

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ZTALMY® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ZTALMY.

ZTALMY® (ganaxolona) suspensión oral, CV
Aprobación inicial en EE. UU.: 2022

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Dosificación y administración (2.3) 6/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

ZTALMY es un modulador positivo del receptor del ácido gamma-aminobutírico esteroideo (GABA) A neuroactivo, indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el trastorno de deficiencia de la cinasa tipo 5 dependiente de ciclina (CDKL5) (CDD) en pacientes de 2 años de edad o más. (1)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Administre ZTALMY por vía oral tres veces al día con alimentos. (2.1)
- Ajuste la dosis de ZTALMY gradualmente de acuerdo con los cronogramas recomendados. Consulte la información de prescripción completa. (2.1)
- Dosis para pacientes que pesan 28 kg o menos (2.1):
 - la dosis inicial es de 6 mg/kg tres veces al día (18 mg/kg/día)
 - la dosis máxima es de 21 mg/kg tres veces al día (63 mg/kg/día).
- Dosis para pacientes que pesan más de 28 kg (2.1):
 - la dosis inicial es de 150 mg tres veces al día (450 mg por día)
 - la dosis máxima es de 600 mg tres veces al día (1800 mg por día)
- Pacientes con deficiencia hepática grave: consulte la información de prescripción completa para ver la dosificación recomendada. (2.3)

----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----

Suspensión oral: 50 mg/ml (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Somnolencia y sedación: Controlar la somnolencia y la sedación y recomendar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido experiencia suficiente con ZTALMY. El uso concomitante con otros depresores del SNC o alcohol podría potenciar los efectos adversos. (5.1)
- Ideación y comportamiento suicida: Monitorear a los pacientes para detectar comportamientos y pensamientos suicidas. (5.2)
- Retiro de fármacos antiepilépticos: ZTALMY debe retirarse gradualmente para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico. (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de al menos el 5 % para ZTALMY y al menos el doble del porcentaje con placebo) son somnolencia, piroxia, hipersecreción salival y alergia estacional. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Marinus Pharmaceuticals, Inc. al 844-627-4687 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Los inductores del citocromo P450 disminuirán la exposición a la ganaxolona. Se recomienda evitar el uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4; si es inevitable, considere un aumento de la dosis de ZTALMY, pero no exceda la dosis máxima recomendada. (7.1)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Embarazo: Según datos de estudios en animales, puede causar daño fetal. (8.1)

Consulte la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento en la sección 17.

Revisado: 4/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información de dosificación
- 2.2 Instrucciones de administración
- 2.3 Dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave
- 2.4 Discontinuación de ZTALMY

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Somnolencia y sedación
- 5.2 Ideación y comportamiento suicida
- 5.3 Retiro de fármacos antiepilépticos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de inductores potentes o moderados del citocromo P450 en la ZTALMY
- 7.2 Uso concomitante de ZTALMY con depresores del SNC y alcohol

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran aquí.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ZTALMY está indicado para el tratamiento de convulsiones asociadas con el trastorno por deficiencia de quinasa tipo 5 dependiente de ciclina (CDKL5) (CDD) en pacientes de 2 años de edad o más.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación

ZTALMY se administra por vía oral tres veces al día y debe tomarse con alimentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

El cronograma de ajuste de dosis recomendado y la dosis de mantenimiento se basan en el peso corporal de los pacientes que pesan 28 kg o menos. Las recomendaciones de dosificación para pacientes que pesan 28 kg o menos se incluyen en la Tabla 1, y las recomendaciones de dosificación para pacientes que pesan más de 28 kg se incluyen en la Tabla 2. La dosis debe aumentarse en función de la tolerabilidad con una frecuencia no mayor que cada 7 días. Los incrementos de ajuste de dosis no deben exceder los que se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Tabla 1 Cronograma de ajuste de dosis de ZTALMY recomendado para pacientes que pesan 28 kg o menos

Dosificación	Dosis diaria total	Días
6 mg/kg tres veces al día	18 mg/kg/día	1 a 7
11 mg/kg tres veces al día	33 mg/kg/día	8 a 14
16 mg/kg tres veces al día	48 mg/kg/día	15 a 21
21 mg/kg tres veces al día	63 mg/kg/día	22 a en curso

Tabla 2 Cronograma de ajuste de dosis de ZTALMY recomendado para pacientes que pesan más de 28 kg

Dosificación	ml por dosis	Dosificación diaria total	Días
150 mg tres veces al día	3	450 mg	1 a 7
300 mg tres veces al día	6	900 mg	8 a 14
450 mg tres veces al día	9	1350 mg	15 a 21
600 mg tres veces al día	12	1800 mg	22 a en curso

2.2 Instrucciones de administración

Consulte las Instrucciones de uso para obtener instrucciones completas sobre cómo preparar y administrar correctamente ZTALMY.

