

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml opløsning indeholder 25 µg ziconotid (som acetat).

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 500 µg ziconotid (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (infusion).

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ziconotid er indiceret til behandling af svær, kronisk smerte hos voksne, som kræver intratekal (IT) analgesi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ziconotid bør kun foretages af læger med erfaring i intratekal (IT)-administration af lægemidler.

Dosering

Voksne (inklusive ældre ≥ 65 år gamle)

Dosering med ziconotid bør initieres ved 2,4 µg/dag og titreres til den enkelte patient alt efter patientens respons på den analgetiske behandling samt eventuelle bivirkningers sværhed. Patienten bør titreres i dosisforøgelser på $\leq 2,4$ µg/dag op til en maksimumdosis på 21,6 µg/dag. Det minimale interval mellem dosisforøgelserne er 24 timer; det anbefalede interval er af sikkerhedsgrunde 48 timer eller mere. Om nødvendigt kan dosen formindskes ved en hvilken som helst mængde (inklusive ophør med infusionen) til håndtering af bivirkninger. Cirka 75 % af de patienter, som reagerer tilfredsstillende på behandlingen, kræver en dosis på $\leq 9,6$ µg/dag.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier med patienter med nedsat leverfunktion. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Ziconotids sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Intratekal anvendelse.

Ziconotid skal indgives som en kontinuerlig infusion via et intratekalt kateter ved brug af en ekstern eller en internt implanteret mekanisk infusionspumpe, som er i stand til at indgive et præcist infusionsvolumen. Da risikoen for meningitis sekundært til langvarig kateterisation af det intratekale rum er større i forbindelse med et eksternt kateterinfusionssystem, anbefales det at anvende interne systemer til indgivelse af ziconotid i længere perioder (se pkt. 4.4). Der bør kun anvendes et eksternt katetersystem i situationer, hvor et internt system ikke kan implanteres.

Når der kræves lave doser ziconotid, som for eksempel når titreringen initieres, skal ziconotid fortyndes inden brug med ukonserveret natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med IT-kemoterapi (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Langvarig brug

Selv om ziconotid er blevet undersøgt i langvarige, open-label kliniske forsøg vedrørende effektivitet og sikkerhed, er der ikke udført kontrollerede studier af mere end 3 ugers varighed (se pkt. 5.1).

Mulige langvarige lokale toksiske virkninger på rygmarven er ikke blevet udelukket, og prækliniske data vedrørende dette er begrænsede (se pkt. 5.3). Der skal derfor udvises forsigtighed i forbindelse med langtidsbehandling.

Infektionsrisiko

I forbindelse med intratekal (IT) indgift af lægemidler er der risiko for potentielt alvorlige infektioner, såsom meningitis, som kan være livstruende. Meningitis forårsaget af indtrængen af organismer langs kateteret mellem kateter og væv eller utilsigtet kontamination af infusionssystemet er en kendt komplikation i forbindelse med intratekal indgivelse af lægemidler – især i forbindelse med eksterne systemer.

Patienter og læger skal være årvågne over for typiske symptomer og tegn på meningitis.

Den optimale intratekale placering af kateterspidsen er ikke blevet etableret. Lavere placering af kateterspidsen, f.eks. ved lumbalt niveau, kan reducere forekomsten af ziconotid-relaterede neurologiske bivirkninger. Placering af kateterspidsen bør overvejes nøje for at give tilstrækkelig adgang til spinale nociceptive segmenter, mens lægemiddelkoncentrationerne minimeres ved de cerebrale niveauer.

Kun et lille antal patienter har fået systemisk kemoterapi og IT ziconotid. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter, som har fået systemisk kemoterapi (se pkt. 4.5).

Stigning i kreatinkinase

Forøgelser i kreatinkinase, som sædvanligvis er asymptomatiske, er almindelig hos patienter på intratekal ziconotid. Progressiv forhøjelse af kreatinkinase er usædvanlig. Monitorering af kreatinkinase anbefales imidlertid. I tilfælde af progressiv forhøjelse, eller klinisk signifikant forhøjelse i forbindelse med kliniske symptomer på myopati eller rabdomyolyse, bør afbrydelse af ziconotid behandlingen overvejes.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylakse er ikke blevet observeret i kliniske forsøg, og immunogeniciteten af ziconotid indgivet via IT synes at være lav. Dog kan muligheden for alvorlige allergiske reaktioner ikke udelukkes, og der er modtaget spontane rapporter om anafylaktiske reaktioner.

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger, især konfusion, er almindelige hos patienter behandlet med ziconotid. Nedsat kognitiv funktion viser sig typisk efter flere ugers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, såsom hallucinationer, paranoide reaktioner, fjendtlighed, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaktioner, er blevet indberettet hos patienter behandlet med ziconotid. Ziconotid dosen bør reduceres eller afbrydes, hvis der udvikles tegn eller symptomer på nedsat kognitiv funktion eller neuropsykiatriske bivirkninger, men andre medvirkende årsager bør ligeledes tages i betragtning. De kognitive virkninger af ziconotid er typisk reversible inden for 1 - 4 uger efter afbrydelse af lægemidlet, men kan i nogle tilfælde persistere. Det anbefales, at patienterne evalueres neuropsykiatrisk før og efter intratekalt ziconotid påbegyndes.

Hos patienter med alvorlig kronisk smerte er der en hyppigere forekomst af selvmord og selvmordsforsøg end i den generelle population. Ziconotid kan hos modtagelige patienter forårsage eller forværre depression med risiko for selvmord.

Depression af centralnervesystemet (CNS)

Patienter har oplevet nedsat bevidsthedsniveau, mens de fik ziconotid. Patienten forbliver sædvanligvis ved bevidsthed, og åndedrættet bliver ikke nedsat. Hændelsen kan være selvbegrænsende, men ziconotid bør afbrydes, indtil patienten er restitueret. Genoptagelse af ziconotidbehandling anbefales ikke til disse patienter. Nedtrapning af samtidigt administrerede CNS-deprimerende lægemidler bør ligeledes overvejes, da de kan være medvirkende til at nedsætte graden af vågenhed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med ziconotid. Lave plasma ziconotid koncentrationer, metabolisme af ubikvitære peptidaser og relativt lav plasma protein binding (se pkt. 5.2) gør imidlertid metabolisme-baserede interaktioner eller interaktioner af plasma protein forskydningstypen mellem ziconotid og andre lægemidler usandsynlig.

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende interaktion mellem IT kemoterapi og IT ziconotid. Ziconotid er kontraindiceret i kombination med IT kemoterapi (se pkt. 4.3).

Kun et lille antal patienter har fået systemisk kemoterapi og IT ziconotid. Der skal udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter, som får systemisk kemoterapi (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirker specifikke peptidaser/proteaser forventes ikke at have indflydelse på ziconotid plasma eksponering. Baseret på meget begrænsede kliniske undersøgelser har hverken angiotensin konverterende enzym hæmmere (f.eks. benazepril, lisinopril og moexipril) eller HIV protease hæmmere (f.eks. ritonavir, saquinavir, indinavir) nogen klar tilsyneladende virkning på plasma ziconotid eksponering.

Ziconotid interagerer ikke med opiat-receptorer. Hvis behandling med opiater skal ophøre, når ziconotid behandlingen påbegyndes, skal behandlingen med opiater nedtrappes gradvist. Hos patienter, der bliver nedtrappet fra IT opiater, bør IT infusionsdosen med opiater nedsættes gradvist over en periode på nogle få uger og erstattes med en farmakologisk ækvivalent dosis af orale opiater. Tilføjelse af IT ziconotid til stabile doser af IT morfin (se pkt. 5.1) er mulig, men kræver speciel overvågning, da der i forsøg 202 blev observeret en høj forekomst af neuropsykiatriske bivirkninger (konfusion/abnorm tankemåde, paranoide reaktioner og hallucinationer samt abnorm gangart), hvoraf nogle var alvorlige på trods af en lav dosis ziconotid. Opkastning og anorexi samt perifere ødemer blev ligeledes observeret, når IT ziconotid blev tilføjet til IT morfin. Tilføjelse af IT morfin til stabile doser af IT ziconotid tolereres bedre (pruritus er blevet indberettet) (se pkt. 5.1).

Der er observeret en øget forekomst af døsigthed, når ziconotid indgives samtidig med systemisk baclofen, clonidin, bupivacain eller propofol. Derfor anbefales samtidig anvendelse ikke på nuværende tidspunkt.

Der er ingen tilgængelige data vedrørende samtidig brug af partielle opioide agonister (f.eks. buprenorphin) og ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ziconotid til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ziconotid bør ikke anvendes under graviditeten, eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om ziconotid/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med ziconotid skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med ziconotid hos mennesker for at evaluere virkningen på fertilitet. I et fertilitetsstudie med han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen virkning hos hanner, mens der blev set reduktioner i corpora lutea-implantationssteder og antallet af levende embryoer hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ziconotid påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ziconotid kan forårsage konfusion, døsigthed og andre neurologiske bivirkninger, og derfor skal patienter rådgives til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af ziconotid, indgivet som en kontinuerlig intratekal infusion, er blevet evalueret hos mere end 1.400 patienter, der har deltaget i kliniske forsøg vedrørende akut og kronisk smerte.

Varigheden af behandlingen har ligget i området fra én times bolusinfusion til kontinuerlig brug i mere end 6 år. Den mediane eksponeringstid var 43 dage. Infusionsdosens hastighed varierede fra 0,03 - 912 µg/dag med en median endelig dosishastighed på 7,2 µg/dag.

I kliniske forsøg oplevede 88 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger rapporteret i langvarige kliniske forsøg var svimmelhed (42 %), kvalme (30 %), nystagmus (23 %), konfusionstilstand (25 %), abnorm gangart (16 %), svigtende hukommelse (13 %), sløret syn (14 %), hovedpine (12 %), asteni (13 %), opkastning (11 %) og dødsighed (10 %). De fleste bivirkninger var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt efterhånden.

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre det ellers er angivet, viser tabellen hyppigheden af forekomsten af bivirkninger indberettet i de intratekale kliniske forsøg med ziconotid (kort og længevarende eksponering). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende hyppighed.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			sepsis, meningitis	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		nedsat appetit, anoreksi		
Psykiske forstyrrelser	konfusionstilstand	ængstelse, hørehallucinationer, insomni, agitation, desorientering, hallucinationer, visuelle hallucinationer, depression, paranoia, irritabilitet, forværret depression, nervøsitet, affektlabilitet, ændringer i mental status, forværret ængstelse, forværret konfusion	delirium, psykotiske forstyrrelser, selvmordstanker, selvmordsforsøg, tankeblokering, abnorme drømme, aggressivitet	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nervesystemet	svimmelhed, nystagmus, svigtende hukommelse, hovedpine, døsighed	dysartri, amnesi, dysgeusi, tremor, nedsat balanceevne, ataksi, afasi, brændende fornemmelse, sedation, paræstesi, hypæstesi, opmærksomhedsforstyrrelse, taleforstyrrelse, arefleksi, abnorm koordination, postural svimmelhed, nedsat kognitiv funktion, hyperæstesi, hyporefleksi, ageusi, nedsat bevidsthedsniveau, dysæstesi, parosmi, nedsat mental funktion	inkohærens, bevidsthedstab, koma, stupor, krampeanfald, cerebrovaskulær sygdom, encefalopati	
Øjne	sløret syn	diplopi, synsforstyrrelse, fotofobi		
Øre og labyrint		vertigo, tinnitus		
Hjerte			atriefibrillation	
Vaskulære sygdomme		ortostatisk hypotension, hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø	åndedrætsforstyrrelse	
Mave-tarm-kanalen	kvalme, opkastning	diaré, tør mund, forstoppelse, forværret kvalme, øvre abdominal smerte	dyspepsi	
Hud og subkutane væv		pruritus, øget svedafsondring	udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		smerte i lemmer, myalgi, muskelspasmer, muskelkrampe, muskelsvaghed, arthralgi, perifer hævelse	rabdomyolyse, myositis, rygsmerter, muskelkrampe, nakkesmerter	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nyrer og urinveje		urinretention, tøven ved urinerig (startbesvær), dysuria, urininkontinens	akut nyresvigt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Abnorm gangart, asteni	træthed, pyrexia, sløvhed, perifert ødem, kulderystelser, fald, brystsmerte, kuldefornemmelse, smerte, følelse af nervøsitet, smerte forværret	gangbesvær	
Undersøgelser		øget blod kreatinkinase, vægttab	abnormt elektrokardiogram, øget aspartat aminotransferase, øget blod kreatinkinase MM, øget legemstemperatur	

a. Fra spontane rapporter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Meningitis

