▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZTALMY 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Ganaxolon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält:
- 0,00068 mg Benzoesäure
- 0,00023 mg Benzylalkohol
- 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)
- 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Weiße bis cremefarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZTALMY ist für die Zusatzbehandlung von epileptischen Anfällen im Zusammenhang mit einer Cyclin-abhängigen Kinase-ähnlichen 5(CDKL5)-Mangelerkrankung (CDD) bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren angezeigt. ZTALMY kann bei Patienten ab 18 Jahren weiter angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche

ZTALMY sollte schrittweise titriert werden, um eine individuelle klinische Reaktion und Verträglichkeit zu erreichen. Patienten, die die in den folgenden Tabellen aufgeführten Dosierungsschritte nicht vertragen, können die niedrigere Dosis für weitere Tage beibehalten, bevor sie auf die nächste Dosis umgestellt werden. Wenn die nächste Dosis immer noch nicht vertragen wird, können die Patienten auf die vorherige niedrigere Dosis zurückgehen.

ZTALMY muss dreimal am Tag gegeben werden. Es wird empfohlen, die Gesamttagesdosis in 3 gleichen Dosen über den Tag verteilt einzunehmen. Wenn dies von einem Patienten nicht vertragen wird, kann die Dosis, die zu jedem Einnahmezeitpunkt gegeben wird, angepasst werden, um die Symptome zu kontrollieren (z. B. Somnolenz), vorausgesetzt, die tägliche Gesamtdosis wird eingenommen.

Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 28 kg
Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 63 mg/kg/Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 33 mg/kg/Tag erforderlich.

Siehe Tabelle 1

Patienten mit einem Gewicht > 28 kg
Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 1 800 mg pro Tag, verteilt auf drei Einzeldosen (alle 8 Stunden). Im Allgemeinen ist eine Mindestdosis von 900 mg/Tag erforderlich.

Siehe Tabelle 2

Erwachsene

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Behandlungsbeginns mit ZTALMY bei Patienten über 17 Jahren ist noch nicht erwiesen. Bei Jugendlichen, bei denen ein eindeutiger Nutzen der Behandlung nachgewiesen wurde, kann die Behandlung bis ins Erwachsenenalter fortgesetzt werden. Ein Behandlungsbeginn bei Erwachsenen wird jedoch nicht empfohlen, da die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Bevölkerungsgruppe noch nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Abbruch der Behandlung

Wenn ZTALMY abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 15 mg/kg verringert werden. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 28 kg sollte die Gesamttagesdosis alle vier Tage um 450 mg verringert werden. ZTALMY kann im Notfall sofort und ohne Herabtitrierung abgesetzt werden, jedoch wird eine Herabtitrierung empfohlen, um das Risiko einer erhöhten Anfallsfrequenz und eines Status epilepticus zu minimieren.

Versäumte Dosen

Versäumte Dosen können bis zu 4 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis eingenommen werden. Wenn die nächste Dosis in weniger als 4 Stunden fällig ist, wird empfohlen, die Dosis auszulassen und mit der nächsten geplanten Dosis fortzufahren.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Es liegen keine Informationen über die Anwendung von ZTALMY bei Patienten mit CDD im Alter ab 65 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung
ZTALMY kann bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium vor. Es ist nicht bekannt, ob ZTALMY dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) sollte die anfängliche Zieldosis ein Drittel der empfohlenen Zieldosis betragen. Die Dosistitration sollte durchgeführt werden, wie in der/den nachstehenden Tabelle(n) beschrieben.

