

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZTALMY 50 mg/ml zawiesina doustna

2.SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 50 mg ganaksolonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml zawiesiny doustnej zawiera:

- 0,00068 mg kwasu benzoowego
- 0,00023 mg alkoholu benzyłowego
- 1,02 mg parahydroksybenzoesanu metylu
- 1,02 mg parahydroksybenzoesanu propylu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina barwy białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZTALMY jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym napadów padaczkowych związanych z zaburzeniami niedoboru kinazy cyklozależnej typu 5 (CDKL5) [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Leczenie produktem ZTALMY może być kontynuowane u pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Dawkę produktu leczniczego ZTALMY należy stopniowo dostosowywać w celu uzyskania indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia. Każdy pacjent, który nie toleruje etapów dawkowania wymienionych w poniższych tabelach, może utrzymać mniejszą dawkę przez dodatkowe dni, zanim przejdzie do następnej dawki. Jeśli następna dawka nadal nie jest tolerowana, pacjenci mogą powrócić do poprzedniej, mniejszej dawki.

Produkt leczniczy ZTALMY należy podawać 3 razy na dobę. Zaleca się podawanie całkowitej dawki dobowej w 3 równych dawkach w ciągu doby. Jeśli pacjent nie toleruje takiego schematu podawania, dawkę dla każdego okresu dawkowania można dostosowywać w celu złagodzenia objawów (np. senności), pod warunkiem podania w sumie całkowitej dawki dobowej.

Pacjenci o masie ciała ≤ 28 kg

Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 63 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w trzech osobnych dawkach (co 8 godzin). Na ogół wymagana jest minimalna dawka wynosząca 33 mg/kg mc./dobę.

Poniżej przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawki dla pacjentów o masie ciała do 28 kg:

Tydzień	Dawka (podawane 3 razy na dobę)	ml/kg w pojedynczej dawce	Całkowita dawka dobowa
Tydzień 1.	6 mg/kg mc.	0,12	18 mg/kg mc.
Tydzień 2.	11 mg/kg mc.	0,22	33 mg/kg mc.
Tydzień 3.	16 mg/kg mc.	0,32	48 mg/kg mc.
Tydzień 4. – w trakcie	21 mg/kg mc.	0,42	63 mg/kg mc.

Pacjenci o masie ciała > 28 kg

Zalecana maksymalna dawka dobowa wynosi 1800 mg na dobę i jest podawana w trzech oddzielnych dawkach (co 8 godzin). Na ogół wymagana jest minimalna dawka wynosząca 900 mg/dobę.

Poniżej przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawki dla pacjentów o masie ciała powyżej 28 kg:

Tydzień	Dawka (podawane 3 razy na dobę)	ml na pojedynczą dawkę	Całkowita dawka dobowa
Tydzień 1.	150 mg	3	450 mg
Tydzień 2.	300 mg	6	900 mg
Tydzień 3.	450 mg	9	1 350 mg
Tydzień 4. – w trakcie	600 mg	12	1800 mg

Dorośli

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa rozpoczynania leczenia produktem leczniczym ZTALMY u pacjentów w wieku powyżej 17 lat. U młodzieży, u której wykazano wyraźne korzyści z leczenia, leczenie można kontynuować po osiągnięciu pełnoletniości. Nie zaleca się jednak rozpoczynania leczenia u osób dorosłych, ponieważ nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania leku w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Przerwanie leczenia

Jeśli konieczne jest przerwanie terapii produktem leczniczym ZTALMY, dawkę należy stopniowo zmniejszać. W przypadku pacjentów o masie ciała do 28 kg całkowitą dawkę dobową należy zmniejszać o 15 mg/kg mc. co cztery dni. W przypadku pacjentów ważących ponad 28 kg całkowitą dawkę dobową należy zmniejszać o 450 mg co cztery dni. W nagłych wypadkach można natychmiast przerwać leczenie produktem ZTALMY bez stopniowego zmniejszania dawki, jednak zaleca się takie dostosowywanie dawki w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia częstości napadów padaczkowych i pogorszenia stanu padaczkowego.

Pominięcie dawki

Pominięte dawki można przyjąć do 4 godzin przed następną planową dawką. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny, zaleca się pominięcie dawki i kontynuację leczenia następną planową dawką.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma informacji na temat stosowania produktu leczniczego ZTALMY u pacjentów z CDD w wieku od 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy ZTALMY można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez konieczności dostosowania dawki. Nie ma doświadczenia u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Nie wiadomo, czy produkt ZTALMY podlega dializie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi (wynik A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (wynik B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) początkowa dawka docelowa powinna wynosić jedną trzecią zalecanej dawki docelowej. Dawkę należy dostosowywać zgodnie z tabelami poniżej.

Dawkę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o masie ciała wynoszącej 28 kg lub mniej wykazano poniżej:

Tydzień	Dawka (podawana 3 razy na dobę)	ml/kg w pojedynczej dawce	Całkowita dawka dobowa
Tydzień 1.	2 mg/kg mc.	0,04	6 mg/kg mc.
Tydzień 2.	3,7 mg/kg mc.	0,07	11 mg/kg mc.
Tydzień 3.	5,3 mg/kg mc.	0,11	16 mg/kg mc.
Tydzień 4. – i następne	7 mg/kg mc.	0,14	21 mg/kg mc.

Dawkę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o masie ciała powyżej 28 kg wykazano poniżej:

Tydzień	Dawka (podawana 3 razy na dobę)	ml na pojedynczą dawkę	Całkowita dawka dobowa
Tydzień 1.	50 mg	1	150 mg
Tydzień 2.	100 mg	2	300 mg
Tydzień 3.	150 mg	3	450 mg
Tydzień 4.– i następne	200 mg	4	600 mg

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć podanie większych lub mniejszych dawek na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie ma uzasadnionego stosowania produktu leczniczego ZTALMY u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZTALMY u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego. Brak dostępnych danych na temat możliwości podawania przez zgłębnik dojelitowy.

Produkt ZTALMY należy przyjmować wraz z posiłkami lub wkrótce po nich, a każdą dawkę należy podawać z podobnymi rodzajami pokarmu, jeśli to możliwe (patrz punkt 5.2). Nie mieszać z pokarmami ani z napojami przed podaniem.

Produkt ZTALMY należy podawać wyłącznie za pomocą strzykawek wielokrotnego użytku do podawania doustnego, znajdujących się w każdym opakowaniu, w celu precyzyjnego odmierzenia dawki.

Każda strzykawka doustna wielokrotnego użytku o pojemności 12 ml jest wyskalowana co 0,25 ml (każdy z przyrostów 0,25 ml odpowiada 12,5 mg ganaksolonu), a każda strzykawka doustna wielokrotnego użytku o pojemności 3 ml jest wyskalowana co 0,1 ml (każdy przyrost o pojemności 0,1 ml odpowiada 5 mg ganaksolonu). Wyliczoną dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości na podziałce. Jeśli wyliczona dawka wynosi 3 ml (150 mg) lub mniej, należy używać mniejszej strzykawki doustnej o pojemności 3 ml. Jeśli wyliczona dawka jest większa niż 3 ml (150 mg), należy używać większej strzykawki doustnej o pojemności 12 ml.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Senność i sedacja

Produkt leczniczy ZTALMY powoduje senność i sedację (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Inne produkty działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym stosowane jednocześnie produkty lecznicze przeciwdrgawkowe, opioidy, leki przeciwdepresyjne i alkohol, mogą nasilać senność i działanie uspokajające.