Agite bien el frasco durante al menos 1 minuto y luego espere 1 minuto antes de medir y administrar cada dosis.

Mida y administre la dosis recetada con las jeringas para uso oral proporcionadas por su farmacéutico. Una cucharadita o cucharada en el hogar no es un dispositivo de medición adecuado y no debe utilizarse.

ZTALMY debe administrarse con alimentos [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

Deseche cualquier suspensión oral de ZTALMY sin usar después de 30 días de abrir el frasco por primera vez [*consulte Presentación/Almacenamiento y manipulación (16.2)*].

2.3 Dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave

ZTALMY se administra por vía oral tres veces al día y debe tomarse con alimentos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

El cronograma de ajuste de dosis recomendado y la dosis de mantenimiento se basan en el peso corporal de los pacientes que pesan 28 kg o menos. Las recomendaciones de dosificación para pacientes con deficiencia hepática grave y que pesan 28 kg o menos se incluyen en la Tabla 3, y las recomendaciones de dosificación para pacientes con deficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) que pesan más de 28 kg se incluyen en la Tabla 4. La dosis debe aumentarse en función de la tolerabilidad con una frecuencia no mayor que cada 7 días. Los incrementos de ajuste de dosis no deben exceder los que se muestran en la Tabla 3 y la Tabla 4.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh).

Tabla 3 Cronograma de ajuste de dosis de ZTALMY recomendado para pacientes con deficiencia hepática grave que pesan 28 kg o menos

Dosificación	Dosis diaria total	Días
2 mg/kg tres veces al día	6 mg/kg/día	1 a 7
3.66 mg/kg tres veces al día	11 mg/kg/día	8 a 14
5.33 mg/kg tres veces al día	16 mg/kg/día	15 a 21
7 mg/kg tres veces al día	21 mg/kg/día	22 a en curso

Tabla 4 Cronograma de ajuste de dosis de ZTALMY recomendado para pacientes con deficiencia hepática grave que pesan más de 28 kg

Dosificación	ml por dosis	Dosificación diaria total	Días
50 mg tres veces al día	1	150 mg	1 a 7
100 mg tres veces al día	2	300 mg	8 a 14
150 mg tres veces al día	3	450 mg	15 a 21
200 mg tres veces al día	4	600 mg	22 a en curso

2.4 Discontinuación de ZTALMY

Disminuir la dosis de ZTALMY gradualmente al discontinuar el tratamiento. Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, se debe evitar la discontinuación abrupta, cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Suspensión oral: 50 mg/ml de ganaxolona. Cada frasco contiene 110 ml de suspensión con sabor a cereza blanca a blanquecina.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Somnolencia y sedación

ZTALMY puede causar somnolencia y sedación. En el Estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*], la incidencia de somnolencia y sedación fue del 44 % en pacientes tratados con ZTALMY, en comparación con el 24 % en pacientes que recibieron placebo. La somnolencia y la sedación aparecieron temprano durante el

tratamiento y, en general, estuvieron relacionadas con la dosis [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos opioides, antidepresivos y alcohol, podrían potenciar la somnolencia y la sedación en pacientes que reciben ZTALMY [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Los médicos que recetan deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación, y recomendarles que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido experiencia suficiente con ZTALMY para determinar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar maquinaria.

5.2 Ideación y comportamiento suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido ZTALMY, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 FAE diferentes, que no incluyeron ZTALMY, mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble del riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC del 95 %: 1.2, 2.7) de pensamientos o comportamientos suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideación o comportamiento suicida entre 27,863 pacientes tratados con FAE fue del 0.43 %, en comparación con el 0.24 % entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamientos o comportamientos suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo 4 suicidios en pacientes tratados con el fármaco en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado bajo como para permitir conclusiones sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAE se observó apenas 1 semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con los FAE y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas después de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas fue generalmente constante entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con los FAE de diversos mecanismos de acción y en diversas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (de 5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 5 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 5 Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes que recibieron placebo con eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes que recibieron el fármaco con eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes que recibieron el fármaco/incidencia en pacientes que recibieron placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes que recibieron fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otra	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con afecciones psiquiátricas u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar ZTALMY o cualquier otro FAE debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAE se asocian por sí mismas a morbilidad y mortalidad, y a un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si surgieran pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente dado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

5.3 Retiro de fármacos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los FAE, ZTALMY debe interrumpirse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico [consulte *Dosificación y administración* (2.4)]. Si es necesario el retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar la discontinuación rápida.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Somnolencia y sedación [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Ideación y comportamiento suicida [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Retiro de fármacos antiepilépticos [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con convulsiones asociadas con CDD, 102 pacientes fueron tratados con ZTALMY, incluidos 83 pacientes tratados durante más de 6 meses y 50 pacientes tratados durante más de 1 año.