Siehe Tabellen 3 und 4 auf Seite 2

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung können je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit höhere oder niedrigere Dosen in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von ZTALMY bei Säuglingen unter 6 Monaten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZTALMY bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Tabelle 1
Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	6 mg/kg	0,12	18 mg/kg
Woche 2	11 mg/kg	0,22	33 mg/kg
Woche 3	16 mg/kg	0,32	48 mg/kg
ab Woche 4	21 mg/kg	0,42	63 mg/kg

Tabelle 2
Das empfohlene Titrationsschema für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	150 mg	3	450 mg
Woche 2	300 mg	6	900 mg
Woche 3	450 mg	9	1 350 mg
ab Woche 4	600 mg	12	1 800 mg

Tabelle 3
Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht bis einschließlich 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml/kg pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	2 mg/kg	0,04	6 mg/kg
Woche 2	3,7 mg/kg	0,07	11 mg/kg
Woche 3	5,3 mg/kg	0,11	16 mg/kg
ab Woche 4	7 mg/kg	0,14	21 mg/kg

Tabelle 4
Die Dosis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einem Körpergewicht über 28 kg ist nachstehend dargestellt:

Woche	Dosis (dreimal täglich eingenommen)	ml pro Einzeldosis	Gesamttagesdosis
Woche 1	50 mg	1	150 mg
Woche 2	100 mg	2	300 mg
Woche 3	150 mg	3	450 mg
ab Woche 4	200 mg	4	600 mg

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Es liegen keine Daten zur Durchführbarkeit der Anwendung über eine Magensonde vor.

ZTALMY muss zu oder kurz nach den Mahlzeiten eingenommen werden, und jede Dosis sollte, wenn möglich, mit einer ähnlichen Art von Nahrung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). ZTALMY darf vor der Einnahme nicht mit Nahrungsmitteln oder Getränken vermischt werden.

ZTALMY sollte nur mithilfe der wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen angewendet werden, die in jeder Packung enthalten sind, um eine genauere Abmessung der Dosis zu ermöglichen.

Jede wiederverwendbare 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,25-ml-Schritten (jeder 0,25-ml-Schritt entspricht 12,5 mg Ganaxolon), und jede wiederverwendbare 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen hat eine Einteilung in 0,1-ml-Schritten (jeder 0,1-ml-Schritt entspricht 5 mg Ganaxolon). Die berechnete Dosis ist auf den nächstgelegenen Skalierungsschritt zu runden. Wenn die berechnete Dosis 3 ml (150 mg) oder weniger beträgt, sollte die kleinere 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden. Wenn die berechnete Dosis mehr als 3 ml (150 mg) beträgt, sollte die größere 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Somnolenz und Sedierung

ZTALMY verursacht Somnolenz und Sedierung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Andere Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, einschließlich gleichzeitig angewendeter Arzneimittel gegen Krampfanfälle, Opioide, Antidepressiva und Alkohol, könnten die Somnolenz und die sedierende Wirkung verstärken.

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken

Suizidales Verhalten und Suizidgedanken wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika (AED) behandelt wurden, in verschiedenen Indikationen berichtet. Eine Meta-Analyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit AED hat ein geringfügig erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten und Suizidgedanken ergeben. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt. Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos mit Ganaxolon nicht aus.

Die Betreuungspersonen des Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bei notwendigen Änderungen des Behandlungsschemas auf Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder selbstschädigendem Verhalten zu achten. Die Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, bei Anzeichen von suizidalem Verhalten, Suizidgedanken oder Selbstverletzungen ärztlichen Rat einzuholen.

Alkoholkonsum

In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Ganaxolon die Wirkung von Alkohol verstärkt. Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Cytochrom-P450(CYP)-3A4-Induktoren, z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Johanniskraut, sollte vermieden werden, da sie die Ganaxolon-Exposition herabsetzen können (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde ein Anstieg der Ganaxolon-Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Missbrauch

ZTALMY besitzt Missbrauchspotenzial (siehe Abschnitt 5.3).

Abhängigkeit

Es war nicht möglich, die körperliche Abhängigkeit während der klinischen Studien mit Ganaxolon zu beurteilen; Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass ein abruptes Absetzen von Ganaxolon zu Entzugserscheinungen führen kann (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Es wird daher empfohlen, Ganaxolon entsprechend den Dosierungsempfehlungen schrittweise zu verringern, es sei denn, die Symptome erfordern ein sofortiges Absetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tagesdosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält 0,00068 mg Benzoesäure pro ml. Benzoesäure kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält 0,00023 mg Benzylalkohol pro ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Überwachen Sie Patienten unter 3 Jahren auf respiratorische Symptome. Weisen Sie schwangere oder stillende Patientinnen auf das mögliche Risiko durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hin, der sich im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist aufgrund des möglichen Risikos durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol, der sich im Laufe der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann, Vorsicht geboten.

