

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral suspension innehåller 50 mg ganaxolon.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml oral suspension innehåller:

- 0,92 mg natriumbensoat
- 0,00068 mg bensoesyra
- 0,00023 mg benzylalkohol
- 1,02 mg metylparahydroxibensoat
- 0,2 mg propylparahydroxibensoat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension.

Vit till benvit suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZTALMY är avsett för tilläggsbehandling vid epileptiska anfall associerade med CDKL5-bristsjukdom (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5) (CDD) hos patienter i åldern 2–17 år. Påbörjad behandling med ZTALMY kan fortsätta att ges till patienter från 18 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in och ges under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av epilepsi.

Dosering

Barn och ungdomar

ZTALMY ska titreras gradvis för att uppnå individuellt kliniskt svar och tolerabilitet. Patienter som inte tolererar doseringsstegen i tabellerna nedan kan fortsätta att få den lägre dosen under ytterligare dagar innan de går vidare till nästa dos. Om nästa dos fortfarande inte tolereras kan patienterna gå tillbaka till den tidigare lägre dosen.

Det rekommenderas att den totala dagliga dosen administreras i 3 lika stora doser under dagen. Om en patient inte tolererar detta kan dosen justeras för att hantera symtom (t.ex. somnolens), förutsatt att den totala dagliga dosen administreras.

Patienter som väger ≤ 28 kg

Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 63 mg/kg/dag som ges i tre separata doser (var 8:e timme). I allmänhet krävs en lägsta dos på 33 mg/kg/dag.

Det rekommenderade titrerings-schemat för patienter som väger högst 28 kg visas nedan:

Vecka	Dos (ges 3 gånger dagligen)	ml/kg per enkeldos	Total daglig dos
Vecka 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Vecka 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Vecka 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
Vecka 4 och tills vidare	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Patienter som väger > 28 kg

Den rekommenderade maximala dagliga dosen är 1 800 mg per dag som ges i tre separata doser (var 8:e timme). I allmänhet krävs en lägsta dos på 900 mg/dag.

Det rekommenderade titrerings-schemat för patienter som väger över 28 kg visas nedan:

Vecka	Dos (ges 3 gånger dagligen)	ml per enkeldos	Total daglig dos
Vecka 1	150 mg	3	450 mg
Vecka 2	300 mg	6	900 mg
Vecka 3	450 mg	9	1 350 mg
Vecka 4 – och tills vidare	600 mg	12	1 800 mg

Vuxna

Effekt och säkerhet vid behandlingsstart med ZTALMY hos patienter över 17 år har ännu inte fastställts. Hos ungdomar med tydligt påvisad behandlingsnytta kan behandlingen fortsätta in i vuxen ålder. Behandlingsstart hos vuxna rekommenderas dock inte eftersom effekt och säkerhet ännu inte har fastställts för denna population (se avsnitt 5.1 och 5.2)

Utsättning

Om ZTALMY måste sättas ut ska dosen sänkas gradvis. För patienter som väger högst 28 kg minskas den totala dagliga dosen med 15 mg/kg var fjärde dag. För patienter som väger mer än 28 kg minskas den totala dagliga dosen med 450 mg var fjärde dag. ZTALMY kan sättas ut abrupt utan nedtitring i en akutsituation, men nedtitring rekommenderas för att minimera risken för ökad anfallsfrekvens och status epilepticus.

Glömda doser

Glömda doser kan tas upp till 4 timmar före nästa planerade dos. Om nästa dos ska ges inom mindre än 4 timmar rekommenderas det att man hoppar över dosen och fortsätter med nästa planerade dos.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns ingen information om användningen av ZTALMY hos patienter med CDD som är 65 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

ZTALMY kan ges till patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion utan dosjustering. Det finns ingen erfarenhet av patienter med terminal njursvikt. Det är okänt om ZTALMY avlägsnas vid dialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

För patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) ska den initiala måldosen vara hälften av den rekommenderade måldosen. Dostitreringen ska utföras enligt beskrivning i tabellen/tabellerna nedan.

Dosen till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion som väger högst 28 kg visas nedan:

Vecka	Dos (ges 3 gånger dagligen)	ml/kg per enkeldos	Total daglig dos
Vecka 1	3 mg/kg	0,06	9 mg/kg
Vecka 2	5,5 mg/kg	0,11	16,5 mg/kg
Vecka 3	8 mg/kg	0,16	24 mg/kg
Vecka 4 – pågående	10,5 mg/kg	0,21	31,5 mg/kg

Dosen till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion som väger mer än 28 kg visas nedan:

Vecka	Dos (ges 3 gånger dagligen)	ml per enkeldos	Total daglig dos
Vecka 1	75 mg	1,5	225 mg
Vecka 2	150 mg	3	450 mg
Vecka 3	225 mg	4,5	675 mg
Vecka 4 – pågående	300 mg	6	900 mg

Högre eller lägre doser kan övervägas för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion baserat på individuellt kliniskt svar och tolerabilitet.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av ZTALMY hos spädbarn under 6 månaders ålder. Säkerhet och effekt med ZTALMY för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast oral användning. Inga data finns tillgängliga om administrering kan ske via en enteral matningssond.

ZTALMY måste tas i samband med eller strax efter måltid och varje dos ska om möjligt ges tillsammans med liknande typer av mat (se avsnitt 5.2). Läkemedlet får inte blandas med mat eller dryck före administrering.

För en exaktare dosadministrering ska ZTALMY endast administreras med hjälp av de återanvändbara orala doseringssprutorna i varje förpackning.

Varje återanvändbar oral spruta a 12 ml är graderad i steg om 0,25 ml (varje steg om 0,25 ml motsvarar 12,5 mg ganaxolon) och varje återanvändbar oral spruta a 3 ml är graderad i steg om 0,1 ml (varje steg om 0,1 ml motsvarar 5 mg ganaxolon). Den beräknade dosen ska avrundas till närmaste steg på skalan. Om den beräknade dosen är högst 3 ml (150 mg) ska den mindre 3 ml- sprutan användas. Om den beräknade dosen är mer än 3 ml (150 mg) ska den större 12 ml- sprutan användas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Somnolens och sedering

ZTALMY orsakar somnolens och sedering (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Andra medel med dämpande effekt på centrala nervsystemet (CNS), inklusive samtidigt användning av läkemedel mot anfall, opioider, antidepressiva läkemedel och alkohol, kan förstärka somnolens- och sederingseffekten.

Självmondsbeteende och självmordstankar

Självmondsbeteende och självmordstankar har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (AED) för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade prövningar med antiepileptika har visat på en liten ökad risk för självmordsbeteende och självmordstankar. Mekanismen för denna risk är inte känd. De tillgängliga uppgifterna utesluter inte möjligheten till en ökad risk med ganaxolon.