Administration af lægemidler via intratekal administration indebærer en risiko for alvorlige, potentielt livstruende infektioner, såsom meningitis. Patienter og læger skal være på vagt over for typiske symptomer og tegn på meningitis (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af kreatinkinase

Forhøjede niveauer af kreatinkinase var normalt asymptomatiske. Monitorering af kreatinkinase anbefales. Det bør overvejes at seponere ziconotid i tilfælde af stigende eller signifikant forhøjede niveauer af kreatinkinase i forbindelse med kliniske symptomer som myopati eller rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

CNS-bivirkninger

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger er almindelige hos patienter, der behandles med ziconotid. Kognitiv hæmning fremkommer normalt efter flere ugers behandling. Episoder med akutte psykiske forstyrrelser, såsom hallucinationer, paranoide reaktioner, fjendtlighed, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med ziconotid. Dosis bør nedsættes eller ziconotid seponeres, hvis der udvikles tegn og symptomer på kognitiv hæmning eller neuropsykiatriske bivirkninger, men co-faktorer bør også overvejes. De kognitive virkninger af ziconotid er normalt reversible i løbet af 1-4 uger efter seponering af lægemidlet, men kan vare ved i nogle tilfælde. Det anbefales, at patienterne evalueres neuropsykiatrisk før og efter intratekalt ziconotid påbegyndes (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I intravenøse infusionsstudier fik raske mandlige frivillige ziconotid ved doser på op til 70.000 µg/dag eller 3.200 gange den maksimalt anbefalede daglige intratekale infusionsdosis. Postural hypotension blev observeret hos næsten alle forsøgspersoner, som fik høje intravenøse doser af ziconotid.

Den maksimalt anbefalede intratekale dosis er 21,6 µg/dag. Den maksimalt tilsigtede intratekale dosis ziconotid i kliniske forsøg var 912 µg/dag efter stigende titrering over 7 dage.

Symptomer

I ét klinisk studie fik en mandlig cancerpatient en utilsigtet IT ziconotid overdosis på 744 µg over en 24 timers periode (31 µg/time) og genoptog behandling ved den tilsigtede dosis efter at have oplevet en reduktion fra 82 til 2,5 mm i Visuel Analog Skala (VAS-skala) til måling af smerteintensitet. Hos nogle patienter, som fik intratekale doser større end den maksimalt anbefalede dosis, blev der observeret unormalt store farmakologiske virkninger, f.eks. ataxi, nystagmus, svimmelhed, stupor, nedsat bevidsthedsniveau, muskelspasmer, konfusionstilstand, sedation, hypotension, afasi, taleforstyrrelse, kvalme og opkastning. Der var ingen indikation på nedsat åndedrætsfunktion. De fleste patienter under observation kom sig inden for 24 timer efter afbrydelse af lægemidlet.

Behandling

Generelle medicinske, støttende forholdsregler skal tages over for patienter, som får en overdosis, indtil de unormalt store farmakologiske virkninger af lægemidlet er opklaret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika: Andre analgetika og antipyretika ATC-kode: N02BG08

Virkningsmekanisme

Ziconotid er en syntetisk analog af en ω-conopeptid, MVIIA, som findes i giften i havsneglen *Conus magus*. Det er en N-type calciumkanal-blokker (NCCB). NCCer regulerer neurotransmitter frigørelse i specifikke neuronale populationer, som behandler smerte i rygmarven. Ved at binde sig til disse neuronale NCCer hæmmer ziconotid den spændingsafhængige calcium-strøm i at gå ind i de primære nociceptive afferenter, som terminerer i de superficielle lag af rygmarvens dorsale horn. Dette resulterer i hæmning af deres frigørelse af neurotransmitterne (inklusive substans P) og herigennem det spinale smertesignal.

Farmakodynamisk virkning

Selv om der er observeret statistisk signifikant sammenhæng og rimelig korrelation mellem cerebrospinal væske (CSF) eksponering (AUC, C_{max}) og målinger af klinisk respons efter 1 times IT administration, er der stadig ikke identificeret veldefinerede sammenhænge mellem dosis/koncentration og respons. Mange responderende patienter opnår tæt ved maksimal analgesi inden for nogle få timer efter indgift af en passende dosis. Dog kan de maksimale virkninger hos nogle patienter være forsinket i cirka 24 timer. Fordi analgesi opnås og bivirkninger forekommer ved samme eller lignende doser, er det anbefalede interval mellem dosisforøgelser 48 timer eller mere. Til håndtering af bivirkninger kan dosen om nødvendigt sættes ned ved en hvilken som helst mængde (inklusive ophør med infusionen).

Bivirkninger i nervesystemet, i særdeleshed svimmelhed, kvalme og abnorm gangart, synes at være korreleret til CSF eksponering, selv om en definitiv sammenhæng ikke er blevet fastslået.

Lav plasma eksponering optræder under IT infusion på grund af de anbefalede lave IT infusionshastigheder og den relativt hurtige plasma clearance (se pkt. 5.2). Derfor bør de farmakologiske virkninger relateret til systemisk eksponering være minimal.

Den gennemsnitlige responsdosis er cirka 6,0 µg/dag, og cirka 75 % af de responderende patienter kræver $\leq 9,6$ µg/dag. For at begrænse forekomsten af alvorlige bivirkninger anbefales en maksimal dosis på 21,6 µg/dag. Imidlertid er det i kliniske forsøg opserveret, at patienter, som tolererer doser på 21,6 µg/dag efter langsom titrering over en 3 til 4 ugers periode, generelt tolererer højere doser op til 48,0 µg/dag.

Der er hos patienter ingen evidens på udvikling af farmakologisk tolerans over for ziconotid. I betragtning af de begrænsede data kan udvikling af tolerans dog ikke udelukkes. Undersøgelse af det intratekale kateters åbenhed bør overvejes, hvis den krævede ziconotid dosis bliver ved med at blive sat op, og der ikke observeres fordele af behandlingen eller forværring af bivirkningerne.

Alternative doseringsregimer, herunder en påbegyndt dosering med lavere doser ziconotid og bolusadministration, er blevet undersøgt i et begrænset antal studier, som er tilgængelige i litteraturen.

Anvendelsen af lavere doser via kontinuerlig administration viste, at der blev opnået en virkning med færre bivirkninger.

Studier med bolusadministration tyder på, at en bolusdosering kan være nyttig til at identificere patienter, som kan drage fordel af en langvarig anvendelse af ziconotid, men det kan imidlertid føre til flere bivirkninger end administration med kontinuerlig infusion.

Disse studier tyder på, at disse alternative administrationsmetoder af ziconotid kan være en mulighed, men grundet det begrænsede antal patienter er disse resultater imidlertid inkonklusive, og der er aktuelt ikke tilstrækkelige beviser tilgængelige til at give afgørende anbefalinger for sådanne alternative doseringsregimer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført tre placebo-kontrollerede kliniske forsøg med IT ziconotid.

To korttidsstudier, 95-001 (malign smerte), 96-002 (non-malign smerte), der involverede 366 patienter, har vist effekten af intratekal ziconotid hos patienter med svær kronisk smerte. Til måling af primær effekt blev der anvendt en Visuel Analog Skala (VAS-skala) til måling af smerteintensitet. Disse studier var af kort varighed, henholdsvis 5 og 6 dage, og anvendte en hurtigere dosisøgning og højere doser end anbefalet i pkt. 4.2.

Effektresultater fra studie 95-001

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Middel VAS-score ved basislinien i mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	0,91		
Median	0,60		
Område	0,074 - 9,36		

^aRespondere blev defineret som patienter, der 1) oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinien; 2) fik stabile eller nedsatte samtidige opioide analgetika; og 3) hvis de fik opiatier før infusionen, blev de ved med at få samme type opiatier.

SD –Standard Deviation (Standardafvigelse).

Effektresultater fra studie 96-002

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Middel VAS-score ved basislinien i mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	1,02		
Median	0,50		
Område	0,019 - 9,60		

^aRespondere blev defineret som patienter, der 1) oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinien; 2) fik stabile eller nedsatte samtidige opioide analgetika; og 3) hvis de fik opiatier før infusionen, blev de ved med at få samme type opiatier.

^b164 patienter afgav VAS-score for ziconotid ved slutningen af titreringen.

SD –Standard Deviation (Standardafvigelse).

Ætiologien af smerte i studie 95-001 (malign smerte) og 96-002 (non-malign smerte) varierede og omfattede knoglesmerte (n = 38) mest forårsaget af knoglemetastaser (n = 34), myelopati (n = 38) hvoraf halvdelen omfattede beskadigelse af rygmærven med paralyse (n = 19), neuropati (n = 79), radikulopati (n = 24), smerte i rygsøjle (n = 91) mest forårsaget af fejlslagen ryggkirurgi (n = 82), og andre ætiologier (n = 82). Nogle patienters smerte havde mere end én årsag. Effektiviteten af intratekal ziconotid var tydelig i alle grupper.

Studie 301 (n = 220) var af længere varighed (21 dage), involverede flere forsigtige optitreringer og lavere doser intratekal ziconotid; og studiet rekrutterede den mest refraktære patientpopulation i de tre studier. Hos alle patienter i studie 301 havde IT behandling med kombinationsanalgetika slået fejl, og deres læger vurderede, at 97 % af patienterne var refraktære over for aktuelt tilgængelige behandlinger. Flertallet havde smerte i rygsøjlen (n = 134), især fejlslagen rygkirurgi (n = 110); en mindre del havde neuropati (n = 36). Kun fem havde malign smerte. Det primære endepunkt var den procentmæssige ændring i VAS-score. Effekten af intratekal ziconotid var i studie 301 mindre end i de forrige to kortvarige studier. Hyppigheden og sværheden af bivirkninger var ligeledes lavere.

Effektresultater fra studie 301

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Middel VAS-score ved basislinien i mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	0,29		
Median	0,25		
Område	0,0 - 0,80		

^aRespondere blev defineret som patienter, der oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinien.

SD – Standard Deviation (Standardafvigelse).

Kombinationsstudier med IT morfin

De kliniske forsøg 201 og 202 indikerer, at kombinationen af IT ziconotid og IT morfin effektivt kan reducere smerte og nedsætte brugen af systemiske opioider over en forlænget tidsperiode hos patienter, hvis smerte blev utilstrækkeligt kontrolleret med deres maksimalt tolererede IT ziconotid dosis (middel 8,7 µg/dag, gennemsnitlig 25,7 µg/dag, forsøg 201) eller med IT morfin alene (forsøg 202). Når IT ziconotid tilføjes til stabile doser af IT morfin, som ved initiering af IT ziconotid monoterapi, kan der optræde psykotiske bivirkninger (f.eks. hallucinationer, paranoide reaktioner) eller afbrydelse på grund af forøget forekomst af bivirkninger (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

CSF farmakokinetikken af ziconotid er blevet studeret efter én times IT infusioner på 1 - 10 µg ziconotid hos patienter med kronisk smerte. Plasma farmakokinetikken efter intravenøse doser (0,3 – 10 µg/kg/24 t) blev ligeledes undersøgt. Nedenfor er opstillet et sammendrag af IT og intravenøse farmakokinetiske data.