Dieses Arzneimittel enthält 1,02 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) pro ml. Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor verringert die Ganaxolon-Exposition.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin senkte die AUC_{0-inf} von Ganaxolon um etwa 57 – 68 %. Enzyminduzierende Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobar-

bital und Primidon) und Johanniskraut können zu ähnlich niedrigeren Plasmaexpositionen von Ganaxolon führen. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Ganaxolon erhalten, oder bei Patienten, die gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika oder Johanniskraut einnehmen oder deren Dosis erhöhen, kann eine Dosissteigerung erforderlich sein; die maximale Tagesdosis sollte jedoch nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ganaxolon mit Itraconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei gesunden Probanden die AUC von Ganaxolon um 17 % (C_{max} unverändert). Es ist nicht zu erwarten, dass die Veränderungen der Ganaxolon-Expositionen bei gleichzeitiger Anwendung mit starken, moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren klinisch signifikant sind.

UGT-Hemmer

Ganaxolon ist ein Substrat für UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B15. Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ganaxolon in Kombination mit UGT-Hemmern wie Valproat durchgeführt. Eine Dosisverringerung von Ganaxolon und/oder dem UGT-Hemmer kann bei kombinierter Anwendung erforderlich sein.

Orale Kontrazeptiva

Die mögliche Wechselwirkung von Ganaxolon mit oralen Kontrazeptiva ist nicht untersucht worden.

Ethanol-Wechselwirkung

Die gleichzeitige Anwendung mit ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) kann das Risiko für Sedierung und Somnolenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten während der Behandlung keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Ganaxolon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Ztalmy während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Ganaxolon und seine Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden. Ausgehend von einer durchschnittlichen Milchaufnahme beträgt die berechnete maximale relative Dosis von Ganaxolon beim Säugling etwa 1 % der mütterlichen Dosis. Es ist nicht bekannt, ob Ganaxolon Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit ZTALMY zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ganaxolon auf die Fertilität beim Menschen vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZTALMY hat einen mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es Somnolenz, Sedierung und Sedierungbezogene Nebenwirkungen wie Ermüdung und Ataxie sowie andere ZNS-bezogene Ereignisse wie Schwindel verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4). Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien bei Patienten mit CDD gehören Somnolenz (29,4 %) und Pyrexie (23,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Ganaxolon in klinischen Studien bei Patienten mit CDD berichteten Nebenwirkungen mit einer durchschnittlichen Expositionsdauer von 411,5 Tagen (N = 102) sind in der nachstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz und Sedierung

ZTALMY kann Somnolenz und Sedierung verursachen. In einer placebokontrollierten Studie zur Behandlung von CDD lag die Inzidenz von Somnolenz und Sedierung bei 31,4 % bzw. 3,9 % der mit ZTALMY behandelten Patienten im Vergleich zu 15,7 % bzw. 3,9 % der mit Placebo behandelten Patienten. Diese Nebenwirkungen treten zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung auf und sind dosisabhängig; die Symptome können bei fortgesetzter Behandlung abnehmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen aus klinischen Studien in Bezug auf Überdosierung vor. Es wurde berichtet, dass unerwünschte Ereignisse im zentralen Nervensystem (z. B. Somnolenz, Sedierung) dosisabhängig sind.
Im Falle einer Überdosierung ist der Patient zu beobachten und angemessen symptomatisch zu behandeln, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX27.

Wirkmechanismus

Ganaxolon ist ein Methylanalogon des endogenen Neurosteroids Allopregnanolon. Ganaxolon ist ein neuroaktives Steroid, das Gamma-Aminobuttersäure Typ A ($GABA_A$)-Rezeptoren im ZNS positiv und allosterisch moduliert, indem es mit einer Erkennungsstelle interagiert, die sich von anderen allosterischen $GABA_A$-Rezeptormodulatoren unterscheidet.