Patientens vårdare ska uppmanas att övervaka tecken på självmordsbeteende och självmordstankar, eller självskadebeteende under behandlingen och när förändringar av behandlingens kuren blir nödvändiga. Vårdgivare ska uppmanas att söka läkarhjälp vid tecken på självmordsbeteende och självmordstankar, eller om självskada uppstår.

Alkoholbruk

I djurmodeller har ganaxolon visat sig förstärka effekterna av alkohol. Patienter ska inte använda alkohol under behandlingen (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka cytokrom P450 (CYP) 3A4-inducerare, t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin och johannesört ska undvikas eftersom de kan minska exponeringen för ganaxolon (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

En ökning av exponeringen för ganaxolon sågs hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 5.2). En dosjustering rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Missbruk

ZTALMY har potential för missbruk (se avsnitt 5.3).

Beroende

Det har inte varit möjligt att bedöma fysiskt beroende under kliniska prövningar med ganaxolon. Djurstudier tyder på att abrupt utsättning av ganaxolon kan orsaka abstinenssymtom (se avsnitt 5.1 och 5.3). Det rekommenderas därför att ganaxolon trappas ner enligt doseringsrekommendationerna om inte symtomen kräver omedelbar utsättning (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per varje daglig dos, dvs. det är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 0,92 mg natriumbensoat och 0,00068 mg bensoesyra per ml. Bensoatsalt och bensoesyra kan öka risken för gulsot (guldfärgning av hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckor gamla).

Detta läkemedel innehåller 0,00023 mg bensylalkohol per ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har kopplats till risken för allvarliga biverkningar såsom andningsproblem (s.k. "kippandningssyndrom") hos små barn. Det får inte ges till ett nyfött barn (upp till 4 veckors ålder) om inte läkaren har rekommenderat det. Använd inte i mer än en vecka på små barn (yngre än 3 år), om inte läkare eller apotekspersonal råder dig att göra det. Ökad risk på grund av ackumulering hos små barn. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är gravid eller ammar eller om du har lever- eller njursjukdom. Skälet till detta är att stora mängder bensylalkohol kan ansamlas i kroppen och orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

Detta läkemedel innehåller 1,02 mg metylparahydroxibensoat och 0,2 mg propylparahydroxibensoat per ml. Metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering med en stark CYP3A4-inducerare kommer att minska ganaxolonexponeringen.

Vid samtidig användning av rifampicin minskade ganaxolons AUC_{0-inf} med cirka 57-68 procent. Enzyminducerande antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och primidon) och johannesört kan på liknande sätt leda till lägre exponeringar för ganaxolon i plasma. Hos patienter som står på en stabil dos av ganaxolon eller patienter som inleder eller får högre dos av samtidigt administrerade enzyminducerande antiepileptika eller johannesört kan en dosökning vara nödvändig. Den maximala dagliga dosen får dock inte överskridas (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ganaxolon med itraconazol, en stark CYP3A4-hämmare, ökade ganaxolons AUC med 17 procent hos friska försökspersoner (C_{max} var oförändrat). Förändringarna i ganaxolonexponeringar vid samtidig administrering med starka, måttliga eller svaga CYP3A4-hämmare förväntas inte vara kliniskt signifikanta.

UGT-hämmare

Ganaxolon är ett substrat för UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B15. Inga formella studier av läkemedelsinteraktioner har utförts med ganaxolon i kombination med UGT-hämmare såsom valproat. Dosen av ganaxolon och/eller UGT-hämmaren kan behöva sänkas när de ges i kombination.

Orala preventivmedel

Den potentiella interaktionen mellan ganaxolon och orala preventivmedel har inte undersökts.

Interaktion med etanol

Samtidig användning med CNS-dämpande medel (inklusive alkohol) kan öka risken för sedering och somnolens (se avsnitt 4.4). Patienter ska förbjudas att dricka alkohol under behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data om användningen av ganaxolon hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionseffekter (se avsnitt 5.3).

ZTALMY rekommenderas inte under graviditeten eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Ganaxolon och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Baserat på ett genomsnittligt mjölkintag är den beräknade maximala relativa dosen av ganaxolon för spädbarn cirka 1 procent av moderns dos. Effekten av ganaxolon på ammade nyfödda/spädbarn är okänd. En risk för det diande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med ZTALMY med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga humandata om effekten av ganaxolon på fertiliteten. Djurstudier är ofullständiga vad gäller fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ZTALMY har måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom det kan orsaka somnolens, sedering och sederingsrelaterade biverkningar, såsom trötthet och ataxi, och andra CNS-relaterade händelser såsom yrsel (se avsnitt 4.4). Patienterna ska avrådas från att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar hos patienter med CDD är somnolens (29,4 procent) och feber (23,5 procent).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats med ganaxolon i en klinisk prövning hos patienter med CDD med en genomsnittlig exponeringstid på 411,5 dagar (N = 102) listas i tabellen nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Sedering Hypersomni Letargi Dregling
Magtarmkanalen		Salivhypersekretion
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Feber	

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Somnolens och sedering

ZTALMY kan orsaka somnolens och sedering. I en placebokontrollerad studie för CDD var incidensen av somnolens och sedering 31,4 procent respektive 3,9 procent hos patienter som behandlades med ZTALMY, jämfört med 15,7 procent respektive 3,9 procent hos patienter som behandlades med placebo. Dessa biverkningar uppträder tidigt i behandlingen och är dosrelaterade. Symtomen kan minska vid fortsatt behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska prövningar avseende överdosering. Biverkningar i centrala nervsystemet (t.ex. somnolens, sedering) har rapporterats vara dosberoende. Vid överdosering ska patienten observeras och lämplig symtomatisk behandling ges, inräknat övervakning av vitalparametrar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, andra antiepileptika, ATC-kod: N03AX27.

Verkningsmekanism

Ganaxolon är en metylanalog till den endogena neurosteroiden allopregolon. Ganaxolon är en neuroaktiv steroid som positivt och allosteriskt modulerar receptorer för gammaaminosmörtsyra typ A ($GABA_A$) i CNS genom att interagera med en igenkänningsplats som skiljer sig från andra allosteriska $GABA_A$ -receptormodulatorer.

Den exakta mekanism genom vilken ganaxolon utövar sina terapeutiska effekter vid behandling av anfall associerade med CDD är okänd, men dess antikonvulsiva effekter tros vara ett resultat av denna modulering av GABA_A-receptorfunktionen som ger en konstant eller tonisk modulering av GABA-medierad hämmande neurotransmission.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten för att behandla anfall i samband med CDD hos patienter som är 2 år eller äldre fastställdes i en enda, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av patienter i åldern 2–19 år (studie 1042-CDD-3001).