CSF og plasma farmakokinetikken af ziconotid [middel \pm SD (median)]

Indgivelsesvej	Væske matrix	Antal patienter	CL (ml/min)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (t)
Intratekal	CSF	23	0,38 \pm 0,56 (0,26)	155 \pm 263 (99)	4,6 \pm 0,9 (4,5)
Intravenøs	Plasma	21	270 \pm 44 (260)	30,460 \pm 6,366 (29,320)	1,3 \pm 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = distributionsvolumen; $t_{1/2}$ = halveringstid

Absorption:

Efter én times IT administration (1 – 10 μ g) var værdierne for både kumulativ eksponering (AUC; område: 83,6 – 608 ng/t/ml) og peak eksponering (C_{max} ; område: 16,4 – 132 ng/ml) variable og dosisafhængige, men syntes kun omtrentligt dosis-proportionale. Plasma koncentrationerne efter kontinuerlig (≥ 48 t) IT infusion ($\leq 21,6$ μ g/dag) viste sig at være relativt lave og typisk ikke-målbare (dvs. cirka 80 % af plasma prøverne indsamlet fra smertepatienter indeholder intet kvantificerbart lægemiddel; $< 0,04$ ng/ml). Der er ikke observeret akkumulation af ziconotid i plasma efter længevarende IT administration (op til 9 måneder).

Fordeling:

Median ziconotid CSF fordelingsvolumen (Vd: 99 ml) ligger mellem rygmarvens CSF volumen (cirka 75 ml) og totalt CSF volumen (cirka 130 ml). Ziconotid synes hovedsageligt at fordeles inde i CSF, indtil det overføres til det systemiske kredsløb. Når ziconotid når det systemiske kredsløb, synes det at blive fordelt mere ekstensivt, baseret på et plasma fordelingsvolumen på cirka 30 l, og er kun cirka 53 % bundet (non-specifikt) til humane plasma proteiner.

Biotransformation:

Ziconotid er et peptid, der består af 25 naturligt forekommende aminosyrer af L-konfiguration, og synes ikke at blive synderligt metaboliseret i CSF. Efter passage ind i det systemiske kredsløb forventes ziconotid at være primært disponeret til proteolytisk spaltning af diverse ubikvitære peptidaser/proteaser, der er tilstede i de fleste organer (f.eks. nyre, lever, lunge, muskel etc.), og det bliver derved degraderet til peptidfragmenter og dets individuelle frie aminosyrebestanddele. De genererede frie aminosyrer forventes at blive optaget af cellulære transportsystemer og enten udsat for normal intermediær metabolisme eller anvendt som substrater til konstitutive biosyntetiske processer. På grund af den brede distribution af disse peptidaser forventes det ikke, at nedsat lever- eller nyrefunktion vil have indflydelse på den systemiske clearance af ziconotid. Den biologiske aktivitet af de forskellige forventede proteolytiske nedbrydningsprodukter er ikke blevet vurderet. Det er usandsynligt, at ziconotids nedbrydningsprodukter vil have signifikant biologisk aktivitet, da peptider bestående af individuelle peptid løkke-strukturer har vist sig at have bindingsaffiniteter for N-type spændingsafhængige calciumkanaler, der er flere størrelsesordener lavere end moderstoffets (ziconotid).

Elimination:

Middel ziconotid CL (0,38 ml/min) nærmer sig voksen human CSF omsætnings hastighed (0,3 – 0,4 ml/min). Derfor viser ziconotid sig hovedsageligt at blive elimineret fra CSF (middel $t_{1/2}$ = 4,6 t) ved totalflow af CSF ud af CNS gennem granulationes arachnoidales med efterfølgende overførsel ind i det systemiske kredsløb. Meget lave cirkulerende plasma koncentrationer af ziconotid kan observeres efter IT administration på grund af både den lave IT infusionshastighed og relativt hurtige plasmaclearance. Middel-plasma-eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er 1,3 timer. Ziconotid er en peptid med relativ lav molekylærvægt (MW = 2,639) og bliver filtreret af nyrens glomerulus, men kun minimale mængder ziconotid (< 1 %) genindvindes i human urin efter intravenøs infusion. Dette skyldes, at næsten alt det filtrerede aktive stof hurtigt gennemgår endocytose og ultimativt transporteres tilbage til det systemiske kredsløb.

Nedsat nyre- og leverfunktion:

Der er ikke udført formelle studier af effekten af nedsat nyre- eller leverfunktion. Dog forventes det ikke, at nedsat nyre- eller leverfunktion vil påvirke den systemiske eksponering af ziconotid signifikant, da peptidaser er til stede i forskellige organer i kroppen.

Andre specielle populationer:

Selv om der kun er begrænsede data tilgængelige, er der ingen udtalt virkning af race, højde, vægt, køn eller alder på CSF ziconotid eksponering efter IT administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

I studier med subkronisk kontinuerlig intratekal infusion hos rotter og hunde blev der observeret adfærdsvirkninger ved doser ≥ 8 gange den maksimalt anbefalede kliniske intratekale infusionsdosis på 21,6 µg/dag (på en mg/kg basis). Disse virkninger blev defineret som unormalt store farmakologiske virkninger af ziconotid og ikke ved neurotoksiske læsioner eller toksicitet i målorganet. Observationerne omfattede transiente og reversible neurologiske virkninger, som inkluderede tremor, ukoordinerede bevægelser samt hyper- og hypoaktivitet.

Langtidskonsekvenserne på neuronal funktion af kontinuerlig N-type calciumkanalblokker er ikke blevet påvist hos forsøgsdyr. Ændringer i neurologisk signalering er ikke blevet undersøgt hos forsøgsdyr. Ziconotid inducerede ikke bakteriel genmutation og var ikke genotoksisk. Der er ikke udført kroniske dyreforsøg til at vurdere ziconotids karcinogene potentiale. Imidlertid inducerede ziconotid ikke celletransformation i *in vitro* forsøg med syriske hamsterfostre (SHE) og forøgede ikke celleproliferation (præneoplastisk dannelse af læsioner) eller apoptose efter subkronisk intratekal eksponering hos hunde.

I fertilitetsstudier med rotter var der ingen virkning hos hanner, mens der hos hunner blev observeret reduktion i corpora lutea, implantationssteder og antallet af levende fostre. Der blev ikke set bivirkninger på hunkønsreproduktion og postnatal udvikling hos rotter ved systemisk eksponering op til 2.300 gange de humane eksponeringer ved den maksimalt anbefalede intratekale dosis.

Ziconotid var ikke teratogen hos rotter og kaniner ved eksponeringer < 100 gange de humane plasma niveauer.

Disse resultater indikerer ikke en signifikant risiko for mennesker på grund af de relativt høje systemiske eksponeringer, der var nødvendige til at frembringe disse virkninger hos rotter og kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Methionin
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (pH-justering)
Natriumhydroxid (pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Opbevaringstid efter anbrud (fortyndet præparat)

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 60 dage ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, hvis det er fortyndet, omgående overføres til infusionspumpen. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og tilstande inden brug brugerens ansvar. Disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I glas hætteglas med butylgummiprop belagt med fluorineret polymer.

Hvert hætteglas indeholder 20 ml infusionsvæske, opløsning.

Ét hætteglas per karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis der kræves fortynding, skal Prialt inden brug fortyndes aseptisk med ukonserveret natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrationen af den opløsning, som anvendes i infusionspumpen, må ikke være lavere end 5 µg/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 µg/ml i en intern pumpe.

Der skal anvendes strenge aseptiske procedurer under klargøring og håndtering af infusionsvæsken og genopfyldning af pumpen. Patienten og sundhedspersonalet skal være fortrolige med håndtering af det eksterne eller interne infusionssystem og skal være opmærksomme på nødvendigheden af at undgå infektion.

Specifikke anvisninger vedrørende brug af pumperne skal fremskaffes fra fremstilleren.

Prialt har vist sig at være kemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchronmed pumpe og den eksterne CADD-Micro pumpe ved de koncentrationer, der er angivet ovenfor. Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 14 dage ved 37 °C i Synchronmed pumpen, når pumpen ikke tidligere er blevet eksponeret for lægemidlet. Den første påfyldning skal derfor udskiftes efter 14 dage.

Prialt var stabil i 60 dage ved 37 °C i Synchronmed pumpen, som tidligere var eksponeret for lægemidlet. Stabilitet er dokumenteret i 21 dage ved stuetemperatur i CADD-Micro pumpen.

De tekniske data gives kun til information og bør ikke begrænse sundhedsudbyderens valg. Til indgivelse af Prialt bør der anvendes CE mærkede pumper, svarende til Synchronmed og CADD-Micro pumpen.

Pumper, der tidligere er anvendt til at indgive andre lægemidler med, skal gennemskyldes tre gange med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) (uden konserveringsmiddel), inden

de påfyldes Prialt. Indtrængen af luft i pumpereservoiret eller –patronen bør minimeres, da ilt kan forringe ziconotid.

Inden påbegyndelse af behandlingen skal en intern pumpe gennemskyldes tre gange med 2 ml Prialt ved 25 µg/ml. Koncentrationen af Prialt kan i en ubrugt pumpe blive reduceret på grund af absorptionen på anordningens overflade og/eller fortynding på grund af restskyllévæske i anordningens hulrum. På grund af dette bør reservoiret, efter den første brug af Prialt, tømmes og genfyldes efter 14 dage. Efterfølgende bør pumpen tømmes og genfyldes hver 60. dage.

Prialt bør undersøges visuelt for partikler og misfarvning inden administrationen. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der observeres partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infusionsvæske, opløsning.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar 2005
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Prialt findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml opløsning indeholder 100 µg ziconotid (som acetat).

Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 µg ziconotid (som acetat).

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 200 µg ziconotid (som acetat).

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 500 µg ziconotid (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning (infusion).

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ziconotid er indiceret til behandling af svær, kronisk smerte hos voksne, som kræver intratekal (IT) analgesi.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ziconotid bør kun foretages af læger med erfaring i intratekal (IT)-administration af lægemidler.

Dosering

Voksne (inklusive ældre ≥ 65 år gamle)

Dosering med ziconotid bør initieres ved 2,4 µg/dag og titreres til den enkelte patient alt efter patientens respons på den analgetiske behandling samt eventuelle bivirkningers sværhed. Patienten bør titreres i dosisforøgelser på $\leq 2,4$ µg/dag op til en maksimumdosis på 21,6 µg/dag. Det minimale interval mellem dosisforøgelserne er 24 timer; det anbefalede interval er af sikkerhedsgrunde 48 timer eller mere. Om nødvendigt kan dosen formindskes ved en hvilken som helst mængde (inklusive ophør med infusionen) til håndtering af bivirkninger. Cirka 75 % af de patienter, som reagerer tilfredsstillende på behandlingen, kræver en dosis på $\leq 9,6$ µg/dag.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier med patienter med nedsat leverfunktion. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Ziconotids sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Intratekal anvendelse.

Ziconotid skal indgives som en kontinuerlig infusion via et intratekalt kateter ved brug af en ekstern eller en internt implanteret mekanisk infusionspumpe, som er i stand til at indgive et præcist infusionsvolumen. Da risikoen for meningitis sekundært til langvarig kateterisation af det intratekale rum er større i forbindelse med et eksternt kateterinfusionssystem, anbefales det at anvende interne systemer til indgivelse af ziconotid i længere perioder (se pkt. 4.4). Der bør kun anvendes et eksternt katetersystem i situationer, hvor et internt system ikke kan implanteres.

Når der kræves lave doser ziconotid, som for eksempel når titreringen initieres, skal ziconotid fortyndes inden brug med ukonserveret natriumchlorid-injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

Kombination med IT kemoterapi (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Langvarig brug

Selv om ziconotid er blevet undersøgt i langvarige, open-label kliniske forsøg vedrørende effektivitet og sikkerhed, er der ikke udført kontrollerede studier af mere end 3 ugers varighed (se pkt. 5.1). Mulige langvarige lokale toksiske virkninger på rygmarven er ikke blevet udelukket, og prækliniske data vedrørende dette er begrænsede (se pkt. 5.3). Der skal derfor udvises forsigtighed i forbindelse med langtidsbehandling.

Infektionsrisiko

I forbindelse med intratekal (IT) indgift af lægemidler er der risiko for potentielt alvorlige infektioner, såsom meningitis, som kan være livstruende. Meningitis forårsaget af indtrængen af organismer langs kateteret mellem kateter og væv eller utilsigtet kontamination af infusionssystemet er en kendt komplikation i forbindelse med intratekal indgivelse af lægemidler – især i forbindelse med eksterne systemer.

Patienter og læger skal være årvågne over for typiske symptomer og tegn på meningitis.

Den optimale intratekale placering af kateterspidsen er ikke blevet etableret. Lavere placering af kateterspidsen, f.eks. ved lumbalt niveau, kan reducere forekomsten af ziconotid-relaterede neurologiske bivirkninger. Placering af kateterspidsen bør overvejes nøje for at give tilstrækkelig

adgang til spinale nociceptive segmenter, mens lægemiddelkoncentrationerne minimeres ved de cerebrale niveauer.

Kun et lille antal patienter har fået systemisk kemoterapi og IT ziconotid. Der skal derfor udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter, som har fået systemisk kemoterapi (se pkt. 4.5).

Stigning i kreatinkinase

Forøgelser i kreatinkinase, som sædvanligvis er asymptomatiske, er almindelig hos patienter på intratekal ziconotid. Progressiv forhøjelse af kreatinkinase er usædvanlig. Monitorering af kreatinkinase anbefales imidlertid. I tilfælde af progressiv forhøjelse, eller klinisk signifikant forhøjelse i forbindelse med kliniske symptomer på myopati eller rabdomyolyse, bør afbrydelse af ziconotid behandlingen overvejes.

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylakse er ikke blevet observeret i kliniske forsøg, og immunogeniciteten af ziconotid indgivet via IT synes at være lav. Dog kan muligheden for alvorlige allergiske reaktioner ikke udelukkes, og der er modtaget spontane rapporter om anafylaktiske reaktioner.

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger, især konfusion, er almindelige hos patienter behandlet med ziconotid. Nedsat kognitiv funktion viser sig typisk efter flere ugers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, såsom hallucinationer, paranoide reaktioner, fjendtlighed, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaktioner, er blevet indberettet hos patienter behandlet med ziconotid. Ziconotid dosen bør reduceres eller afbrydes, hvis der udvikles tegn eller symptomer på nedsat kognitiv funktion eller neuropsykiatriske bivirkninger, men andre medvirkende årsager bør ligeledes tages i betragtning. De kognitive virkninger af ziconotid er typisk reversible inden for 1 - 4 uger efter afbrydelse af lægemidlet, men kan i nogle tilfælde persistere. Det anbefales, at patienterne evalueres neuropsykiatrisk før og efter intratekalt ziconotid påbegyndes.

Hos patienter med alvorlig kronisk smerte er der en hyppigere forekomst af selvmord og selvmordsforsøg end i den generelle population. Ziconotid kan hos modtagelige patienter forårsage eller forværre depression med risiko for selvmord.

Depression af centralnervesystemet (CNS)

Patienter har oplevet nedsat bevidsthedsniveau, mens de fik ziconotid. Patienten forbliver sædvanligvis ved bevidsthed, og åndedrættet bliver ikke nedsat. Hændelsen kan være selvbegrænsende, men ziconotid bør afbrydes, indtil patienten er restitueret. Genoptagelse af ziconotidbehandling anbefales ikke til disse patienter. Nedtrapning af samtidigt administrerede CNS-deprimerende lægemidler bør ligeledes overvejes, da de kan være medvirkende til at nedsætte graden af vågenhed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført specifikke kliniske lægemiddelinteraktionsstudier med ziconotid. Lave plasma ziconotid koncentrationer, metabolisme af ubikvitære peptidaser og relativt lav plasma protein binding (se pkt. 5.2) gør imidlertid metabolisme-baserede interaktioner eller interaktioner af plasma protein forskydningstypen mellem ziconotid og andre lægemidler usandsynlig.

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende interaktion mellem IT kemoterapi og IT ziconotid. Ziconotid er kontraindiceret i kombination med IT kemoterapi (se pkt. 4.3).

Kun et lille antal patienter har fået systemisk kemoterapi og IT ziconotid. Der skal udvises forsigtighed, når ziconotid indgives til patienter, som får systemisk kemoterapi (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirker specifikke peptidaser/proteaser forventes ikke at have indflydelse på ziconotid plasma eksponering. Baseret på meget begrænsede kliniske undersøgelser har hverken angiotensin konverterende enzym hæmmere (f.eks. benazepril, lisinopril og moexipril) eller HIV protease hæmmere (f.eks. ritonavir, saquinavir, indinavir) nogen klar tilsyneladende virkning på plasma ziconotid eksponering.

Ziconotid interagerer ikke med opiat-receptorer. Hvis behandling med opiater skal ophøre, når ziconotid behandlingen påbegyndes, skal behandlingen med opiater nedtrappes gradvist. Hos patienter, der bliver nedtrappet fra IT opiater, bør IT infusionsdosen med opiater nedsættes gradvist over en periode på nogle få uger og erstattes med en farmakologisk ækvivalent dosis af orale opiater. Tilføjelse af IT ziconotid til stabile doser af IT morfin (se pkt. 5.1) er mulig, men kræver speciel overvågning, da der i forsøg 202 blev observeret en høj forekomst af neuropsykiatriske bivirkninger (konfusion/abnorm tankemåde, paranoide reaktioner og hallucinationer samt abnorm gangart), hvoraf nogle var alvorlige på trods af en lav dosis ziconotid. Opkastning og anorexi samt perifere ødemer blev ligeledes observeret, når IT ziconotid blev tilføjet til IT morfin. Tilføjelse af IT morfin til stabile doser af IT ziconotid tolereres bedre (pruritus er blevet indberettet) (se pkt. 5.1).

Der er observeret en øget forekomst af dødsghed, når ziconotid indgives samtidig med systemisk baclofen, clonidin, bupivacain eller propofol. Derfor anbefales samtidig anvendelse ikke på nuværende tidspunkt.

Der er ingen tilgængelige data vedrørende samtidig brug af partielle opioide agonister (f.eks. buprenorphin) og ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ziconotid til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ziconotid bør ikke anvendes under graviditeten, eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om ziconotid/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med ziconotid skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med ziconotid hos mennesker for at evaluere virkningen på fertilitet. I et fertilitetsstudie med han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen virkning hos hanner, mens der blev set reduktioner i corpora lutea-implantationssteder og antallet af levende embryoer hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ziconotid påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ziconotid kan forårsage konfusion, dødsghed og andre neurologiske bivirkninger, og derfor skal patienter rådgives til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever disse symptomer.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af ziconotid, indgivet som en kontinuerlig intratekal infusion, er blevet evalueret hos mere end 1.400 patienter, der har deltaget i kliniske forsøg vedrørende akut og kronisk smerte. Varigheden af behandlingen har ligget i området fra én times bolusinfusion til kontinuerlig brug i mere end 6 år. Den mediane eksponeringstid var 43 dage. Infusionsdosisens hastighed varierede fra 0,03 - 912 µg/dag med en median endelig dosishastighed på 7,2 µg/dag.

I kliniske forsøg oplevede 88 % af patienterne bivirkninger. De hyppigste bivirkninger rapporteret i langvarige kliniske forsøg var svimmelhed (42 %), kvalme (30 %), nystagmus (23 %), konfusionstilstand (25 %), abnorm gangart (16 %), svigtende hukommelse (13 %), sløret syn (14 %), hovedpine (12 %), asteni (13 %), opkastning (11 %) og dødsghed (10 %). De fleste bivirkninger var lette til moderate i sværhedsgrad og forsvandt efterhånden.

Liste over bivirkninger i tabelform

Medmindre det ellers er angivet, viser tabellen hyppigheden af forekomsten af bivirkninger indberettet i de intratekale kliniske forsøg med ziconotid (kort og længevarende eksponering). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende hyppighed.

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme			sepsis, meningitis	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		nedsat appetit, anoreksi		

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Psyriske forstyrrelser	konfusionstilstand	ængstelse, hørehallucinationer , insomni, agitation, desorientering, hallucinationer, visuelle hallucinationer, depression, paranoia, irritabilitet, forværret depression, nervøsitet, affektlabilitet, ændringer i mental status, forværret ængstelse, forværret konfusion	delirium, psykotiske forstyrrelser, selvmordstanker, selvmordsforsøg, tankeblokering, abnorme drømme, aggressivitet	
Nervesystemet	svimmelhed, nystagmus, svigtende hukommelse, hovedpine, døsighed	dysartri, amnesi, dysgeusi, tremor, nedsat balanceevne, ataksi, afasi, brændende fornemmelse, sedation, paræstesi, hypæstesi, opmærksomhedsfor styrrelse, taleforstyrrelse, arefleksi, abnorm koordination, postural svimmelhed, nedsat kognitiv funktion, hyperæstesi, hyporefleksi, ageusi, nedsat bevidsthedsniveau, dysæstesi, parosmi, nedsat mental funktion	inkohærens, bevidsthedstab, koma, stupor, krampeanfald, cerebrovaskulær sygdom, encefalopati	
Øjne	sløret syn	diplopi, synsforstyrrelse, fotofobi		
Øre og labyrint		vertigo, tinnitus		
Hjerte			atriefibrillation	
Vaskulære sygdomme		ortostatisk hypotension, hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø	åndedrætsforstyr else	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	kvalme, opkastning	diaré, tør mund, forstoppelse, forværret kvalme, øvre abdominal smerte	dyspepsi	
Hud og subkutane væv		pruritus, øget svedafsondring	udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		smerte i lemmer, myalgi, muskelspasmer, muskelkrampe, muskelsvaghed, arthralgi, perifer hævelse	rabdomyolyse, myositis, rygsmerter, muskelkrampe, nakkesmerter	
Nyrer og urinveje		urinretention, tøven ved urinering (startbesvær), dysuria, urininkontinens	akut nyresvigt	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Abnorm gangart, asteni	træthed, pyrexia, sløvhed, perifert ødem, kulderystelser, fald, brystsmerte, kuldefornemmelse, smerte, følelse af nervøsitet, smerte forværret	gangbesvær	
Undersøgelser		øget blod kreatinkinase, vægttab	abnormt elektrokardiogram, øget aspartat aminotransferase, øget blod kreatinkinase MM, øget legemstemperatur	

a. Fra spontane rapporter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Meningitis

Administration af lægemidler via intratekal administration indebærer en risiko for alvorlige, potentielt livstruende infektioner, såsom meningitis. Patienter og læger skal være på vagt over for typiske symptomer og tegn på meningitis (se pkt. 4.4).

Forhøjede niveauer af kreatinkinase

Forhøjede niveauer af kreatinkinase var normalt asymptomatiske. Monitorering af kreatinkinase anbefales. Det bør overvejes at seponere ziconotid i tilfælde af stigende eller signifikant forhøjede

niveauer af kreatinkinase i forbindelse med kliniske symptomer som myopati eller rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

CNS-bivirkninger

Kognitive og neuropsykiatriske bivirkninger er almindelige hos patienter, der behandles med ziconotid. Kognitiv hæmning fremkommer normalt efter flere ugers behandling. Episoder med akutte psykiske forstyrrelser, såsom hallucinationer, paranoide reaktioner, fjendtlighed, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med ziconotid. Dosis bør nedsættes eller ziconotid seponeres, hvis der udvikles tegn og symptomer på kognitiv hæmning eller neuropsykiatriske bivirkninger, men co-faktorer bør også overvejes. De kognitive virkninger af ziconotid er normalt reversible i løbet af 1 - 4 uger efter seponering af lægemidlet, men kan vare ved i nogle tilfælde. Det anbefales, at patienterne evalueres neuropsykiatrisk før og efter intratekalt ziconotid påbegyndes (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I intravenøse infusionsstudier fik raske mandlige frivillige ziconotid ved doser på op til 70.000 µg/dag eller 3.200 gange den maksimalt anbefalede daglige intratekale infusionsdosis. Postural hypotension blev observeret hos næsten alle forsøgspersoner, som fik høje intravenøse doser af ziconotid.

Den maksimalt anbefalede intratekale dosis er 21,6 µg/dag. Den maksimalt tilsigtede intratekale dosis ziconotid i kliniske forsøg var 912 µg/dag efter stigende titrering over 7 dage.

Symptomer

I ét klinisk studie fik en mandlig cancerpatient en utilsigtet IT ziconotid overdosis på 744 µg over en 24 timers periode (31 µg/time) og genoptog behandling ved den tilsigtede dosis efter at have oplevet en reduktion fra 82 til 2,5 mm i Visuel Analog Skala (VAS-skala) til måling af smerteintensitet. Hos nogle patienter, som fik intratekale doser større end den maksimalt anbefalede dosis, blev der observeret unormalt store farmakologiske virkninger, f.eks. ataxi, nystagmus, svimmelhed, stupor, nedsat bevidsthedsniveau, muskelspasmer, konfusionstilstand, sedation, hypotension, afasi, taleforstyrrelse, kvalme og opkastning. Der var ingen indikation på nedsat åndedrætsfunktion. De fleste patienter under observation kom sig inden for 24 timer efter afbrydelse af lægemidlet.

Behandling

Generelle medicinske, støttende forholdsregler skal tages over for patienter, som får en overdosis, indtil de unormalt store farmakologiske virkninger af lægemidlet er opklaret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika: Andre analgetika og antipyretika ATC-kode: N02BG08

Virkningsmekanisme

Ziconotid er en syntetisk analog af en ω-conopeptid, MVIIA, som findes i giften i havsneglen *Conus magus*. Det er en N-type calciumkanal-blokker (NCCB). NCCer regulerer neurotransmitter frigørelse i specifikke neuronale populationer, som behandler smerte i rygmargen. Ved at binde sig til disse neuronale NCCer hæmmer ziconotid den spændingsafhængige calcium-strøm i at gå ind i de primære

nociceptive afferenter, som terminerer i de superficielle lag af rygmargens dorsale horn. Dette resulterer i hæmning af deres frigørelse af neurotransmitterne (inklusive substans P) og herigennem det spinale smertesignal.

Farmakodynamisk virkning

Selv om der er observeret statistisk signifikant sammenhæng og rimelig korrelation mellem cerebrospinal væske (CSF) eksponering (AUC, C_{max}) og målinger af klinisk respons efter 1 times IT administration, er der stadig ikke identificeret veldefinerede sammenhænge mellem dosis/koncentration og respons. Mange responderende patienter opnår tæt ved maksimal analgesi inden for nogle få timer efter indgift af en passende dosis. Dog kan de maksimale virkninger hos nogle patienter være forsinket i cirka 24 timer. Fordi analgesi opnås og bivirkninger forekommer ved samme eller lignende doser, er det anbefalede interval mellem dosisforøgelse 48 timer eller mere. Til håndtering af bivirkninger kan dosen om nødvendigt sættes ned ved en hvilken som helst mængde (inklusive ophør med infusionen).

Bivirkninger i nervesystemet, i særdeleshed svimmelhed, kvalme og abnorm gangart, synes at være korreleret til CSF eksponering, selv om en definitiv sammenhæng ikke er blevet fastslået.

Lav plasma eksponering optræder under IT infusion på grund af de anbefalede lave IT infusionshastigheder og den relativt hurtige plasma clearance (se pkt. 5.2). Derfor bør de farmakologiske virkninger relateret til systemisk eksponering være minimal.

Den gennemsnitlige responsdosis er cirka 6,0 µg/dag, og cirka 75 % af de responderende patienter kræver $\leq 9,6$ µg/dag. For at begrænse forekomsten af alvorlige bivirkninger anbefales en maksimal dosis på 21,6 µg/dag. Imidlertid er det i kliniske forsøg observeret, at patienter, som tolererer doser på 21,6 µg/dag efter langsom titrering over en 3 til 4 ugers periode, generelt tolererer højere doser op til 48,0 µg/dag.

Der er hos patienter ingen evidens på udvikling af farmakologisk tolerans over for ziconotid. I betragtning af de begrænsede data kan udvikling af tolerans dog ikke udelukkes. Undersøgelse af det intratekale kateters åbenhed bør overvejes, hvis den krævede ziconotid dosis bliver ved med at blive sat op, og der ikke observeres fordele af behandlingen eller forværring af bivirkningerne.

Alternative doseringsregimer, herunder en påbegyndt dosering med lavere doser ziconotid og bolusadministration, er blevet undersøgt i et begrænset antal studier, som er tilgængelige i litteraturen.

Anvendelsen af lavere doser via kontinuerlig administration viste, at der blev opnået en virkning med færre bivirkninger.

Studier med bolusadministration tyder på, at en bolusdosering kan være nyttig til at identificere patienter, som kan drage fordel af en langvarig anvendelse af ziconotid, men det kan imidlertid føre til flere bivirkninger end administration med kontinuerlig infusion.

Disse studier tyder på, at disse alternative administrationsmetoder af ziconotid kan være en mulighed, men grundet det begrænsede antal patienter er disse resultater imidlertid inkonklusive, og der er aktuelt ikke tilstrækkelige beviser tilgængelige til at give afgørende anbefalinger for sådanne alternative doseringsregimer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført tre placebo-kontrollerede kliniske forsøg med IT ziconotid.

To korttidsstudier, 95-001 (malign smerte), 96-002 (non-malign smerte), der involverede 366 patienter, har vist effekten af intratekal ziconotid hos patienter med svær kronisk smerte. Til måling af primær effekt blev der anvendt en Visuel Analog Skala (VAS-skala) til måling af

smerteintensitet. Disse studier var af kort varighed, henholdsvis 5 og 6 dage, og anvendte en hurtigere dosisøgning og højere doser end anbefalet i pkt. 4.2.

Effektræsultater fra studie 95-001

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Middel VAS-score ved basislinien i mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	0,91		
Median	0,60		
Område	0,074 - 9,36		

^aRespondere blev defineret som patienter, der 1) oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinien; 2) fik stabile eller nedsatte samtidige opioide analgetika; og 3) hvis de fik opiatier før infusionen, blev de ved med at få samme type opiatier.

SD –Standard Deviation (Standardafvigelse).

Effektræsultater fra studie 96-002

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Middel VAS-score ved basislinien i mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	1,02		
Median	0,50		
Område	0,019 - 9,60		

^aRespondere blev defineret som patienter, der 1) oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinien; 2) fik stabile eller nedsatte samtidige opioide analgetika; og 3) hvis de fik opiatier før infusionen, blev de ved med at få samme type opiatier.

^b164 patienter afgav VAS-score for ziconotid ved slutningen af titreringen.

SD –Standard Deviation (Standardafvigelse).

Ætiologien af smerte i studie 95-001 (malign smerte) og 96-002 (non-malign smerte) varierede og omfattede knoglesmerte (n = 38) mest forårsaget af knoglemetastaser (n = 34), myelopati (n = 38) hvoraf halvdelen omfattede beskadigelse af rygmærven med paralyse (n = 19), neuropati (n = 79), radikulopati (n = 24), smerte i rygsøjle (n = 91) mest forårsaget af fejlslagen ryggkirurgi (n = 82), og

andre ætiologier (n = 82). Nogle patienters smerte havde mere end én årsag. Effektiviteten af intratekal ziconotid var tydelig i alle grupper.

Studie 301 (n = 220) var af længere varighed (21 dage), involverede flere forsigtige optitreringer og lavere doser intratekal ziconotid; og studiet rekrutterede den mest refraktære patientpopulation i de tre studier. Hos alle patienter i studie 301 havde IT behandling med kombinationsanalgetika slået fejl, og deres læger vurderede, at 97 % af patienterne var refraktære over for aktuelt tilgængelige behandlinger. Flertallet havde smerte i rygsøjlen (n = 134), især fejlslagen rygkirurgi (n = 110); en mindre del havde neuropati (n = 36). Kun fem havde malign smerte. Det primære endepunkt var den procentmæssige ændring i VAS-score. Effekten af intratekal ziconotid var i studie 301 mindre end i de forrige to kortvarige studier. Hyppigheden og sværheden af bivirkninger var ligeledes lavere.

Effektresultater fra studie 301

Parameter	Initial tilskrivning af behandling		p-værdi
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Middel VAS-score ved basislinjen i mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Middel VAS-score ved slutningen af den initiale titrering i mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% forbedring i VAS-score ved slutningen af den initiale titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dosis ved slutningen af titreringen (µg/t)			
Middel	0,29		
Median	0,25		
Område	0,0 - 0,80		

^aRespondere blev defineret som patienter, der oplevede et ≥ 30 % fald i VAS-score sammenlignet med basislinjen.

SD – Standard Deviation (Standardafvigelse).

Kombinationsstudier med IT morfin

De kliniske forsøg 201 og 202 indikerer, at kombinationen af IT ziconotid og IT morfin effektivt kan reducere smerte og nedsætte brugen af systemiske opioider over en forlænget tidsperiode hos patienter, hvis smerte blev utilstrækkeligt kontrolleret med deres maksimalt tolererede IT ziconotid dosis (middel 8,7 µg/dag, gennemsnitlig 25,7 µg/dag, forsøg 201) eller med IT morfin alene (forsøg 202). Når IT ziconotid tilføjes til stabile doser af IT morfin, som ved initiering af IT ziconotid monoterapi, kan der optræde psykotiske bivirkninger (f.eks. hallucinationer, paranoide reaktioner) eller afbrydelse på grund af forøget forekomst af bivirkninger (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

CSF farmakokinetikken af ziconotid er blevet studeret efter én times IT infusioner på 1 - 10 µg ziconotid hos patienter med kronisk smerte. Plasma farmakokinetikken efter intravenøse doser (0,3 – 10 µg/kg/24 t) blev ligeledes undersøgt. Nedenfor er opstillet et sammendrag af IT og intravenøse farmakokinetiske data.

CSF og plasma farmakokinetikken af ziconotid [middel \pm SD (median)]

Indgivelsesvej	Væske matrix	Antal patienter	CL (ml/min)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (t)
Intratekal	CSF	23	$0,38 \pm 0,56$ (0,26)	155 ± 263 (99)	$4,6 \pm 0,9$ (4,5)
Intravenøs	Plasma	21	270 ± 44 (260)	$30,460 \pm 6,366$ (29,320)	$1,3 \pm 0,3$ (1,3)

CL = clearance; Vd = distributionsvolumen; $t_{1/2}$ = halveringstid

Absorption:

Efter én times IT administration (1 – 10 μ g) var værdierne for både kumulativ eksponering (AUC; område: 83,6 – 608 ng/t/ml) og peak eksponering (C_{max} ; område: 16,4 – 132 ng/ml) variable og dosisafhængige, men syntes kun omtrentligt dosis-proportionale. Plasma koncentrationerne efter kontinuerlig (≥ 48 t) IT infusion ($\leq 21,6$ μ g/dag) viste sig at være relativt lave og typisk ikke-målbare (dvs. cirka 80 % af plasma prøverne indsamlet fra smertepatienter indeholder intet kvantificerbart lægemiddel; $< 0,04$ ng/ml). Der er ikke observeret akkumulation af ziconotid i plasma efter længevarende IT administration (op til 9 måneder).

Fordeling:

Median ziconotid CSF fordelingsvolumen (Vd: 99 ml) ligger mellem rygmargens CSF volumen (cirka 75 ml) og totalt CSF volumen (cirka 130 ml). Ziconotid synes hovedsageligt at fordeles inde i CSF, indtil det overføres til det systemiske kredsløb. Når ziconotid når det systemiske kredsløb, synes det at blive fordelt mere ekstensivt, baseret på et plasma fordelingsvolumen på cirka 30 l, og er kun cirka 53 % bundet (non-specifikt) til humane plasma proteiner.

Biotransformation:

Ziconotid er et peptid, der består af 25 naturligt forekommende aminosyrer af L-konfiguration, og synes ikke at blive synderligt metaboliseret i CSF. Efter passage ind i det systemiske kredsløb forventes ziconotid at være primært disponeret til proteolytisk spaltning af diverse ubikvitære peptidaser/proteaser, der er tilstede i de fleste organer (f.eks. nyre, lever, lunge, muskel etc.), og det bliver derved degraderet til peptidfragmenter og dets individuelle frie aminosyrebestanddele. De genererede frie aminosyrer forventes at blive optaget af cellulære transportsystemer og enten udsat for normal intermediær metabolisme eller anvendt som substrater til konstitutive biosyntetiske processer. På grund af den brede distribution af disse peptidaser forventes det ikke, at nedsat lever- eller nyrefunktion vil have indflydelse på den systemiske clearance af ziconotid. Den biologiske aktivitet af de forskellige forventede proteolytiske nedbrydningsprodukter er ikke blevet vurderet. Det er usandsynligt, at ziconotids nedbrydningsprodukter vil have signifikant biologisk aktivitet, da peptider bestående af individuelle peptid løkke-strukturer har vist sig at have bindingsaffiniteter for N-type spændingsafhængige calciumkanaler, der er flere størrelsesordener lavere end moderstoffets (ziconotid).

Elimination:

Middel ziconotid CL (0,38 ml/min) nærmer sig voksen human CSF omsætningshastighed (0,3 – 0,4 ml/min). Derfor viser ziconotid sig hovedsagelig at blive elimineret fra CSF (middel $t_{1/2}$ = 4,6 t) ved totalflow af CSF ud af CNS gennem granulationes arachnoidales med efterfølgende overførsel ind i det systemiske kredsløb. Meget lave cirkulerende plasma koncentrationer af ziconotid kan observeres efter IT administration på grund af både den lave IT infusionshastighed og relativt hurtige plasma clearance. Middel plasma eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) er 1,3 timer. Ziconotid er en peptid med relativ lav molekylærvægt (MW = 2,639) og bliver filtreret af nyrens glomerulus, men kun minimale mængder ziconotid (< 1 %) genindvindes i human urin efter intravenøs infusion. Dette skyldes, at næsten alt det filtrerede aktive stof hurtigt gennemgår endocytose og ultimativt transporteres tilbage til det systemiske kredsløb.

Nedsat nyre- og leverfunktion:

Der er ikke udført formelle studier af effekten af nedsat nyre- eller leverfunktion. Dog forventes det ikke, at nedsat nyre- eller leverfunktion vil påvirke den systemiske eksponering af ziconotid signifikant, da peptidaser er til stede i forskellige organer i kroppen.

Andre specielle populationer:

Selv om der kun er begrænsede data tilgængelige, er der ingen udtalt virkning af race, højde, vægt, køn eller alder på CSF ziconotid eksponering efter IT administration.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

I studier med subkronisk kontinuerlig intratekal infusion hos rotter og hunde blev der observeret adfærdsvirkninger ved doser ≥ 8 gange den maksimalt anbefalede kliniske intratekale infusionsdosis på 21,6 µg/dag (på en mg/kg basis). Disse virkninger blev defineret som unormalt store farmakologiske virkninger af ziconotid og ikke ved neurotoksiske læsioner eller toksicitet i målorganet. Observationerne omfattede transiente og reversible neurologiske virkninger, som inkluderede tremor, ukoordinerede bevægelser samt hyper- og hypoaktivitet.

Langtidskonsekvenserne på neuronal funktion af kontinuerlig N-type calciumkanalblokker er ikke blevet påvist hos forsøgsdyr. Ændringer i neurologisk signalering er ikke blevet undersøgt hos forsøgsdyr. Ziconotid inducerede ikke bakteriel genmutation og var ikke genotoksisk. Der er ikke udført kroniske dyreforsøg til at vurdere ziconotids carcinogene potentiale. Imidlertid inducerede ziconotid ikke celletransformation i *in vitro* forsøg med syriske hamsterfostre (SHE) og forøgede ikke celleproliferation (præneoplastisk dannelse af læsioner) eller apoptose efter subkronisk intratekal eksponering hos hunde.

I fertilitetsstudier med rotter var der ingen virkning hos hanner, mens der hos hunner blev observeret reduktion i corpora lutea, implantationssteder og antallet af levende fostre. Der blev ikke set bivirkninger på hunkønsreproduktion og postnatal udvikling hos rotter ved systemisk eksponering op til 2.300 gange de humane eksponeringer ved den maksimalt anbefalede intratekale dosis.

Ziconotid var ikke teratogen hos rotter og kaniner ved eksponeringer < 100 gange de humane plasma niveauer.

Disse resultater indikerer ikke en signifikant risiko for mennesker på grund af de relativt høje systemiske eksponeringer, der var nødvendige til at frembringe disse virkninger hos rotter og kaniner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Methionin
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (pH-justering)
Natriumhydroxid (pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Opbevaringstid efter anbrud (fortyndet præparat)

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 60 dage ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, hvis det er fortyndet, omgående overføres til infusionspumpen. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og tilstande inden brug brugerens ansvar. Disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I glas hætteglas med butylgummiprop belagt med fluorineret polymer.

Hvert hætteglas indeholder 1, 2 eller 5 ml infusionsvæske, opløsning.

Ét hætteglas per karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvis der kræves fortynding, skal Prialt inden brug fortyndes aseptisk med ukonservet natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrationen af den opløsning, som anvendes i infusionspumpen må ikke være lavere end 5 µg/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 µg/ml i en intern pumpe.

Der skal anvendes strenge aseptiske procedurer under klargøring og håndtering af infusionsvæsken og genopfyldning af pumpen. Patienten og sundhedspersonalet skal være fortrolige med håndtering af det eksterne eller interne infusionssystem og skal være opmærksomme på nødvendigheden af at undgå infektion.

Specifikke anvisninger vedrørende brug af pumperne skal fremskaffes fra fremstilleren.

Prialt har vist sig at være kemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchronmed pumpe og den eksterne CADD-Micro pumpe ved de koncentrationer, der er angivet ovenfor. Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 14 dage ved 37 °C i Synchronmed pumpen, når pumpen ikke tidligere er blevet eksponeret for lægemidlet. Den første påfyldning skal derfor udskiftes efter 14 dage.

Prialt var stabil i 60 dage ved 37 °C i Synchronmed pumpen, som tidligere var eksponeret for lægemidlet. Stabilitet er dokumenteret i 21 dage ved stuetemperatur i CADD-Micro pumpen.

De tekniske data gives kun til information og bør ikke begrænse sundhedsudbyderens valg. Til indgivelse af Prialt bør der anvendes CE mærkede pumper, svarende til Synchronmed og CADD-Micro pumpen.

Pumper, der tidligere er anvendt til at indgive andre lægemidler med, skal gennemskyldes tre gange med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) (uden konserveringsmiddel), inden de påfyldes Prialt. Indtrængen af luft i pumpereservoiret eller –patronen bør minimeres, da ilt kan forringe ziconotid.

Inden påbegyndelse af behandlingen skal en intern pumpe gennemskyldes tre gange med 2 ml Prialt ved 25 µg/ml. Koncentrationen af Prialt kan i en ubrugt pumpe blive reduceret på grund af absorptionen på anordningens overflade og/eller fortynding på grund af restskyllervæske i anordningens hulrum. På grund af dette bør reservoiret, efter den første brug af Prialt, tømmes og genfyldes efter 14 dage. Efterfølgende bør pumpen tømmes og genfyldes hver 60. dage.

Prialt bør undersøges visuelt for partikler og misfarvning inden administrationen. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der observeres partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/302/001 – 1 ml infusionsvæske, opløsning.
EU/1/04/302/002 – 2 ml infusionsvæske, opløsning.
EU/1/04/302/003 – 5 ml infusionsvæske, opløsning.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar 2005
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Prialt findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER (E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER (E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvæske, opløsning
ziconotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat)
Hvert hætteglas indeholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

methionin, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 20 ml
500 mikrogram/20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intratekal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/302/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prial 25 µg/ml infusionsvæske, opløsning
ziconotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat)
Hvert hætteglas indeholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

methionin, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

1 hætteglas med 20 ml
500 mikrogram/20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intratekal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/302/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvæske, opløsning
ziconotid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml:

Hver ml indeholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat)
Hvert hætteglas indeholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).

2 ml:

Hver ml indeholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
Hvert hætteglas indeholder 200 mikrogram ziconotid (som acetat).

5 ml:

Hver ml indeholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
Hvert hætteglas indeholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

methionin, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning.

1 ml:

1 hætteglas med 1 ml
1 ml
100 mikrogram/1 ml

2 ml:

1 hætteglas med 2 ml
2 ml
200 mikrogram/2 ml

5 ml:

1 hætteglas med 5 ml
5 ml
500 mikrogram/5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intratekal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Prialt 100 µg/ml/infusion

Ziconotid

Intratekal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 ml

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvæske opløsning

Ziconotid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Prialt
3. Sådan skal De bruge Prialt
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prialt indeholder det aktive stof ziconotid, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes analgetika eller 'smertestillende midler'. Prialt anvendes til behandling af svære, længevarende smerter hos voksne, som har behov for at få et smertestillende middel via intratekal injektion (injektion i området omkring rygmarven og hjernen).

2. Det skal De vide, før De begynder at få Prialt

De må ikke få Prialt:

- hvis De er allergisk over for ziconotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prialt (angivet i punkt 6).
- hvis De får et kræftlægemiddel i området omkring rygmarven.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Prialt

- Følgerne efter langvarig behandling med Prialt er usikre på nuværende tidspunkt, og risikoen for skadelig virkning på rygmarven er endnu ikke udelukket. Hvis langvarig behandling er nødvendig, kan kontrol være nødvendig (besluttet af Deres læge).
- Hvis De får Prialt via en pumpe, som De bærer uden på kroppen, er det vigtigt, at De én gang om dagen kontrollerer, om der er tegn på infektion på det sted, hvor slangen føres ind i kroppen.
- Hvis De observerer tegn på infektion omkring slangen såsom rødmen af huden, hævelse, smerte eller udflåd, skal De omgående kontakte Deres læge og få behandling for infektionen.
- Hvis der opstår ømhed i området omkring slangen uden tegn på infektion, bør De rådføre Dem med Deres læge så hurtigt som muligt, da ømhed kan være et tidligt tegn på infektion.
- Hvis De får Prialt via en pumpe, som De bærer uden på kroppen, og hvis en del af slangesystemet river sig løs, skal De omgående kontakte Deres læge eller sundhedspersonalet.
- Hvis De har et eller flere af følgende symptomer: høj temperatur, hovedpine, nakkestivhed, træthed, konfusion, kvalme, opkastning eller af og til får anfald, kan disse symptomer være tegn på meningitis. De skal omgående kontakte Deres læge, hvis De oplever et eller flere af ovenstående symptomer.
- Hvis De bemærker nogen uønsket ændring i Deres tænkemåde, humør eller hukommelse, bør De underrette Deres læge herom.
- Hvis De får kemoterapi, skal De underrette Deres læge herom.