Der genaue Mechanismus, durch den Ganaxolon seine therapeutischen Wirkungen bei der Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit CDD ausübt, ist nicht bekannt; es wird jedoch davon ausgegangen, dass seine antikonvulsiven Wirkungen aus dieser Modulation der Funktion des $GABA_A$-Rezeptors resultieren, was eine konstante oder tonische Modulation der GABA-vermittelten hemmenden Neurotransmission bewirkt.

Tabelle 5

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sedierung Hypersomnie Lethargie Sabbern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Hypersalivation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit zur Behandlung von Anfällen im Zusammenhang mit CDD bei Patienten ab 2 Jahren wurde in einer einzigen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an Patienten im Alter von 2 bis 19 Jahren nachgewiesen (Studie 1042-CDD-3001).

Patienten, die in die Studie 1042-CDD-3001 aufgenommen wurden, hatten eine molekulare Bestätigung einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen CDKL5-Variante, ihre Anfälle waren durch mindestens zwei vorherige gleichzeitig eingenommene AED-Arzneimittel unzureichend kontrolliert und sie hatten in dem 2-Monatszeitraum vor dem Screening mindestens 16 Ereignisse von primären Anfällen pro 28 Tage innerhalb jedes 1-Monats-Zeitraum.

Insgesamt wurden 101 Patienten in die Studie aufgenommen (51 Placebo und 50 Studienarzneimittel). Die Patienten waren überwiegend weiblich (79,2 %; entspricht der Demografie der Patienten mit CDD) und zwischen 2 und 19 Jahre alt (Mittelwert [Standardabweichung (SD)]: 7,26 [4,55]), wobei die Mehrheit Kinder (im Alter von 2 bis 11 Jahren [82,2 %] und Jugendliche [16,8 %]) waren; 96 % der Patienten wurden gleichzeitig mit AED behandelt. Die mittlere (SD) Anzahl gleichzeitig angewendeter AED durch die Probanden betrug 2,2 (1,14) in der Placebo-Gruppe und 2,6 (1,40) in der Ganaxolon-Gruppe. Die häufigsten (≥ 10 Patienten) gleichzeitig angewendeten AED waren Valproat, Levetiracetam, Clobazam und Vigabatrin.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle innerhalb von 28-Tagen zum Ausgangswert während der 17-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase. Zu den schweren motorischen Anfällen gehören bilaterale tonische, bilaterale klonische, atonische, generalisierte tonisch-klonische und fokale bis bilaterale tonisch-klonische Anfälle. Bei Studienbeginn betrug die mittlere (SD) Anzahl schwerer motorischer Anfälle über 28 Tage 104,8 (173,53) bei Placebo und 117,2 (138,62) bei Ganaxolon.

Am Ende der 13-wöchigen Erhaltungsphase gab es bei mit Ganaxolon behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren prozentualen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert hinsichtlich der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6

Die kumulative Response-Kurve zeigt, dass Ganaxolon bei allen Ansprechraten eine stärkere Verringerung der Anfallshäufigkeit bewirkte als Placebo (siehe Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1

Im Rahmen der offenen Anschlussstudie gewonnene Daten

CDD-Patienten, die an der doppelblinden Phase von 1042-CDD-3001 teilnahmen, konnten die Studie fortsetzen und an einer offenen Verlängerungsphase teilnehmen. Das primäre Ziel der offenen Verlängerungsphase war die Langzeitsicherheit und die Verträglichkeit von Ganaxolon. Um in die offene Verlängerungsphase einzutreten, wurden die Patienten verblindet schrittweise auf eine maximale Tagesdosis von 63 mg/kg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 28 kg bzw. 1 800 mg/Tag bei Patienten mit einem Gewicht von mindestens 28 kg umgestellt. Es wurden Daten für 88 Patienten gemeldet, die an der offenen Verlängerungsphase teilnahmen und bis zu 4,25 Jahre lang Ganaxolon erhielten. Insgesamt 63,6 % der Patienten brachen die Studienteilnahme während der offenen Verlängerungsphase ab, wobei die wesentlichen Gründe Absetzen durch den Prüfungsteilnehmer/Eltern (17,0 %), mangelnde Wirksamkeit (18,2 %) und unerwünschte Ereignisse (11,4 %) waren.