Patienterna i studie 1042-CDD-3001 hade en molekylär bekräftelse på patogen eller sannolikt patogen CDKL5-variant. Deras anfall kontrollerades inte tillräckligt av minst två tidigare samtidigt administrerade AED-läkemedel, och de hade minst 16 anfall av primär anfallstyp per 28 dagar under varje 1-månadersperiod under den 2-månadersperiod som föregick screening.

Totalt ingick 101 patienter i studien (51 placebo och 50 studieläkemedel). Patienterna var oftast kvinnor (79,2 procent, vilket överensstämmer med demografän för CDD) och i åldern 2–19 år (medelvärde [standardavvikelse]: 7,26 [4,55]) där de flesta var pediatrika patienter (barn 2–11 år [82,2 procent], ungdomar [16,8 procent]), samtidigt gavs antiepileptika till 96 procent. Det genomsnittliga (SD) antalet samtidigt administrerade antiepileptika som användes av patienterna var 2,2 (1,14) i placebogruppen och 2,6 (1,40) i ganaxolongruppen. De vanligaste (≥ 10 patienter) samtidigt administrerade antiepileptiska medlen var valproat, levetiracetam, klobazam och vigabatrin.

Det primära effektmåttet var den procentuella förändringen från utgångsvärdet på 28-dagarsfrekvensen av större motoriska anfall under den 17 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen. Större motoriska anfall är bilaterala toniska, bilaterala kloniska, atoniska, generaliserade tonisk-kloniska och fokala till bilaterala tonisk-kloniska anfall. Vid utgångsvärdet var det genomsnittliga (SD) antalet större motoriska anfall under 28 dagar 104,8 (173,53) för placebo och 117,2 (138,62) för ganaxolon.

I slutet av den 13 veckor långa underhållsfasen fanns det en statistiskt signifikant skillnad i medianförändringen i procent från utgångsvärdet vad gäller frekvensen av större motoriska anfall för patienter som behandlades med ganaxolon jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 1).

Tabell 1 Studie 1042-CDD-3001 Ändrad frekvens av större motoriska anfall per 28 dagar i den 13 veckor långa underhållsfasen

	Placebo	Ganaxolon
28-dagars anfallsfrekvens för primära anfallstyper, N	51	49
13-veckors underhåll, medianförändring i procent (SD)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wilcoxon-test p-värde		0,0097
Svarsfrekvens, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Skillnad (95 % KI)		18,6 (2,0, 34,9)
p-värde ^a		0,0283

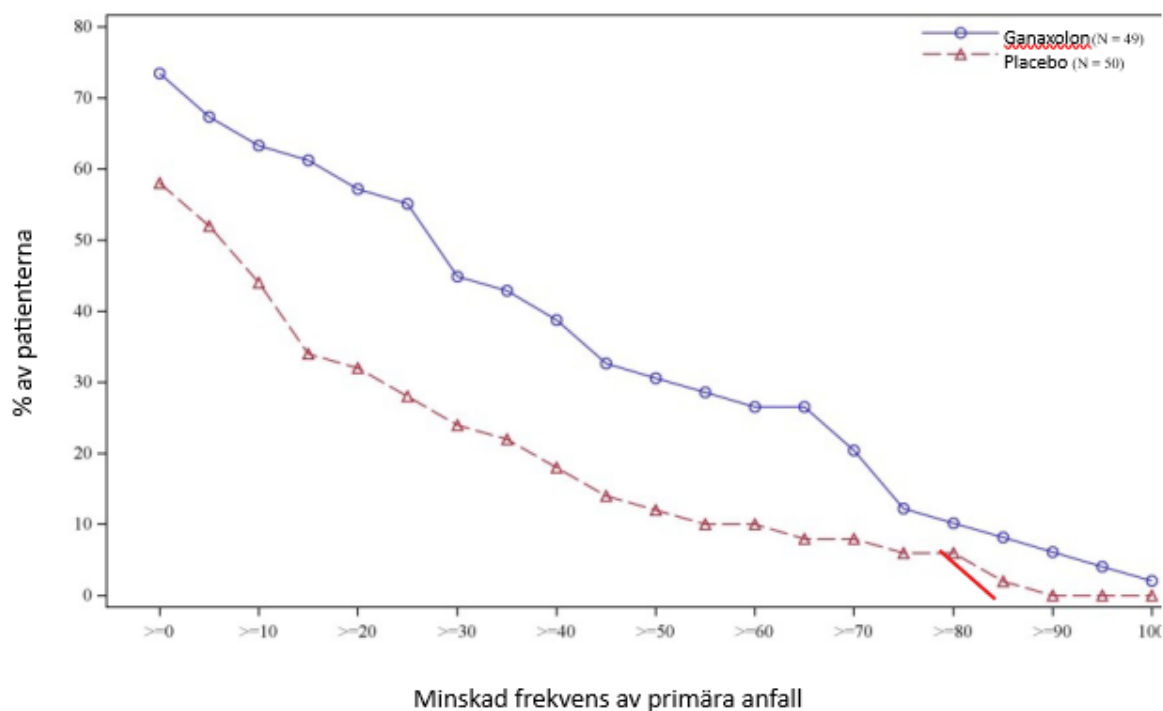
KI=95 % konfidensintervall.

^a Svaret definieras som en minskning på minst 50 procent från utgångsvärdet på 28-dagars primäranfallsfrekvens. P-värdet baseras på Fishers exakta test.

Den kumulativa svarscurvan visar att ganaxolon gav större sänkningar än placebo vad gäller anfallsfrekvens vid alla svarsfrekvenser (se figur 1).

Figur 1

Studie 1042-CDD-3001 kumulativa responderkurvor med 28 dagars anfallsfrekvens för primära anfallstyper – 13 veckors underhållsfas, intent-to-treat-population



Öppna data

CDD-patienter som deltog i den dubbelblinda fasen av 1042-CDD-3001 kunde fortsätta studien och delta i en öppen förlängningsfas. Det primära målet för den öppna förlängningsfasen var långsiktig säkerhet och tolerabilitet för ganaxolon. För att komma in i den öppna förlängningsfasen genomgick patienterna en blindad korstitrering till en maximal daglig dos på 63 mg/kg/dag hos patienter < 28 kg eller 1 800 mg/dag hos patienter som vägde minst 28 kg. Data rapporteras för 88 patienter som deltog i den öppna förlängningsfasen och fick ganaxolon i upp till 3,5 år. Totalt 47,7 procent av patienterna avbröt studiedeltagandet under den öppna förlängningsfasen, främst till följd av utträde av försöksperson/förälder (17,0 procent), bristande effekt (15,9 procent) och biverkningar (11,4 procent).