- De kan have et forhøjet niveau af et enzym kaldet kreatinkinase i blodet, og selvom dette normalt ikke forårsager nogen symptomer eller problemer, er det sandsynligt, at Deres læge vil overvåge niveauet af dette. Desuden kan De også af og til få muskelproblemer. Hvis dette er tilfældet, skal De straks fortælle det til Deres læge, da han/hun kan beslutte at stoppe Deres behandling med Prialt.
- De bør straks fortælle det til Deres læge, hvis De får nogle af de følgende symptomer efter Deres behandling: pludselig hvæsen, åndedrætsbesvær, smerter i brystet, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt og kløe (især hvis det påvirker hele kroppen). Disse kan være tegn på en alvorlig overfølsomhedsreaktion.
- Hos patienter, der lider af svære langvarige smerter, er der en større risiko for selvmord og selvmordsforsøg end i den generelle befolkning. Prialt kan også forårsage eller forværre depression hos allerede disponerede personer. Hvis De oplever depression eller tidligere har haft depression, skal De informere Deres læge eller sundhedspersonalet, før De begynder at få Prialt. Hvis De, efter Prialt startes, oplever en forværring af Deres depression, eller De har andre symptomer, der påvirker Deres humør, skal De informere Deres læge eller sundhedspersonalet.
- De kan opleve dødsghed eller at De ikke er helt bevidst om Deres omgivelser, mens De får behandlingen. Hvis dette sker, skal De straks fortælle det til Deres læge, da han/hun kan beslutte at stoppe Deres behandling med Prialt.

Børn og unge

Prialt bør ikke anvendes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Prialt

Fortæl altid lægen, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig (for eksempel baclofen til behandling af muskelspasticitet, clonidin til behandling af højt blodtryk, bupivacain til lokalbedøvelse, morfin mod smerter, propofol til fuld bedøvelse eller andre lægemidler, der administreres via intratekal injektion (injektion i det hulrum, der omgiver rygmarven og hjernen). De vil muligvis blive søvngig, hvis De får Prialt sammen med visse andre smertestillende lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke, om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Prialt bør ikke anvendes under graviditeten eller til frugtbare kvinder, som ikke anvender sikker kontrception.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er rapporteret, at brugen af Prialt kan forårsage konfusion og søvngighed. Spørg Deres læge til råds, inden De fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. maksimalt anbefalet intratekal dosis (21,6 µg/dag), d.v.s. den er det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal De bruge Prialt

Deres behandling med Prialt vil blive forestået af en læge, der har erfaring i at give medicin i området omkring rygsøjlen samt i brugen af interne og eksterne infusionspumper.

Den anbefalede startdosis er ikke mere end 2,4 mikrogram pr. dag. Deres læge vil, alt efter sværheden af Deres smerte, justere dosen af Prialt ved at tilføje ikke over 2,4 mikrogram/dag. Maksimumdosis er 21,6 mikrogram/dag. I starten af behandlingen kan Deres læge øge dosis hver dag, hver anden dag eller oftere. Hvis bivirkningerne er for store kan dosis om nødvendigt blive sat ned eller injektionen afbrudt.

Prialt bliver givet som en meget langsom injektion i området omkring rygmarven (intratekal anvendelse). Medicinen vil blive administreret kontinuerligt fra en pumpe, som enten er indopereret i bugvæggen, eller som bliver båret i en bæltepung. Deres læge vil tale med Dem om, hvilken slags pumpe der vil være bedst egnet til Dem, og hvornår pumpen skal fyldes op.

Hvis De føler, at De stadig har for stærke smerter, mens De får Prialt, eller hvis bivirkningerne er for voldsomme, bør De underrette Deres læge herom.

Før Deres læge giver Dem Prialt, vil han/hun muligvis beslutte langsomt at ophøre med at give Dem opiater (andre former for medicin, som anvendes til at behandle smerter) i rygmarven og i stedet erstatte dem med alternative smertestillende lægemidler.

Hvis De har fået for meget Prialt

Hvis De får mere Prialt, end Deres læge havde påtænkt, vil De muligvis føle Dem utilpas og f.eks. opleve tegn på konfusion, taleproblemer, vanskelighed ved at finde ord, overdreven rystelse, omtågethed, voldsom søvnighed, kvalme eller opkastning. Hvis dette sker, skal De omgående kontakte Deres læge eller hospital.

Spørg lægen, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

De skal straks fortælle det til lægen, hvis De bemærker følgende alvorlige bivirkninger, da De kan have behov for akut behandling.

- Meningitis (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – er en inflammation (vævsirritation) i hjernens og rygmarvens hinde og skyldes normalt en infektion. Symptomer på meningitis er hovedpine, nakkestivhed, utilpashed ved udsættelse for skarpt lys, feber, opkastning, forvirring og døsighed.
- Krampeanfald (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – når kroppen ryster hurtigt og ukontrollabelt, er der tale om et krampeanfald. Under et krampeanfald trækker musklerne sig skiftevis sammen og afslappes, og personen kan blive bevidstløs.
- Selvmordstanker eller selvmordsforsøg (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Rabdomyolyse (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – er en nedbrydning af muskelfibre, hvilket kan medføre nyreskader. Symptomerne på rabdomyolyse er unormalt farvet urin (brunfarvet), nedsat urinproduktion, muskelsvaghed, muskelsmerter og ømme muskler.
- Koma (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – et bevidstløshedsniveau, hvor det er svært at få et respons fra personen eller få personen til at vågne op.
- Anafylaktisk reaktion (det er ukendt, hvor mange personer, dette berører) – er en svær allergisk reaktion, hvor tegnene er pludselig hvæsen, åndedrætsbesvær, smerter i brystet, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt og kløe (især hvis det påvirker hele kroppen).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Konfusion, svimmelhed, sløret syn, hovedpine, hurtige frem-og-tilbage bevægelser af øjnene, hukommelsestab eller dårlig hukommelse (glemsomhed), opkastning, kvalme, generel svaghed og søvnighed.

Almindelige (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 personer)

Nedsat appetit, angstelse eller forværret angstelse, hallucinationer, ude af stand til at falde i søvn eller blive ved med at sove, ophidselse, desorientering, depression eller forværret depression, nervøsitet, humørsvingninger, ændringer i den mentale tilstand (unormal tænkemåde, forvirring), paranoia, irritabilitet, øget forvirring, vanskelighed ved at lære, huske eller tænke, nedsatte eller manglende reflekser, problemer med at udtrykke eller forstå ord, sløret tale, vanskelighed ved at tale eller tab af evnen til at tale, sløvhed, nedsat balance eller koordination, brændende fornemmelse, øget unormal følelse, nedsat bevidsthedsniveau (ingen respons eller næsten bevisløs), sedation, vanskelighed ved at koncentrere sig, problemer med lugtesansen, mærkelig eller ingen smagssans, rystelse, prikkende og stikkende fornemmelse, dobbeltsyn, synsforstyrrelse, overfølsomhed over for lys, tinnitus (ringetone i ørerne), svimmelhed eller en fornemmelse af at alting kører rundt, omtågethed eller svimmelhed når man står op, lavt blodtryk, kortåndethed, tør mund, smerte i mellemgulvet, forværret kvalme, diarré, forstoppelse, svedafsondring, kløe, muskelsvaghed, muskelspasmer, muskelkrampe, smerte i muskler eller led, vanskelighed ved eller smertefuld vandladning, vanskelighed ved at starte eller kontrollere uriner, følelse af nervøsitet, tendens til at falde, smerte eller forværret smerte, træthed, følelse af kulde, hævelse i ansigt, ben eller fødder, smerte i bryst, ændringer i blodkemien, nedsat mental funktion og vægttab.

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 personer)

Infektion i blodet, delirium (følelse af mental konfusion), psykotisk sygdom (unormale tanker og forestillinger), tankeforstyrrelser, unormale drømme, usammenhængende tale og adfærd, bevidsthedstab, koma, stupor (reagerer ikke/svær at vække), slagtilfælde, encefalopati (hjernesygdom), aggressivitet, unormal hjerterytme, åndedrætsbesvær, fordøjelsesbesvær, udslæt, betændelse i muskler, rygsmerter, muskeltrækninger, smerter i nakken, akut nyresvigt, unormal måling af hjertets aktivitet (ekg), forhøjet legemstemperatur, vanskelighed ved at gå.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Prialt efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 60 dage ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, hvis det er fortyndet, omgående overføres til infusionspumpen. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og tilstande inden brug brugerens ansvar. Disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker misfarvning eller uklarhed eller partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Prialt indeholder:

- Aktivt stof: ziconotid.
- Én ml opløsning indeholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat).
- Hvert 20 ml hætteglas indeholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).
- Øvrige indholdsstoffer: methionin, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid

Udseende og pakningstørrelser

Prialt er en infusionsvæske, opløsning (infusion). Opløsningen er klar og farveløs. Prialt leveres i pakninger indeholdende et enkelt hætteglas af 20 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

Fremstiller

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Duitsland/Allemagne/Deutschland)

Lietuva

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Vokietija)

България

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Allemagne/Deutschland)

Česká republika

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Německo)

Magyarország

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Németország)

Danmark

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Saksamaa)

Ελλάδα

RIEMSER Pharma GmbH
Τηλ: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Γερμανία)

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

KEOCYT
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Njemačka)

Ireland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germany)

Ísland

RIEMSER Pharma GmbH
Sími: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Þýskaland)

Malta

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Il-Ġermanja/Germany)

Nederland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Duitsland)

Norge

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Tel: +43 (0)1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
Tel: +48 (0)22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00
(Spanien)

România

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germania)

Slovenija

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Nemčija)

Slovenská republika

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Nemecko)

Italia

Euromed S.R.L.
Tel: +39 (0)081 241 5204
moreinfo@euromed.it

Suomi/Finland

RIEMSER Pharma GmbH
Puh/Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Saksa/Tyskland)

Κύπρος

RIEMSER Pharma GmbH
Τηλ: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Γερμανία)

Sverige

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

Latvija

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Vācija)

United Kingdom (Northern Ireland)

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germany)

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering**

Prialt leveres som en klar, farveløs opløsning i hætteglas, til engangsbrug. Den bør undersøges visuelt for partikler og misfarvning inden administrationen. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der observeres partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis der kræves fortynding, skal Prialt inden brug fortyndes aseptisk med ukonserveret natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrationen af den opløsning, som anvendes i infusionspumpen må ikke være lavere end 5 µg/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 µg/ml i en intern pumpe.

Der skal anvendes strenge aseptiske procedurer under klargøring og håndtering af infusionsvæsken og genopfyldning af pumpen. Patienten og sundhedspersonalet skal være fortrolige med håndtering af det eksterne eller interne infusionssystem og skal være opmærksomme på nødvendigheden af at undgå infektion.

Specifikke anvisninger vedrørende brug af pumperne skal fremskaffes fra fremstilleren.

Prialt har vist sig at være kemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchromed pumpe og den eksterne CADD-Micro pumpe ved de koncentrationer, der er angivet ovenfor. Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 14 dage ved 37 °C i Synchromed pumpen, når pumpen ikke tidligere er blevet eksponeret for lægemidlet. Den første påfyldning skal derfor udskiftes efter 14 dage.

Prialt var stabil i 60 dage ved 37 °C i Synchronomed pumpen, som tidligere var eksponeret for lægemidlet. Stabilitet er dokumenteret i 21 dage ved stuetemperatur i CADD-Micro pumpen.

De tekniske data gives kun til information og bør ikke begrænse sundhedsudbyderens valg. Til indgivelse af Prialt bør der anvendes CE mærkede pumper, svarende til Synchronomed og CADD-Micro pumpen.