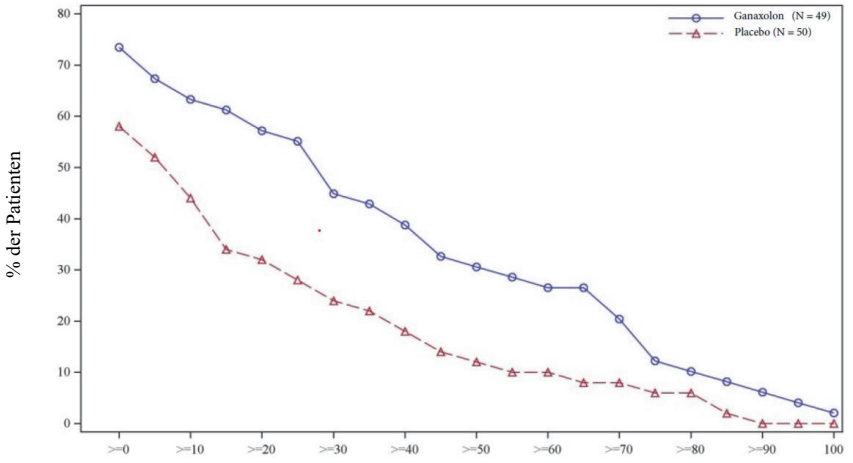
Tabelle 6 Studie 1042-CDD-3001 Änderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle pro 28 Tage in der 13-wöchigen Erhaltungsphase

	Placebo	Ganaxolon
28-Tage-Häufigkeit von Primäranfällen, N	51	49
Erhaltung über 13 Wochen, mittlere prozentuale Veränderung (95 %-KI)	–6,49 (–26,77, 38,46)	–29,39 (–65,78, 1,30)
Wilcoxon-Test p-Wert		0,0097
Ansprechrate, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Differenz (95 %-KI)		18,6 (2,0, 34,9)
p-Wert[a]		0,0283

KI = 95 % Konfidenzintervall.

[a] Das Ansprechen ist definiert als eine Verringerung der Häufigkeit von Anfällen über 28 Tage um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert. Der p-Wert basiert auf dem Exakten Test nach Fisher.

Abbildung 1 Studie 1042-CDD-3001 Kumulative Response-Kurven der Häufigkeit von primären Anfällen über 28 Tage – 13-wöchige Erhaltungsphase, *Intent-to-treat*-Population



Prozentuale Verringerung der Häufigkeit von primären Anfällen

Erwachsene

Die CDD-Population in Studie 1042-CDD-3001 bestand hauptsächlich aus pädiatrischen Patienten. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns 19 Jahre alt (eine Person wurde zu Placebo, eine zu Ganaxolon randomisiert). Sieben Patienten erreichten während der offenen Verlängerungsphase der Studie das Alter von 18 Jahren. Bei diesen Patienten (n = 9) betrug die mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit schwerer motorischer Anfälle von Studienbeginn bis zu ihren letzten 3 Monaten in der offenen Verlängerungsphase –32,1 % (Bereich –86,2 % bis 72,7 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ZTALMY eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei CDKL5-Mangelerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ganaxolon wird rasch resorbiert, mit einer Zeit bis zur maximalen beobachteten Plasmakonzentration (T_{max}) von 2,0 bis 3,0 Stunden im Steady-State (Css). Css wird innerhalb von 2 bis 3 Tagen erreicht. Ganaxolon unterliegt einem First-Pass-Metabolismus, die absolute Bioverfügbarkeit der Ganaxolon-Suspension beträgt etwa 13 %.

Pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren (mittleres Körpergewicht 14,8 kg), im Alter von 6 bis < 12 Jahren (mittleres Körpergewicht 22,6 kg) und im Alter von 12

bis < 18 Jahren (mittleres Körpergewicht 36,1 kg) hatten eine C_{max} von 247 ng/ml, 269 ng/ml bzw. 293 ng/ml und eine AUC_{0-24} von 3 903 ng*h/ml, 3 998 ng*h/ml bzw. 4 106 ng*h/ml, wenn eine Dosis von 21 mg/kg mit einer Höchstdosis von 600 mg dreimal täglich angewendet wurde. Die C_{max} und die AUC_{0-24} bei erwachsenen Patienten betrugen 292 ng/ml bzw. 4 100 ng*h/ml.

Die gleichzeitige Anwendung von Ganaxolon mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die C_{max} um das 2-Fache und die AUC um das 3-Fache im Vergleich zu den Nüchtern-Konzentrationen. Die Wirkung verschiedener Arten von Nahrung ist nicht bekannt.

Verteilung

Ganaxolon wird über den gesamten Körper extensiv verteilt, und sein Verteilungsvolumen beträgt etwa 580 l. Ganaxolon ist zu etwa 99 % an Serumprotein gebunden.

Biotransformation

Ganaxolon wird beim Menschen extensiv metabolisiert und es wurden über 50 Metaboliten der Phase 1 und der Phase 2 nachgewiesen. Das Ganaxolon-Metabolitenmuster im *Steady-State* charakterisiert und ist qualitativ ähnlich wie das Muster nach einer Einzeldosis, jedoch mit einem erhöhten Anteil an sulfatierten Metaboliten. Die sulfatierten Metaboliten haben eine lange Eliminationshalbwertszeit. Ganaxolon wird von CYP3A4 und CYP3A5; CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A3, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 und UGTB15 metabolisiert.

Elimination

Die Halbwertszeit ($t_{½}$) für Ganaxolon im Steady-State betrug 7,8 bis 10,1 Stunden. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg [^{14}C]-Ganaxolon bei gesunden männlichen Probanden wurden 55 % der gesamten Radioaktivität im Stuhl (2 % als unverändertes Ganaxolon) und 18 % der gesamten Radioaktivität im Urin wiedergefunden. Metaboliten von Ganaxolon können eine bis zu 230 Stunden längere $t_{½}$ als Ganaxolon haben.

Ganaxolon wird in die Muttermilch ausgeschieden, die Konzentrationen waren etwa 4 Mal höher als im Plasma (siehe Abschnitt 4.6).

Dosisproportionalität und Akkumulation

Die Pharmakokinetik von Ganaxolon ist im Allgemeinen zwischen 200 mg und 600 mg (oder dem pädiatrischen Äquivalent) linear. Bei dreimaliger täglicher Anwendung beträgt das C_{max}- und das AUC_{tau}-Akkumulationsverhältnis das 1,5-Fache bzw. das 1,7-Fache.

Spezielle Patientengruppen

Auswirkungen von Alter, Geschlecht und Rasse

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter, Geschlecht oder ethnischer Herkunft im Zusammenhang mit Ganaxolon. CL, V und die höchste resorbierte Dosis weisen alle einen allometrischen Zusammenhang zum Gewicht auf. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 28 kg wurden aufgrund der gewichtsbasierten Dosierung keine klinisch relevanten Wirkungen beobachtet. Populationspharmakokinetische Simulationen lassen darauf schließen, dass die Ganaxolon-Exposition bei Erwachsenen umgekehrt mit dem Körpergewicht korreliert. Die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt, da die Wirksamkeit und Sicherheit nur für pädiatrische CDD-Patienten mit niedrigem Körpergewicht nachgewiesen wurden.