Vuxen population

CDD-populationen i studie 1042-CDD-3001 bestod huvudsakligen av pediatrika patienter. Två patienter var 19 år gamla vid inskrivningen i studien (en randomiserades till placebo, en till ganaxolon). Sju patienter fyllde 18 år under den öppna förlängningsfasen av studien. För dessa patienter (n=9) var medianförändringen i procent av frekvensen av större motoriska anfall från utgångsvärdet till deras sista 3 månader i den öppna fasen -32,1 procent (intervall -86,2 procent till 72,7 procent).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ZTALMY för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vid CDKL5-bristsjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ganaxolon absorberas snabbt, med en tid till maximal observerad plasmakoncentration (T_{max}) på 2,0 till 3,0 timmar vid steady state (C_{ss}). C_{ss} uppnås inom 2 till 3 dagar. Ganaxolon genomgår första-passagemetabolism, och ganaxolonsuspensionens absoluta biotillgänglighet är cirka 13 procent.

Pediatrika patienter i åldern 2 till < 6 år (median kroppsvikt 14,8 kg), i åldern 6 till < 12 år (median kroppsvikt 22,6 kg) och i åldern 12 till < 18 år (median kroppsvikt 36,1 kg) hade ett C_{max} på 247, 269 respektive 293 ng/ml och AUC_{0-24} på 3 903, 3 998 respektive 4 106 ng*h/ml, när de fick en dos på 21 mg/kg med högst 600 mg tre gånger om dagen. C_{max} och AUC_{0-24} hos vuxna patienter var 292 ng/ml respektive 4 100 ng*h/ml.

Vid samtidig administrering av ganaxolon med en fettrik måltid ökade C_{max} 2 gånger och AUC 3 gånger jämfört med fasta nivåer. Effekten av olika typer av mat är inte känd.

Distribution

Ganaxolon distribueras i stor omfattning i hela kroppen och dess distributionsvolym är cirka 580 l. Ganaxolon är proteinbundet i serum till cirka 99 procent.

Metabolism

Ganaxolon metaboliseras i hög grad hos människa och fler än 50 fas 1- och fas 2-metaboliter har upptäckts. Mönstret av ganaxolonmetaboliter vid steady state har ännu inte karakteriserats. Metabolitmönstret vid steady state kan skilja sig från enkeldos med tanke på ganaxolons långa $t_{1/2}$. Ganaxolon metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 och UGT15.

Huvudmetaboliten (M2) identifierades och uppvisade ingen aktivitet vid GABA_A-receptorn.

Eliminering

Halveringstiden ($t_{1/2}$) för ganaxolon vid steady state var 7,8 till 10,1 timmar. Efter en oral enkeldos på 300 mg [¹⁴C]-ganaxolon till friska manliga försökspersoner återfanns 55 procent av den totala radioaktiviteten i avföringen (2 procent som oförändrat ganaxolon), medan 18 procent av den totala radioaktivitetsdosen återfanns i urinen. Ganaxolons metaboliter kan ha längre $t_{1/2}$ än ganaxolon, upp till 230 timmar.

Ganaxolon utsöndras i bröstmjölks. Koncentrationerna var cirka 4 gånger högre än i plasma (se avsnitt 4.6).

Dosproportionalitet och ackumulering

Farmakokinetiken för ganaxolon är i allmänhet linjär mellan 200 mg och 600 mg (eller deras pediatrika motsvarighet). Vid dosering tre gånger om dagen är ackumuleringskvoterna för C_{max} och AUC_{tau} 1,5 gånger respektive 1,7 gånger.

Särskilda populationer

Effekt av ålder, kön, ras

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att det inte fanns några kliniskt relevanta effekter av ålder, kön eller ras på exponeringen för ganaxolon. CL, V, och maximal absorberad dos följer alla ett allometriskt förhållande till vikten. Inga kliniskt relevanta effekter observerades hos barn med en kroppsvikt under 28 kg på grund av viktbaserad dosering. Farmakokinetiska populationssimuleringar

visar att ganaxolonexponeringen hos vuxna var omvänt korrelerad till kroppsvikten. Den kliniska relevansen är för närvarande okänd eftersom effekten och säkerheten endast har påvisats för pediatrika CDD-patienter med låg kroppsvikt.

Pediatrik population

Den observerade farmakokinetiska exponeringen hos patienter i studie 1042-CDD-3001 var jämförbar mellan åldersgrupperna 2 till under 6 års ålder (medelvikt 14,8 kg, n=45), 6 till under 12 års ålder (medelvikt 22,6 kg, n=28) och 12 till under 18 års ålder (medelvikt 36,1 kg, n=16) och över 18 års ålder (medelvikt 35,1 kg, n=2). Det finns inga farmakokinetiska data för barn under 2 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Ganaxolons farmakokinetik förändrades inte signifikant hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Efter oral administrering av en engångsdos på 300 mg till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 15 och 30 ml/min) minskade AUC_{0-inf} för ganaxolon med 8 procent, medan C_{max} minskade med 11 procent jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min enligt Cockcroft-Gault). Patienter med terminal njursjukdom studerades inte.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på ganaxolons farmakokinetik studerades efter en oral engångsdos på 300 mg. Inga kliniskt signifikanta effekter på ganaxolons exponering observerades efter administrering till patienter med lätt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion. Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) hade en cirka 5,8-faldig ökning av AUC_{0-inf} jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro-bedömning av läkemedelsinteraktioner

In vitro-studier med ganaxolon visade att inga andra farmakokinetiska interaktioner förväntas. Ganaxolon är inte en hämmare eller en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4. Ganaxolon hämmade inte UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 in vitro. Ganaxolon hämmar inte BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 eller BSEP. Ganaxolon är inte ett substrat för BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 eller OATP1B3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inga särskilda risker för människa.

Toxicitet vid upprepad dosering

De primära effekterna hos djur var kliniska observationer av centrala nervsystemet (t.ex. sederig), vilka var dosbegränsande och tillskrevs överdriven farmakologi.

I den 12 månader långa toxikologiska studien med upprepad dos på hundar sågs en dosberoende ökning av hjärtfrekvensen vid ≥ 3 mg/kg/dag (jämförbar med kliniska exponeringsnivåer) och fall av sinustakykardi vid högre doser. Inga förändringar sågs i QTc-intervall, blodtrycksparametrar eller histopatologiska korrelationer.

Karcinogenicitet/genotoxicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ganaxolon. Ganaxolon anses inte vara genotoxiskt.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Studierna av reproduktionseffekter och effekter på utveckling har begränsat värde eftersom exponeringsnivåerna låg långt under kliniskt relevanta nivåer.

I studien av fertilitet och tidig embryoutveckling hos råttor inträffade förändringar i östruscykeln.

I den kombinerade embryofetala utvecklingsstudien och den pre- och postnatale utvecklingsstudien på råttor förlängdes dräktighetstiden något, och mindre förseningar av avkommans tillväxt och relaterade utvecklingsmässiga milstolpar inträffade.

Studier på lakterande råttor visar att ganaxolon och dess metaboliter utsöndras i mjölk, med koncentrationer som i allmänhet är högre i mjölk än i plasma.

Det är inte känt om ganaxolon passerar placenta.

Juvenil toxicitet

Histologiska förändringar hos juvenila råttor liknade dem hos vuxna råttor baserat på AUC-exponering. Sederig inträffade vid lägre exponering hos vuxna än hos juvenila djur. Minskad viktökning och försenad könsmodnads sågs hos unga män och kvinnor, utan effekter på östruscykeln eller på eventuella parametrar för fertilitet eller reproduktion. Exponeringsnivåerna hos juvenila djur var jämförbara med eller lägre än de kliniska exponeringsnivåerna.

Administrering av Ganaxolon orsakade en dosberoende ökning av neurodegeneration i flera hjärnregioner, i överensstämmelse med fynd från andra GABA-modulatorer. Det fanns inga funktionella neurobeteendemässiga konsekvenser av denna effekt i den 13 veckor långa juvenila studien. Exponeringsnivåerna hos juvenila djur var jämförbara med eller lägre än de kliniska exponeringsnivåerna.

Missbruk av rättigheter

Ganaxolon delar en intern/subjektiv interceptiv referens med bensodiazepiner och dosberoende understödd självadministrering i en gnagarmodell av belöning, vilket tyder på att ganaxolon har förstärkande egenskaper liknande bensodiazepiner.

Beroende

Djurstudier tyder på att abrupt utsättning av ganaxolon kan orsaka abstinenssymtom.

Studier med metaboliter

Baserat på in vitro-data kan en potentiell hormonell effekt av metaboliten M2 vid kliniska exponeringar inte uteslutas. I en 4-veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering med direkt administrering av M2 observerades acinar atrofi och minskad utsöndring i prostatakörteln och sädesblåsorna hos hanråttor, vilket korrelerade med prostatakörtelns minskade vikt. Detta inträffade vid nivåer strax över de kliniska exponeringsnivåerna, och den kliniska relevansen är fortfarande okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos (E464)
Polyvinylalkohol (E1203)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Natriumbensoat (E211)
Citronsyra, vattenfri (E330)
Natriumcitratdihydrat (E311)
Artificiell körsbärsmak (inklusive propylenglykol [E1520] och bensylalkohol [E1519])
Sukralos (E955)
Simetikonemulsion (simetikon, polysorbat 65, metylcellulosa, polyetenglykolmonostearat, glycerolmonostearat, xantangummi, bensoesyra [E210], sorbinsyra och renat vatten)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Används inom 30 dagar efter att flaskan öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med ett barnskyddande lock av polypropen (PP), fodrad med en induktionsfolie förpackad i en kartong tillsammans med kalibrerade återanvändbara orala doseringssprutor (HDPE-kolv och cylinder av polypropen), och en flaskadapter eller flera (lågdensitetspolyeten).

En kartong innehåller antingen:

- en 110 ml-flaska med två 3 ml orala doseringssprutor, två 12 ml orala doseringssprutor och en flaskadapter, eller
- fem 110 ml-flaskor med fem 12 ml orala doseringssprutor och fem flaskadapterar.

Varje 12 ml-spruta är graderad i intervall på 0,25 ml och varje 3 ml-spruta är graderad i intervall på 0,1 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall (inklusive använda/oanvända flaskadapterar och återanvändbara orala doseringssprutor) ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggörs på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension
ganaxolon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 50 mg ganaxolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), natriumbensoat (E211), artificiell körsbärsmak (inklusive bensylalkohol [E1519]), simetikonemulsion (inklusive bensoesyra [E210]). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension

1 flaska i förpackning:

1 x 110 ml flaska

2 x 12 ml återanvändbara orala doseringssprutor

2 x 3 ml återanvändbara orala doseringssprutor

1 flaskadapter

5 flaskor i förpackning:

5 x 110 ml flaskor

5 x 12 ml återanvändbara orala doseringssprutor

5 flaskadaptrar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Skakas väl före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Kassera oanvänd delmängd 30 dagar efter första öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ZTALMY

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension
ganaxolon

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 50 mg ganaxolon.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: E218, E216, E211, E1519, E210. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral suspension
110 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning. Ska sväljas
Skakas väl före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Kasseras 30 dagar efter första öppnandet.
Kasseras av: ___/___/___

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ZTALMY 50 mg/ml oral suspension ganaxolon

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eller patienten eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller viktig information.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina eller ditt barns.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZTALMY är och vad det används för
2. Vad du eller ditt barn behöver veta innan ni tar ZTALMY
3. Hur du tar ZTALMY
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZTALMY ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZTALMY är och vad det används för

ZTALMY innehåller den aktiva substansen ganaxolon, en substans som verkar genom att binda till specifika receptorer och hindrar hjärnan från att få epileptiska anfall.

ZTALMY används för att behandla en sällsynt epileptisk anfallssjukdom som kallas ”CDKL5-bristsjukdom” (Cyclin-Dependent Kinase-Like 5) (CDD) hos patienter i åldern 2–17 år. Om ZTALMY hjälper för att behandla anfällen kan det fortsätta att tas när du eller ditt barn fyller 18 år.

ZTALMY används i kombination med andra antiepileptiska läkemedel.

Detta läkemedel kommer att minska antalet dagliga epileptiska anfall som du eller ditt barn kan få.

2. Vad du eller ditt barn behöver veta innan ni tar ZTALMY

Ta inte ZTALMY om ni är allergiska mot ganaxolon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan ni tar ZTALMY om:

- **du eller ditt barn känner er dåsiga**
ZTALMY kan orsaka dåsighet eller sömnhighet, eller en känsla av att vara för lugn och avslappnad (dvs. sömnig och sederad). Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar ZTALMY om du har några frågor om dessa effekter eller tar medel med dämpande effekt på centrala nervsystemet, såsom andra läkemedel för behandling av anfall, opioider, antidepressiva läkemedel eller alkohol, eftersom dessa kan öka sömnhigheten och de sederande effekterna av ZTALMY.