En el estudio 1, 50 pacientes recibieron ZTALMY [consulte *Estudios clínicos* (14)]. La duración del

tratamiento en este ensayo fue de hasta 17 semanas. Aproximadamente el 78 % de estos pacientes eran mujeres, el 92 % eran de raza blanca y la edad media era de 6.8 años (rango de 2 a 19 años). Todos los pacientes que recibieron ZTALMY, excepto 1, estaban tomando otros FAE. Las reacciones adversas en estos pacientes se presentan a continuación.

Las reacciones adversas más frecuentes (una incidencia de al menos el 5 % y al menos el doble de la tasa del placebo) fueron somnolencia, pirexia, hipersecreción salival y alergia estacional (Tabla 6).

Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con ZTALMY fueron somnolencia y convulsiones (1 paciente) y convulsiones (1 paciente).

En el 22 % de los pacientes tratados con ZTALMY, la administración de la dosis se interrumpió o redujo debido a cualquier reacción adversa, en comparación con 16 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción o reducción de la dosis en los pacientes tratados con ZTALMY fueron somnolencia (10 %) y sedación (2 %).

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas que se produjeron en pacientes tratados con ZTALMY con convulsiones asociadas con CDD a una tasa de al menos el 3 % y a una tasa mayor que en pacientes tratados con placebo durante la fase a doble ciego.

Tabla 6 Reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con ZTALMY con convulsiones asociadas con CDD a una tasa de al menos el 3 % y mayor que con placebo (Estudio 1)

Reacciones adversas	ZTALMY (N=50) %	Placebo (N=51) %
Somnolencia*	38	20
Pirexia	18	8
Infección de las vías respiratorias superiores	10	6
Sedación	6	4
Hipersecreción salival	6	2
Alergia estacional	6	0
Bronquitis	4	0
Influenza	4	2
Alteración de la marcha	4	2
Congestión nasal	4	2

* La somnolencia incluye los términos letargo e hipersomnia.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de inductores potentes o moderados del citocromo P450 en ZTALMY

La administración concomitante de ZTALMY con inductores del CYP450, como inductores potentes o moderados del CYP3A4, disminuirá la exposición a la ganaxolona, lo que puede reducir la eficacia de ZTALMY [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

Se recomienda evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados de CYP3A4 con ZTALMY. Cuando no se pueda evitar el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la CYP3A4, se debe considerar un aumento de la dosis de ZTALMY; sin embargo, no se debe superar la dosis diaria máxima de ZTALMY [consulte *Dosificación y administración* (2.1)].

En pacientes que reciben una dosis estable de ZTALMY y que inician o aumentan las dosis de fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona), es posible que deba aumentarse la dosis de ZTALMY; sin embargo, no exceda la dosis diaria máxima de ZTALMY [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

7.2 Uso concomitante de ZTALMY con depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de ZTALMY con depresores del SNC, incluido el alcohol, puede aumentar el riesgo de somnolencia y sedación [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a fármacos antiepilépticos (FAE), como ZTALMY, durante el embarazo. Recomendar que las mujeres que toman ZTALMY durante el embarazo se inscriban en el Registro de embarazos con fármacos antiepilépticos de Norteamérica (North American Antiepileptic Drug, NAAED) mediante el número gratuito 1-888-233-2334 o el sitio web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de ZTALMY en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el fármaco de resultados adversos en el desarrollo. En estudios en animales, se observaron efectos adversos en el desarrollo en ratones (malformaciones fetales) y ratas (deterioro neuroconductual y del crecimiento) después de la exposición durante la organogénesis (ratones) o durante la gestación y la lactancia (ratas) con exposiciones maternas inferiores a las observadas en seres humanos adultos con la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD) de 1800 mg. Además, se observó muerte neuronal en ratas expuestas a ganaxolona durante un período de desarrollo cerebral que comienza durante el tercer trimestre de gestación en seres humanos y continúa durante los primeros años después del nacimiento.

En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Se desconocen los riesgos de base de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario en ratones, la administración oral de ganaxolona (0, 50, 175 o 300 mg/kg/día) durante todo el período de organogénesis produjo un aumento de las incidencias de malformaciones fetales (externas o viscerales) en todas las dosis en ausencia de toxicidad materna. Las exposiciones al fármaco (área bajo la curva [AUC]) en plasma maternas, con la dosis de efecto bajo (50 mg/kg/día) para la toxicidad del desarrollo embrionario en ratones fueron aproximadamente 10 veces más bajas que en seres humanos con la MRHD.

En un estudio combinado de desarrollo embrionario y desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró ganaxolona (0, 10, 20 o 40 mg/kg/día) por vía oral a hembras durante toda la gestación y la lactancia. No hubo efectos en el crecimiento embrionario, la supervivencia o la morfología; sin embargo, se observaron efectos adversos en el crecimiento de las crías (retraso en el desarrollo de reflejos, disminución del aumento de peso corporal) durante el período posnatal (antes y después del destete) con la dosis alta, y se observó deterioro neuroconductual (disminución de la actividad locomotora) en las crías con las dos dosis más altas. La dosis sin efecto (10 mg/kg/día) para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas se asoció con

exposiciones maternas al fármaco menores que las de los seres humanos con la MRHD.

La administración oral de ganaxolona (0, 20, 45 o 90 mg/kg/día) a ratas en el día posnatal (DPN) 7 provocó neurodegeneración apoptótica generalizada en el cerebro (corteza, tálamo e hipocampo) en todas las dosis; no se identificó una dosis sin efecto. El desarrollo cerebral en el DPN 7 en ratas corresponde al que comienza en seres humanos durante el tercer trimestre de gestación y continúa durante los primeros meses a años después del nacimiento [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

La ganaxolona se excreta en la leche materna. Después de una dosis oral única de ganaxolona (300 mg), las exposiciones a la ganaxolona ($AUC_{[0-24\text{ h}]}$) en la leche materna fueron aproximadamente 4 veces más altas que las del plasma materno, lo que da lugar a una dosis diaria estimada en el bebé de menos del 1 % de la dosis materna (*consulte Datos*). Se desconocen los efectos de la ganaxolona en la producción de leche y en el lactante.

Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ZTALMY, y cualquier posible efecto adverso en el lactante provocado por ZTALMY o por la afección materna subyacente.

Datos

Se realizó un estudio en 5 mujeres adultas sanas en período de lactancia tratadas con una dosis oral de 300 mg de ganaxolona. Las exposiciones a la ganaxolona en la leche materna fueron aproximadamente 4 veces las del plasma materno. La dosis relativa máxima calculada del lactante para la ganaxolona es de aproximadamente 0.157 mg/kg/día en función de una ingesta promedio de leche de 150 ml/kg/día, que es menos del 1 % de la dosis materna, y aproximadamente 0.24 % de la dosis pediátrica indicada en la etiqueta de 63 mg/kg/día.

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y efectividad de ZTALMY para el tratamiento de las convulsiones asociadas con la CDD en pacientes pediátricos de 2 años de edad o más.

El uso de ZTALMY para el tratamiento de las convulsiones asociadas con la CDD en pacientes de 2 años de edad o más está respaldado por un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 99 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14)*].

No se ha establecido la seguridad y efectividad de ZTALMY en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Datos de animales jóvenes

La administración oral de ganaxolona (0, 20, 45, 90/150/250/500 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día posnatal (DPN) 7 hasta el DPN 91 provocó muertes asociadas con sedación y disminución del peso de los órganos reproductores masculinos con las dosis media y alta, y retraso en la maduración sexual femenina y disminución del peso cerebral con todas las dosis. No hubo efectos adversos en la función neuroconductual (actividad locomotora, respuesta de sobresalto auditivo, aprendizaje y memoria) o la función reproductiva. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que produjo toxicidad en el desarrollo en ratas jóvenes (20 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas al fármaco (AUC) menores que en pacientes pediátricos con la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 1800 mg.

La administración oral de ganaxolona (0, 10, 45 o 90 mg/kg/día) a ratas en el día posnatal (DPN) 7 provocó

muerte neuronal generalizada en múltiples regiones cerebrales, incluida la corteza, el tálamo y el hipocampo, en todas las dosis. El patrón y el alcance de la muerte neuronal fue similar al producido por la inyección intraperitoneal del control positivo, el antagonista del receptor NMDA MK-801 (1 mg/kg). Se reconoce que el hipocampo, en particular, desempeña una función importante en el aprendizaje y la memoria. Los efectos de la ganaxolona y MK-801 en la función neuroconductual no se evaluaron en este estudio. El desarrollo cerebral en el DPN 7 en ratas corresponde al que comienza en seres humanos durante el tercer trimestre de gestación y continúa durante los primeros meses a años después del nacimiento. Con la dosis con el efecto más bajo para muerte neuronal, la exposición plasmática al fármaco en ratas recién nacidas fue menor que la de los pacientes pediátricos con la MRHD.

8.5 Uso geriátrico

La CDD es en gran parte una enfermedad de pacientes pediátricos y adultos jóvenes. Los estudios clínicos de ZTALMY no incluyeron pacientes de 65 años de edad o más.

8.6 Insuficiencia hepática

La administración de ZTALMY en pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh) produce concentraciones plasmáticas elevadas de ganaxolona [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Por lo tanto, es necesario regular la dosificación en estos pacientes durante el ajuste de dosis y el mantenimiento [*consulte Dosificación y administración (2.3)*].

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh).

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

9.1 Sustancia controlada

ZTALMY contiene ganaxolona, una sustancia controlada de clasificación V (CV).

9.2 Abuso

La ganaxolona tiene potencial de abuso. El abuso es el uso no terapéutico intencional de un fármaco, aunque sea una vez, para lograr un efecto psicológico o fisiológico deseado. En un estudio sobre el potencial de abuso humano, se compararon dosis orales de 400, 800 y 2000 mg de ZTALMY con una dosis oral de 6 mg de lorazepam y placebo. En medidas subjetivas positivas de “agrado al fármaco”, “agrado general del fármaco”, “alto”, “buenos efectos del fármaco” y “repetir el fármaco”, las dosis de 400 mg y 800 mg de ZTALMY produjeron puntajes medios que estuvieron dentro o apenas fuera del rango aceptable del placebo y no fueron diferentes de manera estadísticamente significativa del placebo. La dosis de 2000 mg de ZTALMY produjo respuestas en estas medidas subjetivas positivas que fueron ligeramente mayores que el rango aceptable del placebo y fueron mayores de manera estadísticamente significativa que el placebo. Los puntajes de estas medidas subjetivas positivas para las tres dosis de ZTALMY fueron menores de manera estadísticamente significativa que los producidos por el lorazepam.

9.3 Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido del fármaco, manifestada por signos y síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. Durante los estudios clínicos con ZTALMY, no fue posible evaluar la dependencia física debido a que la discontinuación abrupta de un medicamento antiepiléptico en pacientes con epilepsia presenta una inquietud de seguridad grave. Se recomienda disminuir gradualmente la dosis de ZTALMY de acuerdo con las recomendaciones de dosificación, a menos que los síntomas justifiquen la discontinuación inmediata [*consulte Dosificación y administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*].

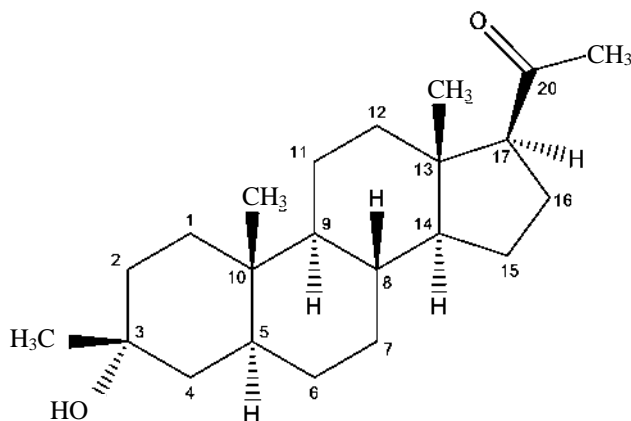
10 SOBREDOSIS

La experiencia en ensayos clínicos con respecto a la sobredosis de ZTALMY es limitada. Se ha informado sobredosis no intencional en 1 paciente pediátrico. Este paciente recibió diez veces la dosis recetada. El paciente fue hospitalizado para evaluación, incluido un electrocardiograma (ECG) y análisis de sangre, y se recuperó.

Los pacientes con sobredosis deben ser controlados de cerca y recibir tratamiento de apoyo estándar. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe contactar a un centro de toxicología certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con ZTALMY.

11 DESCRIPCIÓN

La suspensión oral de ZTALMY (ganaxolona) contiene ganaxolona, un modulador positivo del receptor del ácido gamma-aminobutírico esteroideo (GABA_A) neuroactivo. Ganaxolona (1-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-hidroxi-3, 10, 13-trimetil-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona) es un análogo de la sustitución por metilo (en la posición 3β) del neuroesteroide endógeno alopregnanolona, un derivado de la progesterona. Su fórmula empírica es C₂₂H₃₆O₂ y el peso molecular es 332.53 g/mol. La estructura química es:



La ganaxolona es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino que solo existe en una forma cristalina y tiene baja solubilidad acuosa.

ZTALMY es una suspensión oral de ganaxolona. Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de ganaxolona. Los ingredientes inactivos incluyen sabor a cereza artificial, ácido cítrico, hipromelosa, metilparabeno, alcohol polivinílico, propilparabeno, agua purificada, emulsión de simeticona, benzoato de sodio, citrato de sodio, lauril sulfato de sodio y sucralosa.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual la ganaxolona ejerce sus efectos terapéuticos en el tratamiento de las convulsiones asociadas con la CDD, pero se cree que sus efectos anticonvulsivos son el resultado de la modulación alostérica positiva del receptor del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA_A) en el SNC.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

En exposiciones terapéuticas, ZTALMY no prolonga el intervalo QTc. No se han evaluado los efectos de

ZTALMY en el intervalo QT en situaciones de exposición clínica alta.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de ZTALMY, la ganaxolona se absorbe con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) de 2 a 3 horas.

Efecto de los alimentos

Cuando se administró ZTALMY con una comida rica en grasas, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron 3 y 2 veces, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. Se administró ZTALMY con alimentos en el estudio de eficacia clínica, Estudio 1 [*consulte Dosificación y administración (2.1)*]. Se desconoce la eficacia de ZTALMY cuando se administra en ayunas.

Distribución

La ganaxolona está unida a proteínas en suero en aproximadamente el 99 %.

Eliminación

La semivida terminal de la ganaxolona es de 34 horas.

Metabolismo

La ganaxolona es metabolizada por CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C19 y CYP2D6.

Excreción

Después de una dosis oral única de 300 mg de [^{14}C]-ganaxolona a sujetos sanos de sexo masculino, el 55 % de la radiactividad total se recuperó en las heces (2 % como ganaxolona sin cambios) y el 18 % de la dosis de radiactividad total se recuperó en la orina (no detectada como ganaxolona sin cambios).

Poblaciones específicas

No se espera que la edad, el sexo y la raza tengan un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la ganaxolona, después de dar cuenta del peso corporal.

Pacientes pediátricos

Después de explicar el peso corporal, las exposiciones farmacocinéticas observadas en pacientes en el Estudio 1 [*consulte Estudios clínicos (14)*] fueron comparables entre los grupos etarios de 2 a menos de 6 años de edad (n=45), de 6 a menos de 12 años de edad (n=28) y de 12 a menos de 18 años de edad (n=16).

Pacientes con insuficiencia renal

Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de ZTALMY en sujetos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de entre 15 y 30 ml/min según se estima con la fórmula de Cockcroft-Gault), el AUC_{0-Inf} de la ganaxolona disminuyó un 8 % y la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó un 11 % en comparación con la de los sujetos con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 90 ml/min según se estima con la fórmula de Cockcroft-Gault). No se espera que los cambios en las exposiciones a la ganaxolona cuando se administran a pacientes con deterioro de la función renal (depuración de creatinina < 90 ml/min) sean clínicamente significativos.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se estudió la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la ganaxolona después de una dosis oral única de ZTALMY 300 mg. En sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$ aumentaron en 38 % y 8 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{\acute{u}lt}$

aumentaron en 45 % y 50 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{últ} aumentaron en un 148 % y 269 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal [*consulte Dosificación y administración (2.3) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Estudios de interacción farmacológica

Estudios in vitro

Enzimas

La ganaxolona no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 en concentraciones clínicamente relevantes. La ganaxolona no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4/5 en concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores

La ganaxolona no inhibe BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 ni BSEP en concentraciones clínicamente relevantes. La ganaxolona no es un sustrato de BCRP, P-gp, OCT1, OCT2, OATP1B1 ni OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Estudios in vivo

Inductores de CYP3A4

La administración concomitante de ZTALMY con rifampina, un inductor potente de CYP2C19 y CYP3A4, y un inductor moderado de CYP2B6, disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la ganaxolona en un 57 % y 68 %, respectivamente, en sujetos sanos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*]. No se realizaron estudios dedicados a la interacción farmacológica con inductores moderados o débiles de CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4

La administración concomitante de ZTALMY con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, aumentó el AUC de la ganaxolona en un 17 % en sujetos sanos (la $C_{m\acute{a}x}$ no se modificó). No se espera que los cambios en las exposiciones a la ganaxolona cuando se coadministran con inhibidores potentes, moderados o débiles de CYP3A4 sean clínicamente significativos.

Sustratos de CYP3A4

La coadministración de ganaxolona en equilibrio estacionario (400 mg dos veces al día; 0.44 veces la dosis máxima recomendada) con midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, no produjo cambios clínicamente relevantes en las exposiciones del sustrato en sujetos sanos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ganaxolona.

Mutagénesis

La ganaxolona fue negativa para genotoxicidad en ensayos in vitro (linfoma de ratón y Ames) e in vivo (micronúcleos de médula ósea de rata). El principal metabolito humano circulante, oxi-dehidro- ganaxolona, fue negativo para mutagenicidad en el ensayo de Ames in vitro, pero positivo para clastogenicidad en una prueba de aberración cromosómica en mamíferos in vitro en linfocitos de sangre periférica humana.

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de ganaxolona (0, 10, 20 o 40 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y que continuó en hembras durante la primera etapa de gestación produjo alteraciones en el ciclo estral con la dosis alta. No hubo efectos en la espermatogénesis, el rendimiento reproductivo y la fertilidad, ni en el desarrollo embrionario temprano. La dosis más alta evaluada (40 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) menores que las de los seres humanos adultos con la dosis máxima recomendada en seres humanos de 1800 mg.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de ZTALMY para el tratamiento de las convulsiones asociadas con la CDD en pacientes de 2 años de edad o más se estableció en un estudio único, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes de 2 a 19 años de edad (Estudio 1, NCT03572933).

Los pacientes inscritos en el estudio 1 (N=50 para ZTALMY; N=51 para placebo) tuvieron confirmación molecular de una mutación patogénica o probablemente patogénica en el gen CDKL5, convulsiones controladas inadecuadamente con al menos 2 regímenes de tratamiento previos y un mínimo de 16 convulsiones motoras importantes (es decir, tónicas bilaterales, tónico-clónicas generalizadas, clónicas bilaterales, atónicas, tónico-clónicas focales a bilaterales) por 28 meses durante un período retrospectivo de 2 meses antes de la selección.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ZTALMY o placebo. Después de un período de ajuste de dosis de 21 días, los pacientes del grupo de ZTALMY que pesaban 28 kg o menos recibieron una dosis de mantenimiento de 21 mg/kg tres veces al día (con una dosis diaria máxima de 1800 mg), mientras que los pacientes del grupo de placebo que pesaban más de 28 kg recibieron una dosis de mantenimiento de 600 mg tres veces al día [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

El 96 % de los pacientes estaban tomando entre 1 y 4 FAE concomitantes. Los FAE concomitantes utilizados con más frecuencia (en al menos el 20 % de los pacientes) fueron valproato (34 %), levetiracetam (26 %), clobazam (25 %) y vigabatrina (22 %).

El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio porcentual en la frecuencia de 28 días de las convulsiones motoras mayores (definidas de manera similar a lo que ocurrió en el período de 2 meses previo a la selección) de una fase inicial prospectiva de 6 semanas durante la fase a doble ciego de 17 semanas. Los pacientes tratados con ZTALMY tuvieron una reducción significativamente mayor en la frecuencia de 28 días de convulsiones motoras mayores en comparación con los pacientes que recibieron placebo (consulte la Tabla 7).

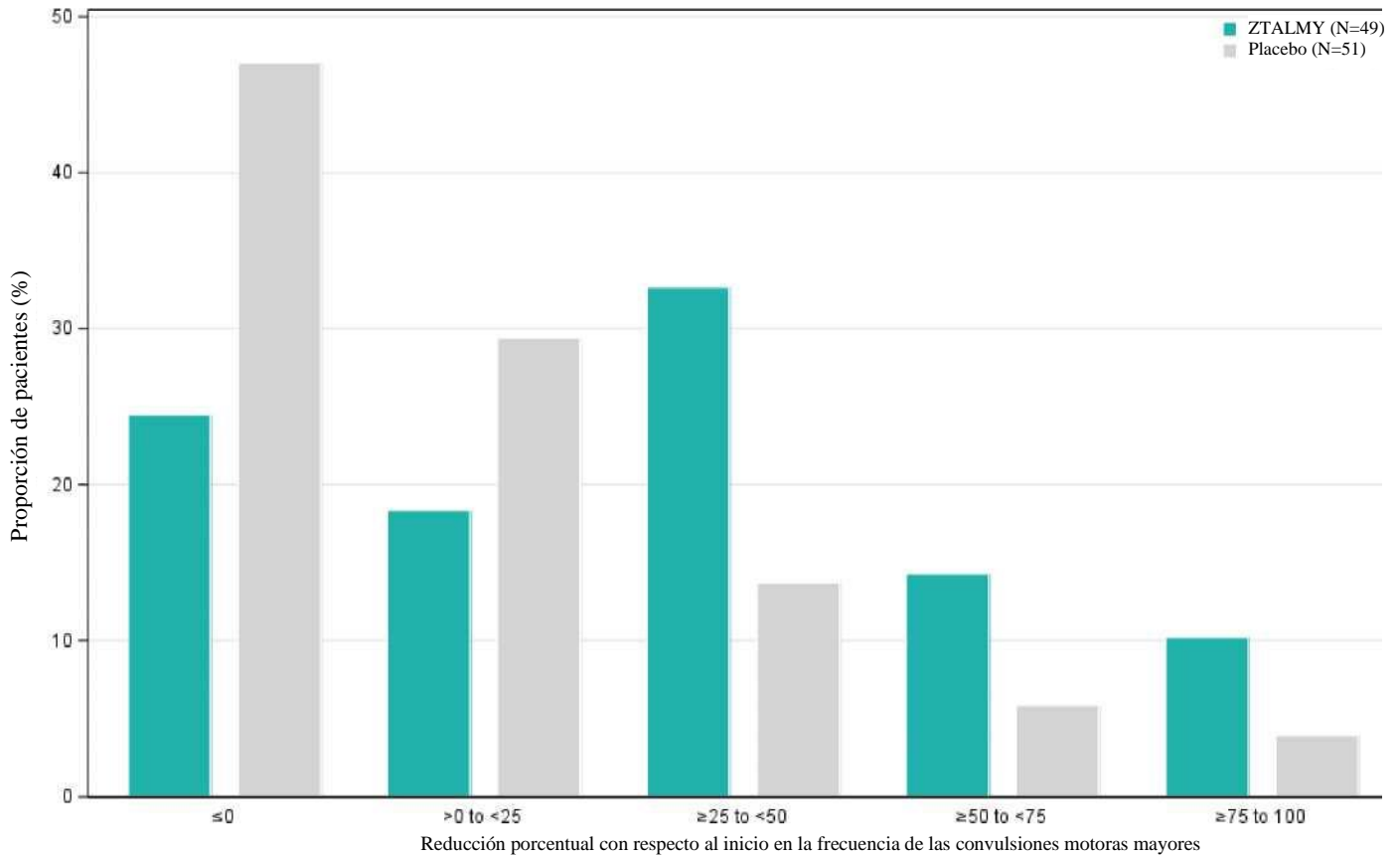
Tabla 7 Cambio en la frecuencia de las convulsiones motoras mayores por 28 días en pacientes con CDD (Estudio 1)

Frecuencia de convulsiones motoras mayores (por 28 días)	Placebo (N=51)	ZTALMY (N=49)
Mediana de la frecuencia de las convulsiones en la fase inicial prospectiva	49	54
Mediana del cambio porcentual desde el inicio durante el tratamiento	-7	-31
Valor de p en comparación con el placebo ^a		0.0036

^a Obtenido de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon

La Figura 1 muestra el porcentaje de pacientes por categoría de reducción desde el inicio en la frecuencia de 28 días de convulsiones motoras mayores durante la fase a doble ciego de 17 semanas.

Figura 1 Proporción de pacientes por categoría de respuesta de convulsiones para ZTALMY y placebo en pacientes con CDD (Estudio 1)



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La suspensión oral ZTALMY (ganaxolona) (50 mg/ml) es una suspensión blanca a blanquecina con sabor a cereza suministrada en un frasco redondo natural de polietileno de alta densidad (HDPE) de 4 onzas líquidas (135 ml) con una tapa de propileno a prueba de niños que contiene 110 ml de suspensión oral ZTALMY.

ZTALMY viene envasado en una caja con 1 frasco (NDC 81583-100-01).

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar ZTALMY en su frasco original, en posición vertical, a una temperatura de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F) (consulte Temperatura ambiente controlada de la USP). Mantener la tapa bien cerrada. Usar dentro de los 30 días de abrir el frasco, luego desechar el resto.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomendar al paciente leer el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Somnolencia y sedación

Advertir a los pacientes sobre el uso de maquinaria peligrosa, incluidos vehículos motorizados, hasta que estén razonablemente seguros de que ZTALMY no los afecta de manera adversa (p. ej., deterioro del juicio, del pensamiento o de las habilidades motoras) [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Pensamientos y comportamientos suicidas

Aconsejar a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que los fármacos antiepilépticos, incluido ZTALMY, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y recomendar a los pacientes estar atentos a la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesión. Indicar a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que informen de inmediato los comportamientos preocupantes a los proveedores de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Retiro de fármacos antiepilépticos (FAE)

Aconsejar a los pacientes que no discontinúen el uso de ZTALMY sin consultar a su proveedor de atención médica. Por lo general, ZTALMY debe retirarse gradualmente para reducir el potencial de aumento de la frecuencia de las convulsiones y el estado epiléptico [*consulte Dosificación y administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.3)*].

Información de administración

Recomendar a los pacientes a quienes se les recetó ZTALMY que usen las jeringas de dosificación oral y el adaptador proporcionados por su farmacéutico [*consulte Dosificación y administración (2.2) e Instrucciones de uso*].

Indicar a los pacientes que tomen ZTALMY con alimentos [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

Indicar a los pacientes que agiten ZTALMY muy bien durante al menos 1 minuto y luego esperen 1 minuto antes de medir y administrar cada dosis [*consulte Dosificación y administración (2.2) e Instrucciones de uso*].

Indicar a los pacientes que desechen cualquier suspensión oral de ZTALMY sin usar después de 30 días de abrir el frasco por primera vez [*consulte Dosificación y administración (2.2) y Presentación/Almacenamiento y manipulación (16.2)*].

Registro de embarazos

Aconsejar a las pacientes que informen a su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o planeen quedar embarazadas durante la terapia con ZTALMY. Recomendar a las mujeres que toman ZTALMY inscribirse en el Registro de embarazos con fármacos antiepilépticos de Norteamérica (NAAED) si quedan embarazadas. Este registro recopila información sobre la seguridad de los fármacos antiepilépticos durante el embarazo [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Potencial de abuso

Advertir a los pacientes que ZTALMY puede generar abuso o dependencia [*consulte Abuso y dependencia del fármaco (9)*].

Comercializado por:

Marinus Pharmaceuticals, Inc.

5 Radnor Corporate Center

100 Matsonford Road,

Suite 500

Radnor, PA 19807 EE. UU.

© 2024 Marinus Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.

ZTALMY es una marca comercial registrada de Marinus Pharmaceuticals, Inc.