Kinder und Jugendliche

Die beobachteten pharmakokinetischen Expositionen bei Patienten in Studie 1042-CDD-3001 waren über die Altersgruppen 2 bis 6 Jahre (mittleres Gewicht: 14,8 kg, n = 45), 6 bis 12 Jahre (mittleres Gewicht: 22,6 kg, n = 28) und 12 bis 18 Jahre (mittleres Gewicht: 36,1 kg, n = 16) sowie über 18 Jahre (mittleres Gewicht: 35,1 kg, n = 2) hinweg vergleichbar. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Kinder unter 2 Jahren vor.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ganaxolon war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht signifikant verändert. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 300 mg bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 30 ml/min) sank die AUC_{0-inf} von Ganaxolon um 8 % und die C_{max} um 11 % im Vergleich zu der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min nach Cockcroft-Gault). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Ganaxolon wurde nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg untersucht. Nach Anwendung bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Expositionen von Ganaxolon beobachtet. Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung zeigten im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion einen etwa 5,8-fachen Anstieg der AUC_{0-inf} (siehe Abschnitt 4.2).

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Beurteilung der Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien mit Ganaxolon zeigten, dass keine weiteren pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu erwarten sind. Ganaxolon ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4. *In vitro* hemmte Ganaxolon UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 nicht. Ganaxolon hemmt nicht BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP. Ganaxolon ist kein Substrat für BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 oder OATP1B3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die primären Wirkungen bei Tieren waren klinische Beobachtungen das Zentralnervensystem betreffend (z. B. Sedierung), die eine Dosisbegrenzung darstellten und auf eine übermäßige pharmakologische Wirkung zurückzuführen waren.

In der 12-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit Hunden wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Herzfrequenz bei ≥ 3 mg/kg/Tag (ähnlich den klinischen Expositionswerten) beobachtet, und bei höheren Dosen traten Ereignisse von Sinustachykardie auf. Es gab keine Veränderungen der QTc-Intervalle, Blutdruckparameter oder histopathologischen Korrelate.

Karzinogenität/Genotoxizität

An Ratten wurden keine Studien zur Karzinogenität mit Ganaxolon durchgeführt. Ganaxolon wird nicht als genotoxisch betrachtet.

Ganaxolon war in einer 6-monatigen Karzinogenitätsstudie an transgenen Mäusen bei einer Dosis von bis zu 1 000 mg/kg/Tag, der höchsten nichtklinischen Dosis, nicht tumorigen oder karzinogen. Die Plasmaexposition (AUC) von Ganaxolon bei hoher Dosierung war geringer als die AUC-Exposition bei erwachsenen Patienten mit der maximal empfohlenen Dosis für Menschen von 1 800 mg (~ 0,3-fache klinische AUC). Das karzinogene Potenzial von Ganaxolon bleibt aufgrund der geringen Exposition bei transgenen Mäusen unklar.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sind von begrenztem Wert, da die Expositionswerte weit unter den klinisch relevanten Werten lagen.

In der Studie zur Fertilität und frühen Embryoentwicklung an Ratten kam es zu Veränderungen des Östruszyklus.

In der kombinierten Studie zur embryonalen und fötalen Entwicklung und zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten war die Trächtigkeitsdauer leicht verlängert und es traten leichte Verzögerungen beim Wachstum der Nachkommen und damit verbundenen Entwicklungsmeilensteinen auf.

Studien an laktierenden Ratten legen nahe, dass Ganaxolon und seine Metaboliten in die Milch ausgeschieden werden, wobei die Konzentrationen in der Milch im Vergleich zum Plasma im Allgemeinen höher sind.

Es ist nicht bekannt, ob Ganaxolon die Plazenta passiert.

Toxizität bei Jungtieren

Die histologischen Veränderungen bei juvenilen Ratten waren auf der Grundlage der AUC-Exposition ähnlich wie bei erwachsenen Ratten. Bei erwachsenen Tieren trat Sedierung bei geringeren Expositionen als bei Jungtieren auf. Bei männlichen und weiblichen Jungtieren kam es zu einer verminderten Gewichtszunahme und einer verzögerten sexuellen Reifung ohne Auswirkungen auf den Östruszyklus, oder auf Fertilitäts- oder Reproduktionsparameter. Die Expositionswerte bei Jungtieren waren ähnlich oder niedriger als die klinischen Expositionswerte.