- **du eller ditt barn har haft tankar om att skada er själva eller begå självmord**
Om du märker av ovanliga förändringar i humöret eller beteendet eller överväger att skada dig eller ta ditt liv ska du **omedelbart kontakta din läkare**.
Om du tar hand om ett barn med CDD ska du vara uppmärksam på ovanliga förändringar i barnets humör eller beteende eller något han eller hon säger, som kan innebära att barnet överväger att skada sig eller ta sitt liv. **Om du märker av något av detta ska du omedelbart kontakta din läkare.**
- **om du eller ditt barn har haft alkohol- eller läkemedelsberoende**
ZTALMY kan missbrukas eller användas för fel ändamål. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du eller ditt barn tar ZTALMY om ni tidigare har haft alkohol- eller läkemedelsmissbruk.
- **du eller ditt barn har allvarliga leverproblem**
Din läkare kommer att följa er noga under behandlingen och kan minska er dos av ZTALMY.

Barn och ungdomar

ZTALMY får inte ges till barn under 2 år eftersom det inte finns någon information om användning hos barn under denna ålder.

Andra läkemedel och ZTALMY

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Att ta ZTALMY tillsammans med vissa andra läkemedel kan orsaka biverkningar, påverka hur andra läkemedel verkar eller påverka hur ZTALMY verkar.

Börja inte och sluta inte ta andra läkemedel utan att först tala med läkare eller apotekspersonal.

Tala om för läkaren om du eller ditt barn tar något av följande läkemedel, eftersom er dos av ZTALMY kan behöva justeras:

- Valproat-innehållande läkemedel, som används för att behandla epilepsi, kan göra det nödvändigt att minska dosen av ZTALMY.

Läkemedel som kan minska hur ZTALMY verkar kan göra det nödvändigt att öka dosen av ZTALMY:

- Andra antiepileptika eller antikonvulsiva läkemedel såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital och primidon.
- Antibiotika, t.ex. rifampicin.
- Johannesört (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel som används vid lätt nedstämdhet.

Interaktionen mellan detta läkemedel och orala preventivmedel (tas genom munnen) har inte undersökts. Tala med läkare om du tar orala preventivmedel.

ZTALMY med alkohol

Alkohol ska inte intas eftersom det kan öka sömnigheten och de sederande effekterna av ZTALMY.

Graviditet

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

ZTALMY rekommenderas inte om du är gravid eller fertil kvinna och inte använder preventivmedel.

Amning

Använd inte ZTALMY under amningen om inte läkaren bedömer att nyttan med att ta ZTALMY är större än eventuella risker.

Körförmåga och användning av maskiner

ZTALMY kan göra att du känner dig dåsig/sömnig. Om du blir det ska du undvika att köra, cykla eller använda maskiner tills du känner dig mer uppmärksam.

ZTALMY innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml och är således i princip ”natriumfritt”.

ZTALMY innehåller natriumbensoat och bensoesyra

Detta läkemedel innehåller 0,92 mg natriumbensoat och 0,00068 mg bensoesyra per ml. Natriumbensoat och bensoesyra kan öka risken för gulsot (gulfärgning av huden och ögonen) hos nyfödda barn (upp till 4 veckors ålder).

ZTALMY innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 0,00023 mg bensylalkohol per ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har kopplats till risken för allvarliga biverkningar såsom andningsproblem (s.k. ”kippanningssyndrom”) hos små barn. Det får inte ges till ditt nyfödda barn (upp till 4 veckors ålder) om inte läkaren har rekommenderat det. Använd inte i mer än en vecka på små barn (yngre än 3 år), om inte läkare eller apotekspersonal råder dig att göra det. Ökad risk på grund av ackumulering hos små barn. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är gravid eller ammar eller om du har lever- eller njursjukdom. Skälet till detta är att stora mängder bensylalkohol kan ansamlas i kroppen och orsaka biverkningar (s.k. metabolisk acidosis).

ZTALMY innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat

Detta läkemedel innehåller 1,02 mg metylparahydroxibensoat och 0,2 mg propylparahydroxibensoat per ml som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

3. Hur du tar ZTALMY

ZTALMY ges under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla epilepsi. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det är en oral suspension (en vätska som ska sväljas). Din läkare eller apotekspersonal kommer att tala om för dig hur mycket (i ml) av den orala suspensionen du ska ta varje dag, och hur många gånger per dag du ska ta den.

Din läkare kommer att beräkna dosen efter din kroppsvikt. Du kan börja med en låg dos som läkaren gradvis ökar med tiden.

Om du har kraftigt nedsatt leverfunktion kommer läkaren att börja med en lägre dos och följa ett annat titreringsschema.

En patient som väger 28 kg eller mindre

Du eller ditt barn kommer gradvis att få din dos ökad under fyra veckor tills du får den rekommenderade maximala dagliga dosen på 63 mg/kg/dag, vilken ges som tre separata doser var åttonde timme.

En patient som väger mer än 28 kg

Du eller ditt barn kommer gradvis att få din dos ökad under fyra veckor tills du får den rekommenderade maximala dagliga dosen på 1 800 mg/kg/dag, vilken ges som tre separata doser var åttonde timme.

Det rekommenderas att du tar 3 lika stora doser under dagen. ZTALMY kan dock få dig att känna dig sömnig, och läkaren kan bestämma att du ska få en lägre dos under dagen och en högre dos på kvällen för att undvika eventuella sömnhetseffekter under dagen.

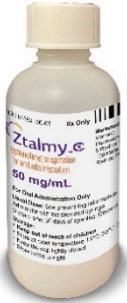
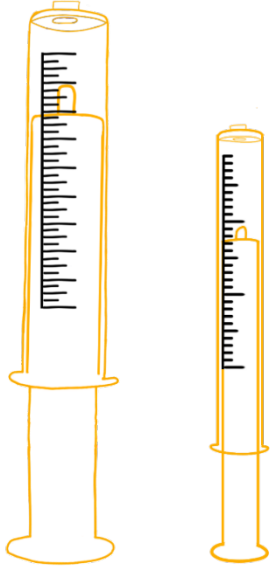

Tala med läkare om du är osäker på din dos eller om du tror att den kan behöva ändras.

Hur du tar ZTALMY

- Ta läkemedlet i samband med eller strax efter måltid
- Om möjligt, försök ta det med liknande typer av mat (t.ex. liknande fetthalt) så att du får samma effekt varje gång.
- Blanda inte ZTALMY med mat eller dryck
- För att säkerställa en korrekt dos, använd de återanvändbara orala doseringssprutorna som levereras i varje förpackning.

Bruksanvisning

Varje förpackning med en enda flaska levereras med:

En flaska oral suspension försluten med ett barnsäkert lock	
Två 12 ml och två 3 ml återanvändbara doseringssprutor	
En flaskadapter	

ZTALMY levereras även i en förpackning med fem flaskor oral suspension, fem 12 ml återanvändbara orala doseringssprutor och fem flaskadapttrar. Lägg märke till att förpackningen med fem flaskor av ZTALMY inte innehåller en 3 ml återanvändbar oral doseringsspruta.

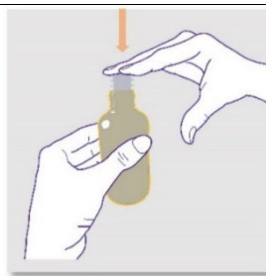
- Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på hur du ska bereda eller ta den ordinerade dosen av ZTALMY.
- Du kommer att få återanvändbara doseringssprutor på 12 ml och 3 ml i förpackningen med en enda flaska. Om din dos är högst 3 ml, använd de mindre 3 ml-sprutorna för att ta läkemedlet. Om din dos är över 3 ml, använd de större 12 ml-sprutorna för att ta din dos.
- Använd alltid rätt återanvändbar doseringsspruta som levereras med ZTALMY så att du alltid mäter upp rätt mängd ZTALMY. Använd inte en matsked. Blanda inte ZTALMY med mat eller dryck för att inta läkemedlet.
- Varje 3 ml doseringsspruta kan användas 16 dagar i följd. Efter 16 dagar ska du kasta den förbrukade doseringssprutan och använda reservsprutan i kartongen.
- Använd ZTALMY inom 30 dagar efter att flaskan först öppnades. Det finns plats på flasketiketten för att skriva ner det datum då flaskan ska kasseras efter öppnandet, så att du inte glömmer det.
- Efter 30 dagar ska du kassera all ZTALMY som inte har använts och ta en ny flaska.

Beredning av flaskan:

<p>1. Håll flaskan i handen och skaka den ordentligt upp och ner i en minut.</p> <p>Skaka alltid flaskan ordentligt i 1 minut och låt den sedan stå i 1 minut, så att allt ansamlat skum under skakningen har lagt sig innan du mäter upp och ger varje dos av ZTALMY. Detta hjälper dig att mäta upp rätt mängd läkemedel.</p> <p>ANMÄRKNING: Detta steg avser varje dos av läkemedlet.</p>	
<p>2. Ta bort det barnskyddande locket på flaskan genom att trycka ned locket samtidigt som du vrider det åt vänster (moturs).</p>	
<p>3. Punktera och dra av induktionsförseglingen från flaskan.</p> <p>ANMÄRKNING: Detta steg avser bara den första användningen av flaskan.</p>	
<p>4. Håll flaskan hårt med ena handen och tryck stadigt in flaskadaptren i flaskhalsen med den andra handen,</p>	

och se till att den är helt införd.
Adaptern kan lossna och orsaka
kvävning om den inte är helt införd.

ANMÄRKNING: Ta inte bort den
intryckta flaskadaptern från flaskan
efter att den har förts in.

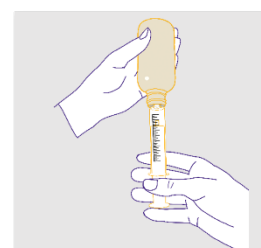


Beredning av dosen:

5. Ta rätt återanvändbar dosspruta och
för in spetsen fullständigt i
flaskadaptern och, med den sprutan
på plats, vänd flaskan upp och ner.

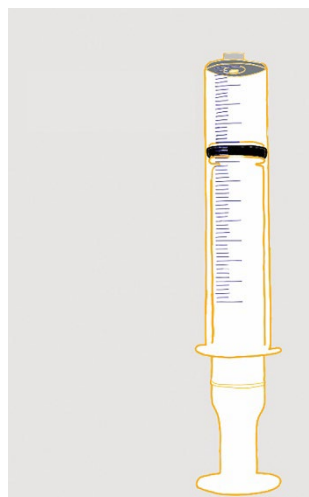
Det är viktigt att du använder rätt
återanvändbar spruta för oral dosering
för att mäta upp din dos:

- Om din dos är högst 3 ml (150 mg)
ska du använda den mindre 3 ml-
sprutan.
- Om din dos är större än 3 ml (150
mg) ska du använda den större 12
ml-sprutan.

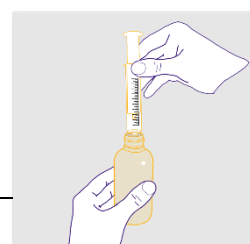
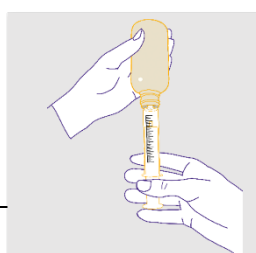


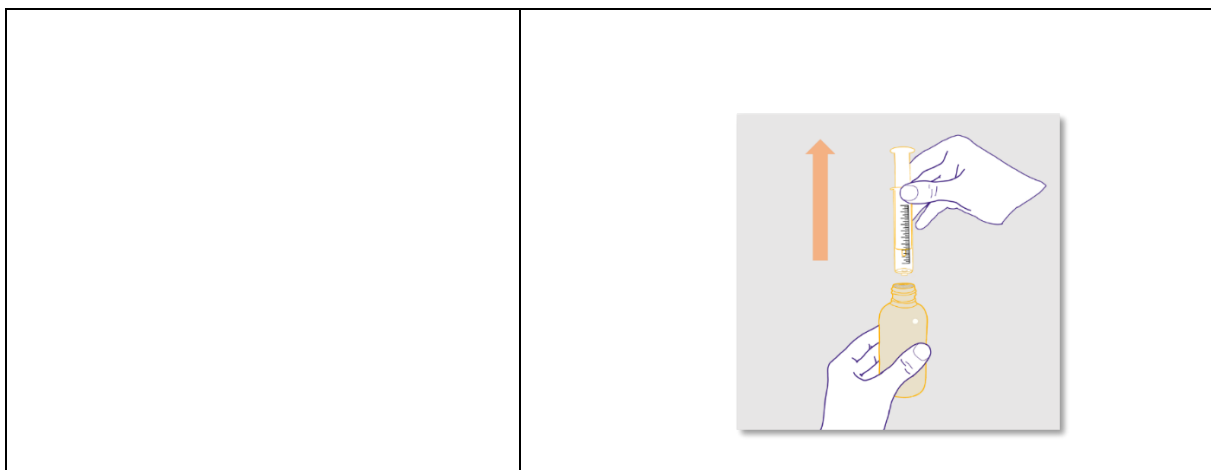
6. Dra långsamt tillbaka sprutkolven,
så att önskad mängd (i ml) av
lösningen dras in i sprutan. Kolvens
ände ska vara i linje med önskad
volymmärkning, såsom visas
mittemot.

Om det finns en luftbubbla i sprutan,
tryck tillbaka vätskan in i flaskan
medan flaskan hålls upp och ner, och
upprepa steg 6 tills bubblan har
försvunnit.



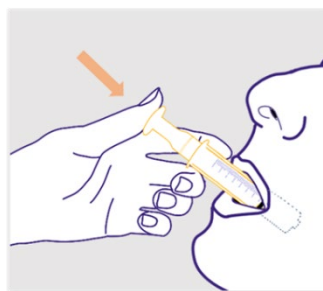
7. Vänd flaskan rätt igen och ta
försiktigt bort den sprutan från
adaptorn.



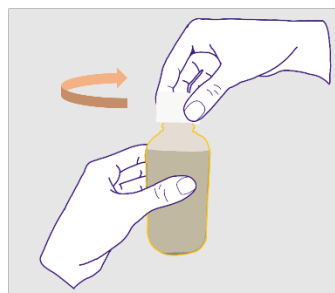


Att ta eller ge ZTALMY:

8. Placera spetsen på sprutan inuti kinden, och tryck försiktigt in kolven för att frisätta läkemedlet. Använd inte våld för att trycka in kolven och rikta inte läkemedlet mot bakre delen av munnen eller halsen.

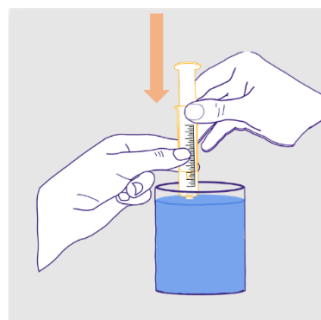


9. Skruva fast det barnskyddande locket ordentligt på flaskan genom att vrida locket mot höger (medurs). Du behöver inte ta bort flaskadaptorn; locket passar ovanpå adaptorn.

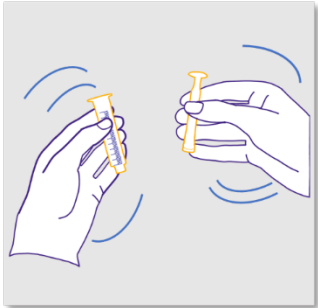


10. Rengör sprutan omedelbart efter användning. Ta bort kolven från sprutans cylinder och skölj båda delarna i kranvatten vid rumstemperatur.

Varning:
Använd inte blekmedel eller andra starka rengöringslösningar.
Diska inte den orala sprutan i diskmaskin.



11. Skaka av allt vatten från båda sprutdelarna och låt dem lufttorka separat tills nästa användning. Se till

<p>att båda delarna är helt torra innan kolven placeras tillbaka i sprutans cylinder inför nästa användning. Om inte båda delarna är helt torra inför nästa dos, använd lämplig reservspruta som levereras i förpackningen.</p> <p>När du använder 12 ml-sprutan som medföljer varje flaska ska du inte kasta de återanvändbara orala sprutorna förrän flaskan är tom. När 3 ml-sprutan används ska den kasseras efter 16 dagar.</p>	
<p>12. Upprepa steg 1–3 och 6–12 för varje kommande dos.</p>	

Om du har tagit för stor mängd av ZTALMY

Om du råkar ta för stor mängd av ZTALMY, tala omedelbart om det för läkare eller apotekspersonal, eller kontakta närmaste akutmottagning och ta med dig läkemedlet. Du kan känna dig dåsig eller sömning av att ta för mycket läkemedel.

Om du har glömt att ta ZTALMY

Om du har glömt att ta en dos kan den missade dosen tas upp till 4 timmar före nästa planerade dos. Om nästa dos ska ges inom mindre än 4 timmar rekommenderas det att man hoppar över dosen och fortsätter med nästa planerade dos.

Om du slutar att ta ZTALMY

Minska inte dosen eller sluta ta ZTALMY utan att först ha talat med din läkare. En abrupt avbruten behandling kan göra att dina anfall ökar. Läkaren kommer att förklara hur du gradvis ska sluta ta ZTALMY.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan få följande biverkningar av detta läkemedel. **Tala om för läkaren** om du har något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- dåsighet eller sömning,
- feber.

Vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 användare):

- överdrivet lugn eller avslappnad,
- kraftig trötthet under dagen eller känsla av att sova längre än vanligt nattetid,
- brist på energi,
- dregling,
- större salivproduktion än vanligt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det

nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZTALMY ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burketiketten efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Kassera allt oanvänt läkemedel 30 dagar efter första öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppsvattnet eller hushållsavfallet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad ZTALMY innehåller

- Den aktiva substansen är ganaxolon. Varje ml oral suspension innehåller 50 mg ganaxolon.
- Övriga innehållsämnen är: (E464), polyvinylalkohol (E464), polyvinylalkohol (E1203), natriumlaurylsulfat (E487), metylparahydroxibensoat (E218), (E216), propylparahydroxibensoat (E216), natriumbensoat (E211), vattenfri citronsyra (E216), natriumbensoat (E211), vattenfri citronsyra (E330), natriumcitratdihydrat (E311), artificiell körsbärssmak (inklusive propylenglykol [E1520] och bensylalkohol [E1519]), sukralos (E955), simetikonemulsion (simetikon, polysorbat 65, metylcellulosa, polyeten, glykolmonostearat, glycerolmonostearat, xantangummi, bensoesyra [E210], (sorbinsyra och renat vatten), renat vatten (se även avsnitt 2 ”ZTALMY innehåller natrium, ZTALMY innehåller natriumbensoat”, ”ZTALMY innehåller bensoesyra”, ”ZTALMY innehåller bensylalkohol” och ”ZTALMY innehåller bensylalkohol” och ”ZTALMY innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ZTALMY är en vit till benvit oral suspension. Det levereras i en plastflaska med ett barnskyddande plastlock. Varje flaska innehåller 110 ml oral suspension.

ZTALMY levereras i förpackningar om antingen:

- en flaska oral suspension, två 12 ml och två 3 ml orala doseringssprutor samt en flaskadapter, eller
- fem flaskor oral suspension, fem 12 ml orala doseringssprutor och fem flaskadapter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Nederland

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

Česká republika

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

Deutschland

Österreich
Orion Pharma GmbH
Tel: + 49 40 899 6890

Ελλάδα

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

Frankrike

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Κύπρος

Lifepharm (ZAM) Ltd
Τηλ.: +357 22056300

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 4000 4210

Portugal

Orionfin Unipessoal Lda
Tel: + 351 21 154 68 20

Hrvatska

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

Danmark

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

Eesti

Orion Pharma Eesti Oü
Tfn: +372 6 644 550

España

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

Irland

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

Italia

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

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Magyarország

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

Polska

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh/Tel: + 358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: + 358 10 4261

Förenade kungariket (Nordirland)

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

Malta

Salomone Pharma
Tel: +356 21220174

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 6440

Slovenská republika

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

България

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.