Zachowania i myśli samobójcze

Pacjenci, u których w różnych wskazaniach stosowano leki przeciwpadaczkowe (AED), zgłaszali myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo z AED wykazała nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań i myśli samobójczych. Mechanizm powstawania tego ryzyka nie jest znany. Dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka związanego ze stosowaniem ganaksolonu.

Należy zalecić opiekunom pacjentów monitorowanie pod kątem oznak zachowań i myśli samobójczych lub autodestrukcyjnych zachowań w trakcie leczenia oraz w razie konieczności wprowadzenie zmian w schemacie leczenia. Zaleca się opiekunom zwrócenie się o pomoc medyczną w razie pojawienia się u chorego jakichkolwiek oznak zachowań i myśli samobójczych lub samouszkodzeń.

Stosowanie alkoholu

W modelach zwierzęcych wykazano, że ganaksolon wzmacnia działanie alkoholu. Podczas leczenia pacjenci nie powinni spożywać alkoholu (patrz punkt 4.5).

Induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4, np. karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną i ziołem dziurawca zwyczajnego, ponieważ mogą one zmniejszyć ekspozycję na ganaksolon (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na ganaksolon (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów zaleca się dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Nadużycie

Produkt leczniczy ZTALMY może prowadzić do nadużyć (patrz punkt 5.3).

Uzależnienie

Nie można było ocenić zależności fizycznej w badaniach klinicznych z użyciem ganaksolonu; badania na zwierzętach sugerują, że nagłe przerwanie stosowania ganaksolonu może wywołać objawy odstawienia (patrz punkty 5.1 i 5.3). W związku z tym zaleca się, aby zmniejszać dawkę ganaksolonu zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania, chyba że objawy wymagają natychmiastowego przerwania leczenia (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce dobowej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,00068 mg kwasu benzoesowego w każdym mililitrze. Kwas benzoesowy może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

Ten produkt leczniczy zawiera 0,00023 mg alkoholu benzyłowego w każdym mililitrze. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne. Należy monitorować pacjentów w wieku poniżej 3 lat pod kątem objawów oddechowych. Należy poinformować pacjentki w ciąży lub karmiące piersią o ryzyku związanym z substancją pomocniczą - alkoholem benzyłowym, który z czasem może gromadzić się w organizmie i powodować kwasicę metaboliczną. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ze względu na ryzyko związane z alkoholem benzyłowym, który może z czasem gromadzić się w organizmie i powodować kwasicę metaboliczną.

Ten produkt leczniczy zawiera 1,02 mg metylu parahydroksybenzoesanu i 0,2 mg propylu parahydroksybenzoesanu w każdym mililitrze. Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A4 spowoduje zmniejszenie ekspozycji na ganaksolon.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny powodowało zmniejszenie wartości AUC_{0-inf} ganaksolonu o około 57-68%. Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon) oraz dziurawiec mogą podobnie prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na ganaksolon w osoczu. U pacjentów przyjmujących stałą dawkę ganaksolonu lub pacjentów, którzy rozpoczynają lub zwiększają dawkę jednocześnie stosowanych produktów przeciwpadaczkowych

indukujących enzymy lub ziela dziurawca, konieczne może być zwiększenie dawki; nie należy jednak przekraczać maksymalnej dawki dobowej (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie ganaksolonu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie AUC ganaksolonu o 17% u zdrowych osób (C_{max} pozostał niezmienny). Nie oczekuje się, aby zmiany w ekspozycji na ganaksolon w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi, umiarkowanymi lub słabymi inhibitorami CYP3A4 były istotne klinicznie.

Inhibitory UGT

Ganaksolon jest substratem UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B15. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji ganaksolonu w skojarzeniu z inhibitorami UGT, takimi jak walproinian. W przypadku podawania w takim skojarzeniu konieczne może być zmniejszenie dawki ganaksolonu lub inhibitora UGT.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie badano potencjalnej interakcji ganaksolonu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Interakcja z etanolem

Jednoczesne stosowanie z produktami działającymi hamująco na OUN (w tym z alkoholem) może zwiększyć ryzyko sedacji i senności (patrz punkt 4.4). W trakcie leczenia pacjentom należy zakazać spożywania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ganaksolonu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZTALMY w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ganaksolon i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. W oparciu o średnie spożycie mleka wyliczona maksymalna względna dawka ganaksolonu u niemowląt wynosi około 1% dawki matczynej. Wpływ ganaksolonu na karmione piersią noworodki/niemowlęta jest nieznany, nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem ZTALMY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu ganaksolonu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na płodność są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ZTALMY ma umiarkowany lub znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać senność, działania niepożądane o charakterze sedacyjnym i związanym z sedacją, takie jak zmęczenie i ataksja, oraz inne zdarzenia

związane z OUN, takie jak zawroty głowy (patrz punkt 4.4). Pacjentów należy poinstruować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniach klinicznych u pacjentów z CDD to senność (29,4%) i gorączka (23,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem ganaksolonu w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDD i średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym 411,5 dnia (N = 102) według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Sedacja) Hipersomnia Letarg Ślinienie
Zaburzenia przewodu pokarmowego		Nadmierna sekrecja śliny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność i sedacja

Produkt leczniczy ZTALMY może powodować senność i sedację. W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym CDD częstość występowania senności i sedacji wynosiła odpowiednio 31,4% i 3,9% u pacjentów leczonych produktem ZTALMY, w porównaniu z, odpowiednio, 15,7% i 3,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Te działania niepożądane pojawiają się na wczesnym etapie leczenia i są zależne od dawki; objawy mogą się zmniejszać w miarę kontynuowania leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie w badaniach klinicznych dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (np. senność, sedacja) zgłaszano jako zależne od dawki.

W razie przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe, w tym monitorowanie parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX27.

Mechanizm działania

Ganaksolon jest metylowym analogiem endogennego neurosteroidu allopregnanolonu. Ganaksolon jest neuroaktywnym steroidem, który dodatnio i allosterycznie moduluje receptory kwasu gamma-aminomasłowego typu A (GABA_A) w OUN poprzez interakcję z miejscem rozpoznawania, który różni się od innych allosterycznych modulatorów receptora GABA_A.

Dokładny mechanizm, za pomocą którego ganaksolon wywiera działanie terapeutyczne w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD, jest nieznany, ale uważa się, że jego działanie przeciwdrgawkowe wynika z modulacji funkcji receptora GABA_A, zapewniającej stałą lub toniczną modulację neurotransmisji hamującej, w której pośredniczy GABA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność w leczeniu napadów drgawkowych związanych z CDD u pacjentów w wieku 2 lat i starszych ustalano w pojedynczym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów w wieku 2–19 lat (badanie 1042-CDD-3001).

U pacjentów włączonych do badania 1042-CDD-3001 uzyskano molekularne potwierdzenie obecności patogennego lub potencjalnie chorobotwórczego wariantu CDKL5, ich napady były niewystarczająco kontrolowane przez co najmniej dwa poprzednio stosowane jednocześnie leki przeciwpadaczkowe oraz stwierdzono u nich co najmniej 16 napadów padaczkowych typu pierwotnego w ciągu 28 dni w każdym 1-miesięcznym okresie w trakcie 2-miesięcznego okresu poprzedzającego badanie przesiewowe.

W sumie do badania włączono 101 pacjentów (51 grupa placebo i 50 grupa badanego leku). Większość pacjentów stanowiły kobiety (79,2%; zgodnie z parametrami demograficznymi specyficznymi dla CDD) w wieku od 2 do 19 lat (średnia [odchylenie standardowe (SD)]: 7,26 [4,55]), przy czym większość stanowiły dzieci i młodzież (dzieci w wieku od 2 do 11 lat [82,2%], młodzież [16,8%]), 96% pacjentów otrzymywało jednocześnie leki przeciwpadaczkowe (AED). Średnia liczba (SD) równocześnie zastosowanych AED przez pacjentów wynosiła 2,2 (1,14) w grupie placebo i 2,6 (1,40) w grupie ganaksolonu. Najczęściej (≥10 pacjentów) przyjmowanymi jednocześnie lekami przeciwpadaczkowymi były: walproinian, lewetyracetam, klobazam i wigabatryna.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana procentowa względem wartości wyjściowych w zakresie częstości występowania dużych napadów motorycznych przez 28-dni w trakcie 17-tygodniowej fazy leczenia z podwójnie ślepą próbą. Do dużych napadów motorycznych należały: obustronne napady toniczne, obustronne kloniczne, atoniczne, uogólnione napady toniczno-kloniczne i ogniskowe do obustronnych napadów toniczno-kloniczne. W punkcie wyjściowym średnia (SD) liczba dużych napadów motorycznych w ciągu 28 dni wynosiła 104,8 (173,53) w przypadku placebo i 117,2 (138,62) w przypadku ganaksolonu.

Pod koniec 13-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego odnotowano statystycznie istotną różnicę mediany procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w częstości występowania dużych napadów motorycznych u pacjentów leczonych ganaksolonem, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (zob. tabela 1).

Tabela 1. Badanie 1042-CDD-3001 Zmiana częstotliwości występowania dużych napadów motorycznych na 28 dni w 13-tygodniowej fazie leczenia podtrzymującego

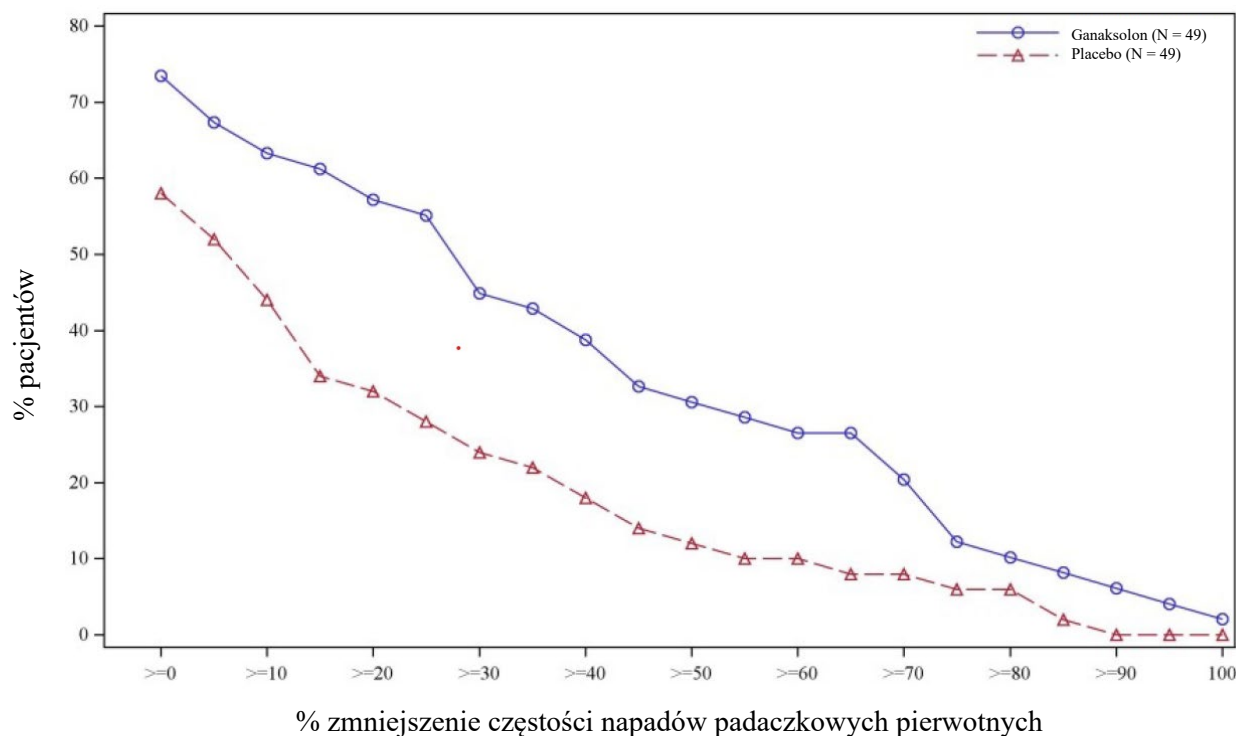
	Placebo	Ganaksolon
28-dniowa częstość napadów w przypadku pierwotnych typów napadów, N	51	49
13-tygodniowy okres leczenia podtrzymującego, mediana procentowej zmiany (95% CI)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Wartość p w teście Wilcoxon		0,0097
Wskaźnik odpowiedzi, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Różnica (95% CI)		18,6 (2,0, 34,9)
wartość p ^a		0,0283

CI = 95% przedział ufności.

^a Reakcję na leczenie definiuje się jako zmniejszenie częstości napadów pierwotnych o co najmniej 50% w porównaniu z wartością wyjściową w 28-dniach. Wartość P opiera się na dokładnym teście Fishera.

Krzywa skumulowanej odpowiedzi pokazuje, że ganaksolon powodował większe zmniejszenie częstości napadów niż placebo we wszystkich wskaźnikach odpowiedzi (patrz rys. 1).

Rys. 1 Badanie 1042-CDD-3001 Skumulowane krzywe odpowiedzi na leczenie dotyczące częstości napadów padaczkowych w ciągu 28 dni dla typów napadów pierwotnych – 13-tygodniowa faza leczenia, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem



Dane z fazy prowadzonej metodą otwartej próby

Pacjenci CDD, którzy uczestniczyli w fazie podwójnie ślepej próby 1042-CDD-3001, mogli kontynuować badanie i wziąć udział w fazie przedłużenia prowadzonego metodą otwartej próby. Głównym celem fazy przedłużenia była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji ganaksolonu. W celu przejścia do otwartej fazy przedłużenia pacjenci przeszli zaślepienie dostosowanie krzyżowe do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 63 mg/kg mc./dobę u pacjentów <28 kg lub 1800 mg/dobę u pacjentów o masie ciała co najmniej 28 kg. Przedstawiono dane dla

88 pacjentów, którzy uczestniczyli w otwartej fazie przedłużenia badania i otrzymywali ganaksolon przez okres do 4,25 roku. Łącznie 63,6% pacjentów przerwało udział w badaniu w otwartej fazie rozszerzenia, głównie z powodu wycofania się uczestnika/rodzica (17,0%), braku skuteczności (18,2%) i działań niepożądanych (11,4%).

Osoby dorosłe

Populacja pacjentów w badaniu 1042-CDD-3001 składała się głównie z dzieci i młodzieży. W momencie włączenia do badania dwóch pacjentów miało 19 lat (jeden zrandomizowany do grupy placebo, jeden do grupy ganaksolonu). W fazie przedłużenia badania prowadzonego metodą otwartej próby 7 pacjentów osiągnęło 18 lat. W przypadku tych pacjentów (n=9) mediana procentowej zmiany częstości występowania dużych napadów motorycznych od wartości wyjściowej do wartości z ostatnich 3 miesięcy w fazie otwartej wyniosła -32,1% (zakres -86,2% do 72,7%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZTALMY w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniem niedoboru CDKL5 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ganaksolon jest szybko wchłaniany, a czas do osiągnięcia maksymalnego obserwowanego w stanie stacjonarnym (C_{ss}) stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi 2,0–3,0 godzin. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 2–3 dni. Ganaksolon podlega metabolizmowi pierwszego przejścia, bezwzględna biodostępność zawiesiny ganaksolonu wynosi około 13%.

U dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <6 lat (mediana masy ciała 14,8 kg), w wieku od 6 do <12 lat (mediana masy ciała 22,6 kg) oraz w wieku od 12 do <18 lat (mediana masy ciała 36,1 kg) wartości C_{max} wynosiły, odpowiednio, 247, 269 i 293 ng/ml oraz AUC_{0-24} 3903, 3998 i 4106 ng*h/ml w przypadku stosowania dawki 21 mg/kg mc., z maksymalną dawką 600 mg trzy razy na dobę. Wartości C_{max} i AUC_{0-24} u dorosłych pacjentów wynosiły, odpowiednio, 292 ng/ml i 4100 ng*h/ml.

W przypadku jednoczesnego podawania ganaksolonu z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu wartość C_{max} zwiększyła się 2-krotnie, a wartość AUC 3-krotnie w porównaniu z poziomem na czczo. Wpływ różnych rodzajów żywności nie jest znany.

Dystrybucja

Ganaksolon jest szeroko rozprowadzany w całym organizmie, a jego objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 580 l. Ganaksolon wiąże się z białkami surowicy w około 99%.

Metabolizm

Ganaksolon jest u ludzi intensywnie metabolizowany; wykryto ponad 50 metabolitów fazy 1 i fazy 2. Opisano charakterystykę metabolitów ganaksolonu w stanie stacjonarnym i jest jakościowo podobna do wzorca po podaniu pojedynczej dawki, ale z większym udziałem metabolitów siarczanowych. Metabolity siarczanowe mają długi okres półtrwania w fazie eliminacji. Ganaksolon jest metabolizowany przez enzymy CYP3A4 i CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oraz UGTB15.

Eliminacja

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) ganaksolonu w stanie stacjonarnym wynosił 7,8–10,1 godziny. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg [^{14}C]-ganaksolonu zdrowym mężczyznom, 55% całkowitej

radioaktywności odzyskano w kale (2% jako niezmieniony ganaksolon), a 18% całkowitej dawki radioaktywności odzyskano w moczu. Metabolity ganaksolonu mogą mieć dłuższe $t_{1/2}$ niż ganaksolon, do 230 godzin.

Ganaksolon jest wydalany z mlekiem kobiecym, przy czym stężenia były około 4-krotnie wyższe niż stężenia w osoczu (patrz punkt 4.6).

Proporcjonalność dawki i akumulacja

Farmakokinetyka ganaksolonu ma na ogół charakter liniowy dla dawek między 200 mg a 600 mg (lub odpowiednika pediatricznego). W przypadku dawkowania trzy razy na dobę współczynniki akumulacji C_{max} i AUC_{tau} wynoszą, odpowiednio, 1,5-raza i 1,7-raza.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, płci, rasy

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, płeć ani rasa nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na ganaksolon. Wartości CL, V i maksymalna pochłonięta dawka wszystkie wykazują związek nieliniowy z masą ciała. Nie obserwowano istotnych klinicznie działań u dzieci o masie ciała poniżej 28 kg z powodu dawkowania zależnego od masy ciała. Symulacje farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że ekspozycja na ganaksolon u osób dorosłych była odwrotnie skorelowana z masą ciała. Znaczenie kliniczne nie jest obecnie znane, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wykazano jedynie w przypadku pacjentów z CDD o niskiej masie ciała.

Dzieci i młodzież

U pacjentów w badaniu 1042-CDD-3001 obserwowana ekspozycja farmakokinetyczna była porównywalna we wszystkich grupach wiekowych: od 2 do poniżej 6 lat (średnia masa ciała: 14,8 kg, n=45), od 6 do 12 lat (średnia masa ciała: 22,6 kg, n=28), od 12 do mniej niż 18 lat (średnia masa ciała: 36,1 kg, n=16) i powyżej 18 lat (średnia masa ciała: 35,1 kg, n=2). Brak danych farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek farmakokinetyka ganaksolonu nie uległa znaczącej zmianie. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny między 15 a 30 ml/min) AUC_{0-inf} ganaksolonu zmniejszyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 11% w porównaniu z wartościami stwierdzanymi u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, zgodnie z szacunkami Cockcrofta-Gaulta). Nie badano pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę ganaksolonu badano po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg. U pacjentów z łagodnymi (wynik A w skali Childa-Pugha) i umiarkowanymi (wynik B w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję ganaksolonu po podaniu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) nastąpiło około 5,8-krotne zwiększenie AUC_{0-inf} w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Badania interakcji z innymi lekami

Ocena interakcji z innymi lekami *in vitro*

Na podstawie badań *in vitro* z wykorzystaniem ganaksolonu nie przewiduje się żadnych innych interakcji farmakokinetycznych. Ganaksolon nie jest inhibitorem ani induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. W warunkach *in vitro* ganaksolon nie wykazywał działania hamującego wobec UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Ganaksolon nie hamuje aktywności BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ani BSEP. Ganaksolon nie jest substratem dla BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ani OATP1B3.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność wywołana powtarzanym dawkowaniem

Głównymi działaniami u zwierząt były obserwacje kliniczne dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (np. uspokojenie polekowe/sedacja), które ograniczały dawkę i przypisywano je nadmiernej farmakologii.

W 12-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej u psów zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości akcji serca dla dawek ≥ 3 mg/kg mc. na dobę (zbliżone do wartości ekspozycji klinicznej) i występowanie częstoskurczu zatokowego po podaniu wyższych dawek. Nie stwierdzono żadnych zmian w odstępach QTc, parametrach ciśnienia krwi ani zależności histopatologicznych.

Rakotwórczość/genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ganaksolonu u szczurów. Ganaksolon nie jest uznawany za genotoksyczny.

Ganaksolon, po podaniu największej nieklinicznej dawki wynoszącej 1 000 mg/kg mc./dobę, nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznych. Ekspozycja na ganaksolon w osoczu (AUC) po podaniu dużej dawki była mniejsza niż ekspozycja AUC u dorosłych pacjentów po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u dorosłych wynoszącej 1 800 mg (~0,3-krotność klinicznej wartości AUC). Możliwe działanie rakotwórcze ganaksolonu pozostaje niepewne ze względu na małą ekspozycję u myszy transgenicznych.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Badania szkodliwego działania na rozrodczość i rozwój mają ograniczoną wartość, ponieważ poziom narażenia był znacznie niższy od wartości klinicznie istotnych.

W badaniach płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego u szczurów występowały zmiany w cykliczności rujowej.

W połączonym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego oraz w badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów długość ciąży była nieznacznie wydłużona i wystąpiły niewielkie opóźnienia we wzroście potomstwa i związanych z tym etapach rozwoju.

Badania u szczurów w okresie laktacji wskazują, że ganaksolon i jego metabolity przenikają do mleka, gdzie ich stężenie jest na ogół wyższe niż w osoczu.

Nie wiadomo, czy ganaksolon przenika przez łożysko.

Toksyczność dla młodych osobników

Zmiany histologiczne u młodych szczurów na podstawie wartości AUC były podobne do zmian obserwowanych u dorosłych szczurów. Sedacja występowała przy niższych ekspozycjach u dorosłych niż u młodych zwierząt. U młodych samców i samic zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała i opóźnienie dojrzewania płciowego, co nie miało wpływu na cykle rujowe ani na parametry płodności czy rozrodczości. Poziomy ekspozycji u młodych zwierząt były podobne lub niższe od ekspozycji klinicznej.

Podanie ganaksolonu spowodowało zależny od dawki wzrost neurodegeneracji w wielu obszarach mózgu, zgodnie z wynikami badań z użyciem innych modulatorów GABA. W 13-tygodniowym badaniu u młodych osobników nie stwierdzono funkcjonalnych, neurobehawioralnych konsekwencji tego działania. Poziomy ekspozycji u młodych zwierząt były podobne do ekspozycji klinicznej lub od niej niższe.

Nadużycie

Ganaksolon dzieli wewnętrzny/subiektywny sygnał interoceptywny z benzodiazepinami i w sposób zależny od dawki wzmacnia samodzielne podawanie w modelu nagrody u gryzoni, co sugeruje, że ganaksolon ma podobne właściwości wzmacniające do benzodiazepin.

Uzależnienie

Badania na zwierzętach sugerują, że nagłe przerwanie stosowania ganaksolonu może spowodować wystąpienie objawów odstawienia.

Badania z wykorzystaniem metabolitów

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć potencjalnego działania hormonalnego metabolitu M2 w warunkach ekspozycji klinicznych. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, z bezpośrednim podaniem metabolitu M2 przez okres do 6 miesięcy obserwowano zmiany dotyczące gruczołu krokowego (zmniejszenie masy, mały rozmiar, zmniejszenie wydzielania i zanik) i (lub) pęcherzyków nasiennych (mały rozmiar, zmniejszone wydzielanie i zanik) u samców szczurów dla ekspozycji w przybliżeniu odpowiadającej klinicznym poziomom ekspozycji (od 0,6-krotności do 2,4-krotności). Znaczenie kliniczne tej obserwacji pozostaje nieznane.

W trwającym 9 tygodni badaniu M2, w którym podawano doustnie lek młodym szczurom, obserwowano objawy przedwczesnego dojrzewania u samic, niekorzystny wpływ na żeńskie narządy rozrodcze, w tym zmniejszenie liczby ciałek żółtych i torbiele pęcherzyków w jajnikach, a także zaburzenia cyklu rujowego. U samców obserwowano: zmiany w pęcherzykach nasiennych (tj. zmniejszenie ich masy, mniejszy rozmiar, zanik), opóźnione dojrzewanie płciowe oraz zmniejszenie średniej masy najądrzy i gruczołu krokowego dla ekspozycji mniejszej lub w przybliżeniu równej ekspozycji klinicznej (wartość AUC stanowiąca 0,3-krotność lub 2-krotność). Ryzyko dla człowieka w zakresie tych działań nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (E464)

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Sodu laurylosiarczan (E487)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Kwas cytrynowy bezwodny (E330)
Sodu cytrynian dwuwodny (E331)
Sztuczny aromat wiśniowy (w tym glikol propylenowy [E1520] i alkohol benzylowy [E1519])
Sukraloza (E955)
Emulsja simetykonu (simetykon, polisorbat 65, metyloceluloza, glikomonostearynian polietylenu, monostearynian glicerolu, guma ksantanowa, kwas benzoowy [E210], kwas sorbinowy i woda oczyszczona)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zużyć w ciągu 30 dni po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci (PP), pokryta folią indukcyjną, zapakowana do pudełka wraz ze skalibrowanymi strzykawkami do dawkowania doustnego wielokrotnego użytku (tłok z HDPE i polipropylenowa lufa) oraz łącznikiem lub łącznikami do butelki (polietylen o niskiej gęstości).

Zawartość pudełka tekturowego:

- jedna butelka o pojemności 110 ml z dwoma strzykawkami do dawkowania doustnego o pojemności 3 ml, dwoma strzykawkami do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i jednym łącznikiem do butelki, lub
- pięć butelek o pojemności 110 ml z pięcioma strzykawkami do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml oraz pięć łączników do butelek.

Każda strzykawka o pojemności 12 ml jest wyskalowana co 0,25 ml, a każda strzykawka o pojemności 3 ml jest wyskalowana co 0,1 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady (w tym zużyte łączniki do butelki i strzykawki wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego) należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ZAŁĄCZNIK II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Immedica Pharma AB
Solnavägen 3H
113 63 Stockholm
Szwecja

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZTALMY 50 mg/ml zawiesina doustna
ganaksolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy mililitr zawiera 50 mg ganaksolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), sztuczny smak wiśniowy (w tym alkohol benzylowy [E1519]), emulsję symetykonową (w tym kwas benzoesowy [E210]). Więcej informacji podano w Ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

1 opakowanie butelki:

Butelka 1 × 110 ml

2 × 12 ml strzykawek wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego

2 × 3 ml strzykawek wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego

1 łącznik do butelki

5 butelek w opakowaniu:

5 × butelka o pojemności 110 ml

5 × 12 ml strzykawek wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego

5 łączników do butelek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Niewykorzystaną zawiesinę należy wyrzucić 30 dni po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZTALMY

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZTALMY 50 mg/ml zawiesina doustna
ganaksolon

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy mililitr zawiera 50 mg ganaksolonu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: E218, E216, E1519, E210. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
110 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Podanie doustne
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Wyrzucić 30 dni po pierwszym otwarciu.
Wyrzucić przed: ____/____/____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Immedica Pharma AB

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1743/001

EU/1/23/1743/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

ZTALMY 50 mg/ml zawiesina doustna ganaksolon

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku przez Pana/Panią lub dziecko, ponieważ zawiera ona ważne informacje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej Ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZTALMY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZTALMY
3. Jak przyjmować lek ZTALMY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZTALMY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ZTALMY i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku ZTALMY jest ganaksolon – steroid neuroaktywny, który działa poprzez przyłączanie się do określonych receptorów i powstrzymuje mózg przed napadami padaczkowymi.

Lek ZTALMY stosuje się w leczeniu rzadkiego zaburzenia napadu padaczkowego zwanego „zaburzeniem związanym z niedoborem kinazy cyklinozależnej typu 5 (CDKL5)” [CDD] u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Jeśli lek ZTALMY pomaga w leczeniu napadów padaczkowych, to nadal może być stosowany w przypadku, gdy pacjent skończy 18 lat.

Lek ZTALMY stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Lek ten zmniejsza liczbę codziennych napadów padaczkowych, które mogą wystąpić u pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ZTALMY

Kiedy nie przyjmować leku ZTALMY

- jeśli pacjent ma uczulenie na ganaksolon lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ZTALMY należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- **pacjentka lub dziecko czują się sennie**
ZTALMY może powodować senność lub uczucie nadmiernego uspokojenia i odprężenia (tj.

uczucie sedacji). W razie obaw związanych z tymi skutkami lub w razie przyjmowania leków działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak inne leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych, opioidy, leki przeciwdepresyjne lub alkohol, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie, ponieważ mogą one nasilać senność i działanie uspokajające leku ZTALMY.

- **jeśli pacjent ma myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie**
W przypadku zaobserwowania niecodziennych zmian w nastroju lub zachowaniu lub myśli o samookaleczeniu lub o samobójstwie **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**. Jeśli opiekujesz się dzieckiem z CDD, zwracaj uwagę na wszelkie nietypowe zmiany w nastroju lub zachowaniu lub cokolwiek, co może oznaczać, że myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. **W razie zauważenia któregokolwiek z tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**
- **jeśli pacjent ma w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub od leków**
Istnieje możliwość nadużywania lub stosowania leku ZTALMY w złym celu. Jeśli w wywiadzie stwierdzono u pacjenta nadużywanie alkoholu lub narkotyków, przed rozpoczęciem przyjmowania leku ZTALMY należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.
- **jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby**
Lekarz będzie uważnie obserwował pacjenta w trakcie leczenia i może zmniejszyć dawkę ZTALMY.

Dzieci i młodzież

Nie wolno podawać produktu ZTALMY dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie są dostępne informacje na temat jego stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek ZTALMY a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Przyjmowanie leku ZTALMY w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami może powodować działania niepożądane, wpływać na działanie innych leków lub wpływać na działanie leku ZTALMY. Nie należy rozpoczynać ani przerywać przyjmowania innych leków bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki leku ZTALMY:

- leki zawierające walproinian, które są stosowane w leczeniu padaczki – konieczne może być podawanie mniejszej dawki leku ZTALMY;
Leki, które mogą osłabić działanie leku ZTALMY, mogą wymagać, aby dawka leku ZTALMY była większa:
- inne leki przeciwpadaczkowe lub przeciwdrgawkowe, takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon;
- antybiotyki, takie jak ryfampicyna;
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) — lek ziołowy stosowany w przypadku łagodnej depresji.

Nie badano interakcji tego leku z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W przypadku przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy porozmawiać z lekarzem.

Stosowanie leku ZTALMY z alkoholem

Nie należy spożywać alkoholu, ponieważ może on zwiększać senność i efekty sedacyjne leku ZTALMY.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji, nie zaleca się stosowania ZTALMY.

Karmienie piersią

Nie stosować leku ZTALMY w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz zdecyduje, że korzyści z przyjmowania leku ZTALMY przewyższają ryzyko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ZTALMY może wywołać u pacjenta uczucie senności. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, dopóki pacjent nie poczuje się bardziej czujny.

Lek ZTALMY zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek ZTALMY zawiera kwas benzoesowy

Lek zawiera 0,00068 mg kwasu benzoesowego w każdym mililitrze. Kwas benzoesowy może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

Lek ZTALMY zawiera alkohol benzyłowy.

Ten lek zawiera 0,00023 mg alkoholu benzyłowego w każdym mililitrze. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Stosowanie alkoholu benzyłowego wiąże się z ryzykiem wystąpienia u małych dzieci poważnych działań niepożądanych, w tym problemów z oddychaniem (tzw. „*gasping syndrom*”). Nie należy podawać leku noworodkom (do 4. tygodnia życia), chyba że lekarz zalecił inaczej. Nie stosować u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż tydzień, chyba że zalecił to lekarz lub farmaceuta. U małych dzieci występuje zwiększone ryzyko związane z akumulacją.

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, lub jeśli cierpi na chorobę wątroby lub nerek. W organizmie mogą bowiem zgromadzić się duże ilości alkoholu benzyłowego i powodować działania niepożądane (tj. kwasicę metaboliczną).

Lek ZTALMY zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan

Ten lek zawiera 1,02 mg parahydroksybenzoesanu metylu i 0,2 mg parahydroksybenzoesanu propylu w każdym mililitrze, co może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

3. Jak przyjmować lek ZTALMY

Lek ZTALMY podaje się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu padaczki. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jest to zawiesina doustna (płyn do połknięcia). Lekarz lub farmaceuta poinformują pacjenta o tym, ile (w ml) zawiesiny doustnej należy przyjmować codziennie, i ile razy w ciągu dnia należy ją przyjmować.

Lekarz obliczy dawkę na podstawie masy ciała pacjenta. Pacjent może zacząć leczenie od przyjmowania małej dawki, którą lekarz będzie stopniowo zwiększać w miarę upływu czasu.

Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, lekarz rozpocznie leczenie niższą dawką i zastosuje inny schemat dostosowywania dawki.

Pacjent o masie ciała **mniejszej lub równej 28 kg**

Pacjent będzie stopniowo zwiększać dawkę przez 4 tygodnie do momentu uzyskania zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 63 mg/kg mc./dobę, podawanej w trzech osobnych dawkach co 8 godzin.

Pacjent o masie ciała **powyżej 28 kg**

Pacjent będzie stopniowo zwiększać dawkę przez 4 tygodnie do momentu uzyskania zalecanej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1800 mg/dobę, podawanej w trzech osobnych dawkach co 8 godzin.

Zaleca się, aby pacjent przyjmował dziennie 3 równe dawki. Jednakże ZTALMY może powodować senność, a lekarz może zdecydować o podaniu mniejszej dawki w ciągu dnia i większej dawki wieczorem, aby uniknąć objawów senności w ciągu dnia.

W razie wątpliwości co do dawki leku lub konieczności jej zmiany należy zwrócić się do lekarza.

Jak przyjmować lek ZTALMY

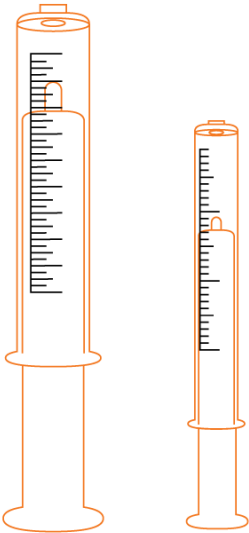
- Lek należy przyjmować wraz z posiłkiem lub krótko po posiłku.
- Jeśli to możliwe, należy starać się przyjmować lek z podobnym rodzajem pokarmu (np. o podobnej zawartości tłuszczu), aby uzyskać ten sam efekt za każdym razem.
- Nie należy mieszać leku ZTALMY z pokarmem lub piciem.
- Aby zapewnić dokładną dawkę, należy używać strzykawek wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego przekazanych w każdym opakowaniu.

Instrukcja użycia

Do każdego opakowania jednostkowego dołączone są:

Jedna butelka zawiesiny doustnej zamknięta nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci

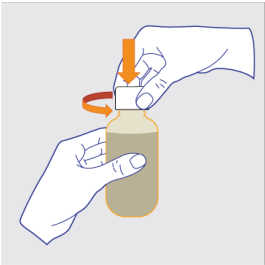
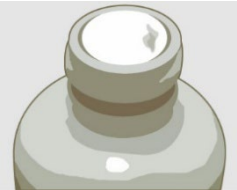
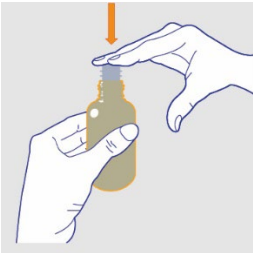


Dwie strzykawki do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i dwie strzykawki wielokrotnego użytku o pojemności 3 ml	
Jeden łącznik do butelki	

ZTALMY jest również dostarczany w opakowaniu z pięcioma butelkami z zawiesiną doustną, pięcioma strzykawkami wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i pięcioma łącznikami do butelek. Należy zwrócić uwagę, że opakowanie zawierające pięć butelek produktu ZTALMY nie zawiera strzykawki do dawkowania doustnego o pojemności 3 ml.

- W razie wątpliwości co do sposobu przygotowania lub przyjmowania przepisanej dawki leku ZTALMY należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Pacjent otrzyma strzykawki wielokrotnego użytku do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i 3 ml w opakowaniu z pojedynczą butelką. Jeśli dawka wynosi 3 ml lub mniej, do przyjęcia leku należy użyć mniejszych strzykawk o pojemności 3 ml. Jeśli dawka jest większa niż 3 ml, do przyjęcia dawki należy użyć większych strzykawk 12 ml.
- Należy zawsze używać odpowiedniej strzykawki do dawkowania doustnego dołączonej do produktu ZTALMY, aby upewnić się, że została zmierzona odpowiednia ilość produktu. Nie stosować łyżeczek stołowych. Nie należy mieszać leku ZTALMY z pokarmem ani z napojami w celu podania.
- Każda strzykawka dozująca o pojemności 3 ml może być używana przez 16 kolejnych dni. Po upływie 16 dni należy wyrzucić używaną strzykawkę dozującą i użyć zapasową strzykawkę zawartą w pudełku.
- Zużyć w ciągu 30 dni po pierwszym otwarciu butelki. Na etykiecie butelki znajduje się miejsce, w którym można zapisać datę wyrzucenia butelki po jej otwarciu, tak aby nie można było zapomnieć.
- Po upływie 30 dni należy wyrzucić butelkę z całym niez użytym lekiem ZTALMY i użyć nowej butelki.

Przygotowanie butelki:

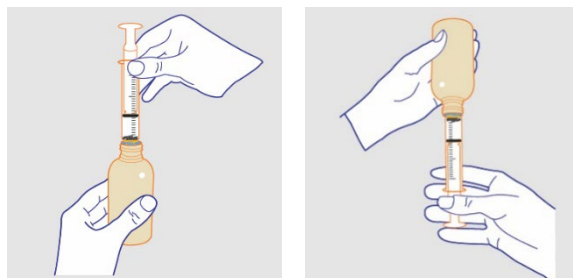
1. Butelkę należy trzymać ręką i dobrze wstrząsać przez 1 minutę. Należy zawsze dobrze wstrząsnąć butelką przez 1 minutę, po czym należy ją odstawić na 1 minutę, aby powstała podczas wstrząsania piana mogła opaść przed odmierzeniem i podaniem dawki leku ZTALMY. Pomaga to odmierzyć prawidłową ilość leku. UWAGA: Etap ten dotyczy każdej dawki leku.	 An illustration showing a hand holding a small, brown, opaque bottle. The hand is positioned to shake the bottle, with curved arrows indicating the motion. The bottle has a small, dark cap.
2. Zdjąć nakrętkę z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci z butelki, naciskając nakrętkę w dół i skręcając ją w lewo (przeciwnie do ruchu wskazówek zegara).	 An illustration showing a hand holding a small, brown, opaque bottle. The other hand is shown unscrewing the cap, with a red arrow indicating the direction of rotation (counter-clockwise). The cap is being pushed down.
3. Nakłuć i zdjąć z butelki plombę indukcyjną. UWAGA: Ten krok dotyczy tylko pierwszego zastosowania butelki.	 An illustration showing a close-up of a bottle cap. The cap is brown and has a white, circular seal or caplet on top. The seal is being pushed down.
4. Trzymając butelkę jedną ręką, wcisnąć łącznik do szyjki butelki drugą ręką. Należy upewnić się, że jest w pełni wciśnięty. Łącznik może się odłączyć i spowodować zakrztuszenie, jeśli nie zostanie włożony do końca. UWAGA: Nie wyjmować łącznika z butelki po jego włożeniu.	 An illustration showing a hand holding a small, brown, opaque bottle. The other hand is shown pressing a small, blue, rectangular connector into the neck of the bottle. A red arrow indicates the direction of pressure.

Przygotowanie dawki:

5. Umieścić całą końcówkę odpowiedniej strzykawki wielokrotnego użytku do podania doustnego w łączniku do butelki, a po jej założeniu odwrócić butelkę do góry dnem.

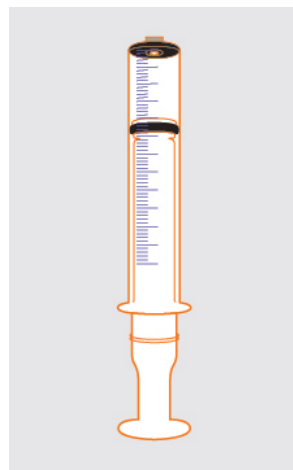
Ważne, aby do pomiaru dawki stosować właściwą strzykawkę dozującą:

- Jeśli dawka wynosi 3 ml (150 mg) lub mniej, należy użyć mniejszej strzykawki o pojemności 3 ml.
- Jeśli dawka wynosi więcej niż 3 ml (150 mg), należy użyć większej strzykawki o pojemności 12 ml.

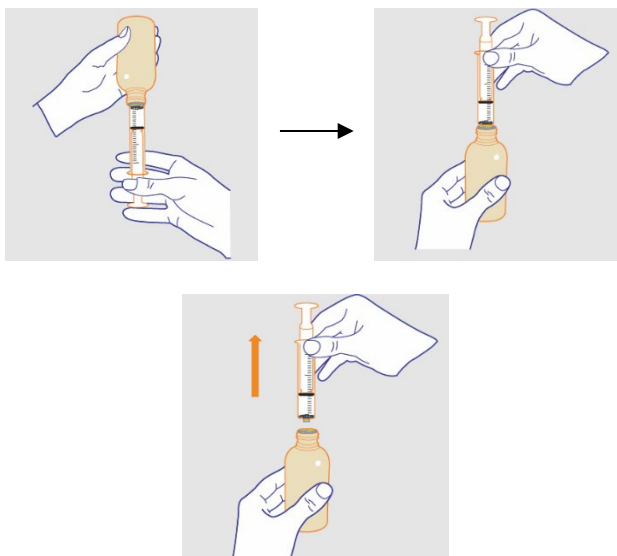


6. Powoli odciągnąć tłok strzykawki, tak by do strzykawki pobrać potrzebną objętość (ml) zawiesiny doustnej. Dociągnąć koniec tłoka do kreski oznaczającej wybraną objętość, jak pokazano na stronie obok.

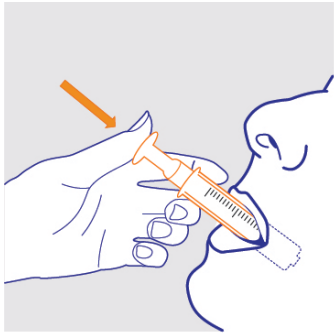
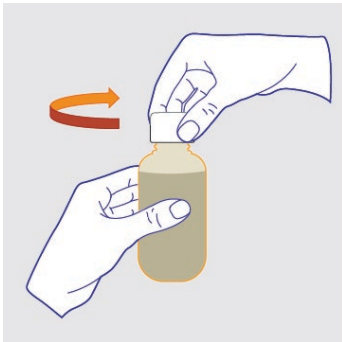
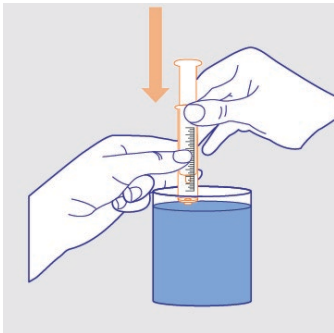
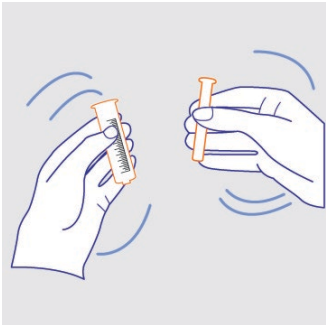
Jeśli w strzykawce znajduje się pęcherzyk powietrza, przepchnąć ciecz z powrotem do butelki, trzymając butelkę do góry dnem. Powtórzyć Krok 6. aż bańka zniknie.



7. Odwrócić butelkę szyjką do góry i ostrożnie wyjąć strzykawkę doustną z łącznika.



Przyjmowanie lub podawanie leku ZTALMY:

8. Umieścić końcówkę strzykawki doustnej w jamie ustnej skierowaną ku wewnętrznej ścianie policzka i delikatnie wcisnąć tłoczek, aby uwolnić lek. Nie uciskać tłoka na siłę ani nie kierować leku do tylnej części jamy ustnej lub gardła.	
9. Zakręcić szczelnie nakrętkę zabezpieczającą przed dostępem dzieci na butelce, obracając nakrętkę w prawo (zgodnie z ruchem wskazówek zegara). Nie trzeba wyjmować łącznika z butelki; nakrętka zmieści się na nim.	
10. Po użyciu niezwłocznie umyć strzykawkę doustną. Wyjąć tłok ze strzykawki i wypłukać obie części wodą z kranu w temperaturze pokojowej. Ostrzeżenie: Nie należy stosować wybielacza ani żadnych innych agresywnych środków czyszczących. Nie myć strzykawki doustnej w zmywarce do naczyń.	
11. Wytrząsnąć wodę z obu części strzykawki i pozostawić ją rozłożoną do wyschnięcia na powietrzu do następnego użycia. Upewnić się, że obie części są całkowicie suche przed włożeniem tłoka do strzykawki podczas kolejnego użycia. Jeśli obie części nie wyschły całkowicie przed podaniem kolejnej dawki, należy użyć odpowiedniej zapasowej strzykawki dołączonej do opakowania. Używając dołączoną do każdej butelki strzykawkę o pojemności 12 ml, nie wyrzucać jej aż do czasu opróżnienia butelki.	

Stosując strzykawkę o pojemności 3 ml, wyrzucić ją po upływie 16 dni.	
12. Powtórzyć kroki 1–3 i 6–12 dla każdej kolejnej dawki.	

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ZTALMY

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku ZTALMY należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub skontaktować się z najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym, zabierając ze sobą lek. W przypadku przyjęcia zbyt dużej ilości leku pacjent może czuć się senny.

Pominięcie przyjęcia leku ZTALMY

W razie pominięcia dawki można przyjąć pominiętą dawkę do 4 godzin przed następną planową dawką. Jeśli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 4 godziny, zaleca się pominięcie dawki i przyjęcie następnej dawki, jak planowano.

Przerwanie przyjmowania leku ZTALMY

Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać przyjmowania leku ZTALMY bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Nagłe przerwanie leczenia może spowodować zwiększenie liczby napadów padaczkowych. Lekarz wyjaśni, w jaki sposób stopniowo przerwać przyjmowanie leku ZTALMY.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane: **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta występuje którekolwiek z poniższych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie senności;
- gorączka.

Często (występujące u więcej niż 1 na 100 osób)

- uczucie nadmiernego uspokojenia lub odprężenia;
- uczucie nadmiernego zmęczenia w ciągu dnia lub dłuższy niż zwykle sen w nocy;
- brak energii;
- ślinotok;
- wytwarzanie większej niż zwykle ilości śliny.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w Ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ZTALMY

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie butelki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze. Wszelkie niewykorzystane resztki leku należy wyrzucić 30 dni po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ZTALMY

- Substancją czynną leku jest ganaksolon. Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 50 mg ganaksolonu.
- Pozostałe składniki to: hypromeloza (E464), alkohol poliwinylowy (E1203), laurylosiarczan sodu (E487), metylu parahydroksybenzoesan (E218), propylu parahydroksybenzoesan (E216), kwas cytrynowy bezwodny (E330), sodu cytrynian dwuwodny (E311), sztuczny aromat wiśniowy (w tym glikol propylenowy [E1520] i alkohol benzylový [E1519]), sukraloza (E955), emulsja simetykonowa (simetykonon, polisorbát 65, metyloceluloza, polietylelen, glikomonostearnian glicerolu, monostrearianian glicerolu, monostrearianian glicerolu, guma ksantanowa, kwas benzoesowy [E210], kwas sorbinowy i woda oczyszczona), woda oczyszczona (zob. również punkt 2 „lek ZTALMY zawiera sól”, „lek ZTALMY zawiera kwas benzoesowy”, „lek ZTALMY zawiera alkohol benzylový” oraz „lek ZTALMY zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan”).

Jak wygląda lek ZTALMY i co zawiera opakowanie

Lek ZTALMY ma postać zawiesiny doustnej o barwie od białej do białawej. Lek dostępny jest w butelce z tworzywa sztucznego z nakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 110 ml zawiesiny doustnej.

Lek ZTALMY jest dostarczany w opakowaniach zawierających:

- jedna butelka z zawiesiną doustną, dwie strzykawki do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i dwie strzykawki o pojemności 3 ml oraz jeden łącznik do butelki; lub
- pięć butelek z zawiesiną doustną, pięć strzykawek do dawkowania doustnego o pojemności 12 ml i pięć łączników do butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Immedica Pharma AB
113 63 Sztokholm
Szwecja

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.