Die Anwendung von Ganaxolon führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Neurodegeneration in mehreren Hirnregionen, was mit den Befunden anderer GABA-Modulatoren übereinstimmt. In der 13-wöchigen Studie zu Jungtieren kam es zu keinen funktionellen, verhaltensneurologischen Folgen dieser Wirkung. Die Expositionswerte bei Jungtieren waren ähnlich oder niedriger als die klinischen Expositionswerte.

Missbrauch

Ganaxolon weist Gemeinsamkeiten mit Benzodiazepinen in Bezug auf die interne/subjektive Selbstwahrnehmung (Interozeption) auf und unterstützte dosisabhängig die Selbstverabreichung in einem Belohnungsmodell bei Nagetieren, was darauf hinweist, dass Ganaxolon verstärkende Eigenschaften hat, die mit Benzodiazepinen vergleichbar sind.

Abhängigkeit

Tierexperimentelle Studien lassen darauf schließen, dass ein plötzliches Absetzen von Ganaxolon zu Entzugserscheinungen führen kann.

Studien zu Metaboliten

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten kann eine potenzielle hormonelle Wirkung des Metaboliten M2 bei klinischen Expositionen nicht ausgeschlossen werden. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von M2 über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten wurden bei männlichen Ratten bei einer Exposition, die in etwa der klinischen Exposition entspricht (0,6- bis 2,4-fach), Veränderungen der Prostata (verringertes Gewicht, Verkleinerung, verminderte Sekretion und Atrophie) und/oder der Bläschendrüsen (Verkleinerung, verminderte Sekretion und Atrophie) beobachtet. Die klinische Relevanz ist nach wie vor nicht bekannt.

In einer 9-wöchigen Studie an juvenilen Ratten mit oral verabreichtem M2 wurden bei weiblichen Tieren Anzeichen einer vorzeitigen Pubertät, unerwünschte Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane, darunter eine Verringerung des Korpus luteum und Follikelzysten in den Ovarien, sowie Störungen des Brunstzyklus beobachtet. Bei männlichen Tieren wurden Veränderungen der Bläschendrüsen (d. h. verringertes Gewicht, kleines Erscheinungsbild, Atrophie), eine verzögerte sexuelle Reifung und ein geringeres durchschnittliches Gewicht der Nebenhoden und der Prostata bei Werten unterhalb oder um die klinischen Expositionswerte (0,3- bis 2-fache klinische AUC) beobachtet. Das Risiko dieser Nebenwirkungen für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose (E 464)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216)
Citronensäure (E 330)
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)
Kirsch-Aroma, künstlich (enthält Propylenglycol [E 1520] und Benzylalkohol [E 1519])
Sucralose (E 955)
Simeticon-Emulsion 30 % (Simeticon, Polysorbat 65, Methylcellulose, Macrogolstearat, Glycerolmonostearat, Xanthangummi, Benzoesäure [E 210], Sorbinsäure (Ph. Eur.) und gereinigtes Wasser)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 30 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP), ausgekleidet mit einer Induktionsfolie, in einem Umkarton verpackt zusammen mit kalibrierten wiederverwendbaren Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (HDPE-Kolben und Polypropylen-Spritzenkörper) und (einem) Flaschenadapter(n) (Polyethylen niedriger Dichte).

Packungsgrößen:
- eine 110-ml-Flasche mit zwei 3-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, zwei 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und einem Flaschenadapter oder
- fünf 110-ml-Flaschen mit fünf 12-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen und fünf Flaschenadaptern.

Jede 12-ml-Applikationsspritze hat eine Einteilung in 0,25-ml-Schritten und jede 3-ml-Spritze eine Einteilung in 0,1-ml-Schritten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial (einschließlich gebrauchter/nicht gebrauchter Flaschenadapter und wiederverwendbarer Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen) ist gemäß den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immedica Pharma AB
113 63 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juli 2023.

10. STAND DER INFORMATION

11/06/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt