- Če je mogoče, poskusite jemati s podobnimi vrstami hrane (npr. podobno vsebnostjo maščob), da boste vedno dosegli enak učinek.
- Zdravila ZTALMY ne mešajte s hrano ali pijačo.
- Da zagotovite natančen odmerek, uporabite brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo, ki je na voljo v vsakem pakiranju.

### Navodila za uporabo

Vsako pakiranje z eno plastenko vsebuje:

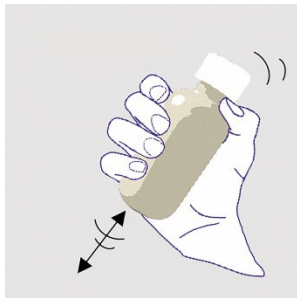

eno stekleničko peroralne suspenzije, zaprto z za otroke varnim pokrovčkom,	
dve 12-ml in dve 3-ml brizgi za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo,	
en nastavek za stekleničko.	





Zdravilo ZTALMY je na voljo tudi v pakiranju s petimi stekleničkami peroralne suspenzije, petimi 12-ml brizgami za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo in petimi nastavki za stekleničke. Upoštevajte, da v pakiranju, ki vsebuje pet stekleničk zdravila ZTALMY, ni priložena 3-ml brizga za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo.

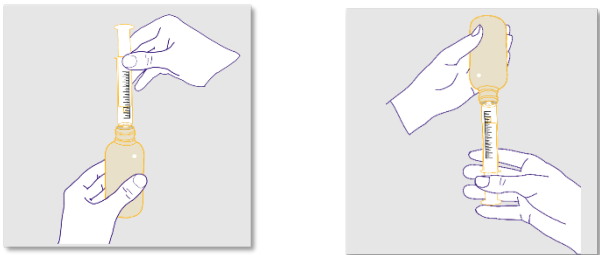
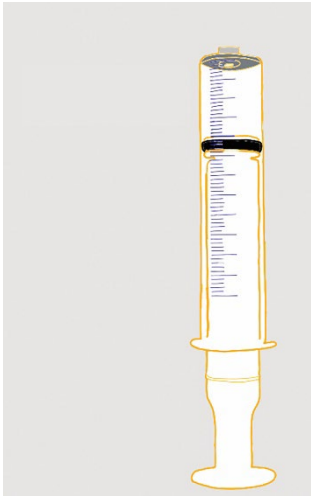
- Če niste prepričani, kako pripraviti ali vzeti predpisani odmerek zdravila ZTALMY, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- V pakiranju z eno stekleničko boste prejeli 12-ml in 3-ml brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo. Če je vaš odmerek 3 ml ali manj, za jemanje zdravila uporabite manjše 3-ml brizge. Če je vaš odmerek več kot 3 ml, uporabite večje, 12-ml brizge za odmerjanje.
- Vedno uporabite pravilno brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo, priloženo zdravilu ZTALMY, da odmerite pravo količino zdravila ZTALMY. Ne uporabljajte gospodinjske žlice. Zdravila ZTALMY ne mešajte s hrano ali pijačo.
- Eno 3-ml brizgo za odmerjanje lahko uporabljate 16 zaporednih dni. Po 16 dneh uporabljeno brizgo za odmerjanje zavrzite in uporabite rezervno brizgo v škatli.
- Zdravilo ZTALMY uporabite v 30 dneh po prvem odprtju stekleničke. Na nalepki stekleničke je dovolj prostora, kamor lahko zapišete datum za zavrnjenje stekleničke po odprtju, tako da ne pozabite.
- Po 30 dneh zavrzite vso zdravilo ZTALMY, ki ga niste uporabili, in uporabite novo stekleničko.

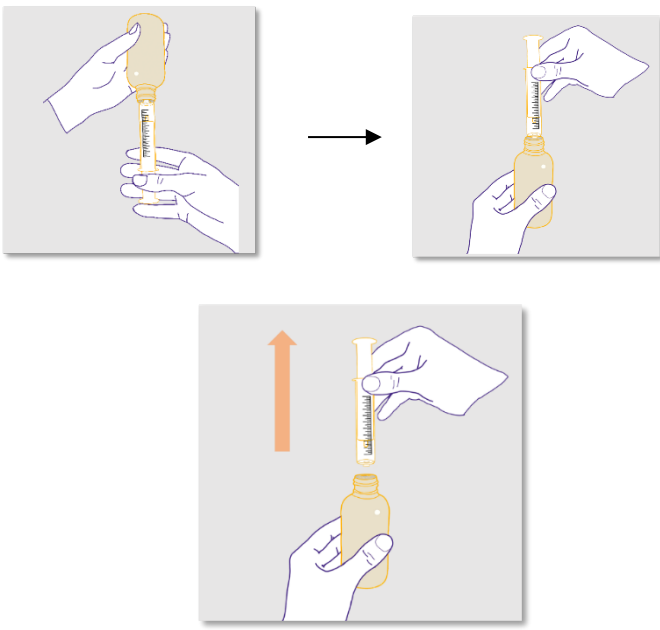
Priprava stekleničke:

<p>1. Stekleničko držite v roki ter jo eno minuto dobro stresajte gor in dol.</p> <p>Stekleničko vedno dobro pretresajte eno minuto, nato pa pustite stati eno minuto, da se morebitna pena, ki nastane med stresanjem, lahko usede, preden odmerite in vzamete <b>vsak odmerek</b> zdravila ZTALMY. To vam pomaga odmeriti pravilno količino zdravila.</p> <p><b>OPOMBA:</b> Ta korak je treba izvesti za vsak odmerek zdravila.</p>	
<p>2. S stekleničke odstranite pokrovček, varen za otroke, tako da pritisnete pokrovček navzdol in ga obrnete na levo (v nasprotni smeri urinega kazalca).</p>	
<p>3. Prebodite in odlepите indukcijsko tesnilo s stekleničke.</p>	

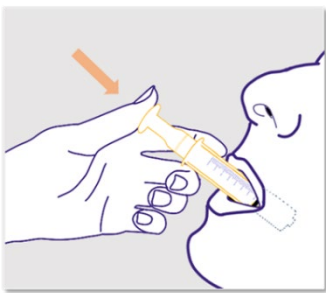
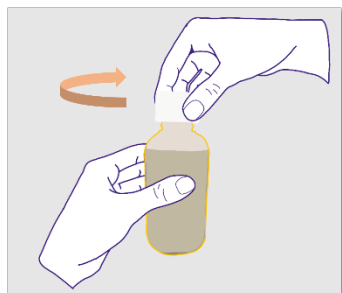
<p><b>OPOMBA:</b> Ta korak velja samo pri prvi uporabi stekleničke.</p>	
<p>4. Stekleničko trdno držite z eno roko, z drugo roko pa nastavek trdno potiskajte v vrat stekleničke, in se prepričajte, da je v celoti vstavljen. Če nastavek ni v celoti vstavljen, se lahko sname in povzroči zaprtje.</p> <p><b>OPOMBA:</b> Nastavka za stekleničko po vstavitvi <b>ne</b> odstranjujte iz stekleničke.</p>	

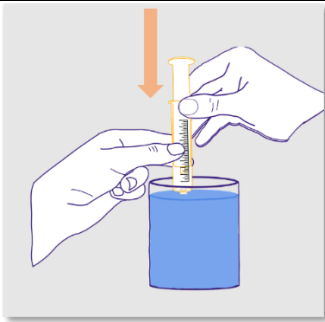
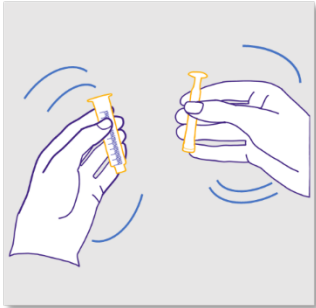
Priprava odmerka:

<p>5. Konico ustrezne brizge za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo v celoti vstavite v nastavek za stekleničko, in ko je brizga za peroralno dajanje na mestu, obrnite stekleničko na glavo.</p> <p>Pomembno je, da za odmerjanje odmerka uporabite pravilno brizgo za peroralno odmerjanje za večkratno uporabo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Če je vaš odmerek 3 ml (150 mg) ali manj, uporabite manjšo 3-ml brizgo.</li> <li>• Če je vaš odmerek večji od 3 ml (150 mg), morate uporabiti večjo 12-ml brizgo.</li> </ul>	
<p>6. Počasi povlecite bat brizge, tako da bo potrebna količina (število ml) raztopine potegnjena v brizgo. Poravnajte konec bata z zahtevano oznako prostornine, kot je prikazano nasproti.</p> <p>Če je v brizgi zračni mehurček, potisnite tekočino nazaj v stekleničko, medtem ko stekleničko držite obrnjeno navzdol, in ponavljajte 6. korak, dokler mehurček ne izgine.</p>	

<p>7. Steklениčko obrnite v pokončen položaj in brizgo za peroralno odmerjanje previdno odstranite iz nastavka.</p>	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Jemanje ali dajanje zdravila ZTALMY:

<p>8. Konico brizge za peroralno dajanje postavite v lice in nežno potisnite bat, da se zdravilo sprosti. Bata ne potiskajte na silo in zdravila ne usmerjajte v zadnji del ust ali grla.</p>	
<p>9. Pokrovček, varen za otroke, dobro privijte nazaj na stekleničko, tako da ga obračate v desno (v smeri urinega kazalca). Nastavka za stekleničko ni treba odstraniti; pokrovček se prilega čez nastavek.</p>	
<p>10. Brizgo za peroralno dajanje takoj po uporabi operite. Odstranite bat iz brizge in oba dela sperite s tekočo vodo sobne temperature.</p> <p><b>Opozorilo:</b></p>	

<p><b>Ne uporabljajte belila ali drugih močnih čistilnih raztopin. Brizge za peroralno odmerjanje ne pomivajte v pomivalnem stroju.</b></p>	
<p>11. Z obeh delov brizge otresite vso vodo in ju pustite, da se ločeno posušita na zraku do naslednje uporabe. Prepričajte se, da sta oba dela popolnoma suha, preden vstavite bat nazaj v cev brizge za naslednjo uporabo. Če pred naslednjim odmerkom oba dela nista popolnoma suha, uporabite ustrezno rezervno brizgo, ki je na voljo v pakiranju.</p> <p>Ko uporabljate 12-ml brizgo, ki je priložena vsaki steklenički, ne zavržite peroralnih brizg za večkratno uporabo, dokler steklenička ni prazna. Če uporabljate 3-ml brizgo, jo po 16 dneh zavržite.</p>	
<p>12. Ponovite korake 1–3 in 6–12 za vsak naslednji odmerek.</p>	

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZTALMY, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli več zdravila ZTALMY, kot bi smeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali farmacevta ali se obrnite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice in vzemite zdravilo s seboj. Zaradi prevelikega odmerka zdravila lahko imate občutek dremavosti ali zaspanosti.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ZTALMY**

Če ste pozabili vzeti odmerek, lahko pozabljeni odmerek vzamete do štiri ure pred naslednjim načrtovanim odmerkom. Če je naslednji odmerek predviden v manj kot štirih urah, je priporočljivo, da odmerek preskočite in nadaljujete z naslednjim načrtovanim odmerkom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ZTALMY**

Ne zmanjšajte odmerka in ne prenehajte jemati zdravila ZTALMY, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Nenadna prekinitev tega zdravljenja lahko poveča epileptične napade. Zdravnik vam bo pojasnil, kako postopoma prenehati jemati zdravilo ZTALMY.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri tem zdravilu se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: **Obvestite zdravnika**, če imate kar koli od naslednjega:



**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek dremavosti ali zaspanosti;
- zvišana telesna temperatura.

**Pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- občutek čezmerne umirjenosti ali sproščenosti;
- občutek čezmerne utrujenosti podnevi ali ponoči ali spanje dlje kot običajno;
- pomanjkanje energije;
- slinjenje;
- proizvajanje več slin kot običajno.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ZTALMY**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki plastenke poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Neuporabljeno zdravilo zavržite 30 dni po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ZTALMY**

- Učinkovina je ganaksolon. En ml peroralne suspenzije vsebuje 50 mg ganaksolona.
- Druge sestavine zdravila so: hipromeloza (E464), polivinil alkohol (E1203), natrijev lavrilsulfat (E487), metilparahidroksibenzoat (E218), propilparahidroksibenzoat (E216), natrijev parahidroksibenzoat (E211), brezvodna citronska kislina (E330), natrijev citrat dihidrat (E311), umetna aroma češnje (vključno s propilenglikolom [E1520] in benzilalkoholom [E1519]), sukraloza (E955), emulzija simetikona (simetikon, polisorbit 65, metilceluloza, polietilen, glikolmonostearat, glicerol monostearat, ksantan gumi, benzojska kislina [E210], sorbinska kislina in prečiščena voda) in prečiščena voda (glej tudi poglavje 2 „zdravilo ZTALMY vsebuje natrijev benzoat“, „zdravilo ZTALMY vsebuje benzojsko kislino“, „zdravilo ZTALMY vsebuje benzilalkohol“, in „zdravilo ZTALMY vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat“).

### **Izgled zdravila ZTALMY in vsebina pakiranja**

Zdravilo ZTALMY je bela do umazano bela peroralna suspenzija. Na voljo je v steklenički s plastično zaporko, varno za otroke. Ena steklenička vsebuje 110 ml peroralne suspenzije.

Zdravilo ZTALMY je na voljo v pakiranjih z:

- eno stekleničko s peroralno suspenzijo, dve 12-ml in dve 3-ml brizgi za peroralno odmerjanje ter en nastavek za stekleničko ali

- pet stekleničk s peroralno suspenzijo, pet 12-ml brizg za peroralno odmerjanje in pet nastavkov za stekleničke.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/ Belgique/ Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Orion Pharma BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32 (0)15 64 10 20

**Danska**  
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

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

**Deutschland**  
**Österreich**  
Orion Pharma GmbH  
Tel: + 49 40 899 6890

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

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

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

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

**Latvija**  
Orion Corporation  
Orion Pharma pārstāvniecība  
Tel: +371 20028332

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**  
Lifepharm (ZAM) Ltd  
Τηλέφωνο: +357 22056300

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

**Lietuva**

UAB Orion Pharma  
Tel: +370 5 276 9499

**Norveška**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 4000 4210

**Portugalska**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.