Pumper, der tidligere er anvendt til at indgive andre lægemidler med, skal gennemskylles tre gange med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) (uden konserveringsmiddel), inden de påfyldes Prialt. Indtrængen af luft i pumpereservoiret eller –patronen bør minimeres, da ilt kan forringe ziconotid.

Inden påbegyndelse af behandlingen skal en intern pumpe gennemskylles tre gange med 2 ml Prialt ved 25 µg/ml. Koncentrationen af Prialt kan i en ubrugt pumpe blive reduceret på grund af absorptionen på anordningens overflade og/eller fortynding på grund af restskyllvæske i anordningens hulrum. På grund af dette bør reservoiret, efter den første brug af Prialt, tømmes og genfyldes efter 14 dage. Efterfølgende bør pumpen tømmes og genfyldes hver 60. dage.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvæske opløsning

Ziconotid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Prialt
3. Sådan skal De bruge Prialt
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prialt indeholder det aktive stof ziconotid, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes analgetika eller 'smertestillende midler'. Prialt anvendes til behandling af svære længevarende smerter hos voksne, som har behov for at få et smertestillende middel via intratekal injektion (injektion i området omkring rygmarven og hjernen).

2. Det skal De vide, før De begynder at få Prialt

De må ikke få Prialt:

- hvis De er allergisk over for ziconotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prialt (angivet i punkt 6).
- hvis De får et kræftlægemiddel i området omkring rygmarven.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Prialt

- Følgerne efter langvarig behandling med Prialt er usikre på nuværende tidspunkt, og risikoen for skadelig virkning på rygmarven er endnu ikke udelukket. Hvis langvarig behandling er nødvendig, kan kontrol være nødvendig (besluttet af Deres læge).
- Hvis De får Prialt via en pumpe, som De bærer uden på kroppen, er det vigtigt, at De én gang om dagen kontrollerer, om der er tegn på infektion på det sted, hvor slangen føres ind i kroppen.
- Hvis De observerer tegn på infektion omkring slangen såsom rødmen af huden, hævelse, smerte eller udflåd, skal De omgående kontakte Deres læge og få behandling for infektionen.
- Hvis der opstår ømhed i området omkring slangen uden tegn på infektion, bør De rådføre Dem med Deres læge så hurtigt som muligt, da ømhed kan være et tidligt tegn på infektion.
- Hvis De får Prialt via en pumpe, som De bærer uden på kroppen, og hvis en del af slangesystemet river sig løs, skal De omgående kontakte Deres læge eller sundhedspersonalet.
- Hvis De har et eller flere af følgende symptomer: høj temperatur, hovedpine, nakkestivhed, træthed, konfusion, kvalme, opkastning eller af og til får anfald, kan disse symptomer være tegn på meningitis. De skal omgående kontakte Deres læge, hvis De oplever et eller flere af ovenstående symptomer.
- Hvis De bemærker nogen uønsket ændring i Deres tænkemåde, humør eller hukommelse, bør De underrette Deres læge herom.
- Hvis De får kemoterapi, skal De underrette Deres læge herom.

- De kan have et forhøjet niveau af et enzym kaldet kreatinkinase i blodet, og selvom dette normalt ikke forårsager nogen symptomer eller problemer, er det sandsynligt, at Deres læge vil overvåge niveauet af dette. Desuden kan De også af og til få muskelproblemer. Hvis dette er tilfældet, skal De straks fortælle det til Deres læge, da han/hun kan beslutte at stoppe Deres behandling med Prialt.
- De bør straks fortælle det til Deres læge, hvis De får nogle af de følgende symptomer efter Deres behandling: pludselig hvæsen, åndedrætsbesvær, smerter i brystet, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt og kløe (især hvis det påvirker hele kroppen). Disse kan være tegn på en alvorlig overfølsomhedsreaktion.
- Hos patienter, der lider af svære, langvarige smerter, er der en større risiko for selvmord og selvmordsforsøg end i den generelle befolkning. Prialt kan også forårsage eller forværre depression hos allerede disponerede personer. Hvis De oplever depression eller tidligere har haft depression, skal De informere Deres læge eller sundhedspersonalet, før De begynder at få Prialt. Hvis De, efter Prialt startes, oplever en forværring af Deres depression, eller De har andre symptomer, der påvirker Deres humør, skal De informere Deres læge eller sundhedspersonalet.
- De kan opleve dødsghed, eller at De ikke er helt bevidst om Deres omgivelser, mens De får behandlingen. Hvis dette sker, skal De straks fortælle det til Deres læge, da han/hun kan beslutte at stoppe Deres behandling med Prialt.

Børn og unge

Prialt bør ikke anvendes til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Prialt

Fortæl altid lægen, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig (for eksempel baclofen til behandling af muskelspasticitet, clonidin til behandling af højt blodtryk, bupivacain til lokalbedøvelse, morfin mod smerter, propofol til fuld bedøvelse eller andre lægemidler, der administreres via intratekal injektion (injektion i det hulrum, der omgiver rygmarven og hjernen). De vil muligvis blive søvngig, hvis De får Prialt sammen med visse andre smertestillende lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke, om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Prialt bør ikke anvendes under graviditeten eller til frugtbare kvinder, som ikke anvender sikker kontrception.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er rapporteret, at brugen af Prialt kan forårsage konfusion og søvngighed. Spørg Deres læge til råds, inden De fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. maksimalt anbefalet intratekal dosis (21,6 µg/dag), d.v.s. den er det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal De bruge Prialt

Deres behandling med Prialt vil blive forestået af en læge, der har erfaring i at give medicin i området omkring rygsøjlen samt i brugen af interne og eksterne infusionspumper.

Den anbefalede startdosis er ikke mere end 2,4 mikrogram pr. dag. Deres læge vil, alt efter sværheden af Deres smerte, justere dosen af Prialt ved at tilføje ikke over 2,4 mikrogram/dag. Maksimumdosis er 21,6 mikrogram/dag. I starten af behandlingen kan Deres læge øge dosis hver dag, hver anden dag eller oftere. Hvis bivirkningerne er for store kan dosis om nødvendigt blive sat ned eller injektionen afbrudt.

Prialt bliver givet som en meget langsom injektion i området omkring rygmarven (intratekal anvendelse). Medicinen vil blive administreret kontinuerligt fra en pumpe, som enten er indopereret i bugvæggen, eller som bliver båret i en bæltepung. Deres læge vil tale med Dem om, hvilken slags pumpe der vil være bedst egnet til Dem, og hvornår pumpen skal fyldes op.

Hvis De føler, at De stadig har for stærke smerter, mens De får Prialt, eller hvis bivirkningerne er for voldsomme, bør De underrette Deres læge herom.

Før Deres læge giver Dem Prialt, vil han/hun muligvis beslutte langsomt at ophøre med at give Dem opiater (andre former for medicin, som anvendes til at behandle smerter) i rygmarven og i stedet erstatte dem med alternative smertestillende lægemidler.

Hvis De har fået for meget Prialt

Hvis De får mere Prialt, end Deres læge havde påtænkt, vil De muligvis føle Dem utilpas og f.eks. opleve tegn på konfusion, taleproblemer, vanskelighed ved at finde ord, overdreven rystelse, omtågethed, voldsom søvnighed, kvalme eller opkastning. Hvis dette sker, skal De omgående kontakte Deres læge eller hospital.

Spørg lægen, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

De skal straks fortælle det til lægen, hvis De bemærker følgende alvorlige bivirkninger, da De kan have behov for akut behandling.

- Meningitis (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – er en inflammation (vævsirritation) i hjernens og rygmarvens hinde og skyldes normalt en infektion. Symptomer på meningitis er hovedpine, nakkestivhed, utilpashed ved udsættelse for skarpt lys, feber, opkastning, forvirring og døsighed.
- Krampeanfald (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – når kroppen ryster hurtigt og ukontrollabelt, er der tale om et krampeanfald. Under et krampeanfald trækker musklerne sig skiftevis sammen og afslappes, og personen kan blive bevidstløs.
- Selvmordstanker eller selvmordsforsøg (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- Rabdomyolyse (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – er en nedbrydning af muskelfibre, hvilket kan medføre nyreskader. Symptomerne på rabdomyolyse er unormalt farvet urin (brunfarvet), nedsat urinproduktion, muskelsvaghed, muskelsmerter og ømme muskler.
- Koma (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) – et bevidstløshedsniveau, hvor det er svært at få et respons fra personen eller få personen til at vågne op.
- Anafylaktisk reaktion (det er ukendt, hvor mange personer, dette berører) – er en svær allergisk reaktion, hvor tegnene er pludselig hvæsen, åndedrætsbesvær, smerter i brystet, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt og kløe (især hvis det påvirker hele kroppen).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Konfusion, svimmelhed, sløret syn, hovedpine, hurtige frem-og-tilbage bevægelser af øjnene, hukommelsestab eller dårlig hukommelse (glemsomhed), opkastning, kvalme, generel svaghed og søvnighed.

Almindelige (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 100 personer)

Nedsat appetit, angstelse eller forværret angstelse, hallucinationer, ude af stand til at falde i søvn eller blive ved med at sove, ophidselse, desorientering, depression eller forværret depression, nervøsitet, humørsvingninger, ændringer i den mentale tilstand (unormal tænkemåde, forvirring), paranoia, irritabilitet, øget forvirring, vanskelighed ved at lære, huske eller tænke, nedsatte eller manglende reflekser, problemer med at udtrykke eller forstå ord, sløret tale, vanskelighed ved at tale eller tab af evnen til at tale, sløvhed, nedsat balance eller koordination, brændende fornemmelse, øget unormal følelse, nedsat bevidsthedsniveau (ingen respons eller næsten bevidstløs), sedation, vanskelighed ved at koncentrere sig, problemer med lugtesansen, mærkelig eller ingen smagssans, rystelse, prikkende og stikkende fornemmelse, dobbeltsyn, synsforstyrrelse, overfølsomhed over for lys, tinnitus (ringetone i ørerne), svimmelhed eller en fornemmelse af at alting kører rundt, omtågethed eller svimmelhed når man står op, lavt blodtryk, kortåndethed, tør mund, smerte i mellemgulvet, forværret kvalme, diaré, forstoppelse, svedafsondring, kløe, muskelsvaghed, muskelspasmer, muskelkrampe, smerte i muskler eller led, vanskelighed ved eller smertefuld vandladning, vanskelighed ved at starte eller kontrollere urinering, følelse af nervøsitet, tendens til at falde, smerte eller forværret smerte, træthed, følelse af kulde, hævelse i ansigt, ben eller fødder, smerte i bryst, ændringer i blodkemien, nedsat mental funktion og vægttab.

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 til 10 ud af 1.000 personer)

Infektion i blodet, delirium (følelse af mental konfusion), psykotisk sygdom (unormale tanker og forestillinger), tankeforstyrrelser, unormale drømme, usammenhængende tale og adfærd, bevidsthedstab, koma, stupor (reagerer ikke/svær at vække), slagtilfælde, encefalopati (hjernesygdom), aggressivitet, unormal hjerterytme, åndedrætsbesvær, fordøjelsesbesvær, udslæt, betændelse i muskler, rygsmerter, muskeltrækninger, smerter i nakken, akut nyresvigt, unormal måling af hjertets aktivitet (ekg), forhøjet legemstemperatur, vanskelighed ved at gå.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Prialt efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 60 dage ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, hvis det er fortyndet, omgående overføres til infusionspumpen. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er opbevaringstider og tilstande inden

brug brugerens ansvar. Disse vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortynding er foregået under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Brug ikke lægemidlet, hvis De bemærker misfarvning eller uklarhed eller partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De du ikke smide medicinrester i afløbet, eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Prialt indeholder:

- Aktivt stof: ziconotid.
- Én ml opløsning indeholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
- Hvert 1 ml hætteglas indeholder 100 mikrogram; hvert 2 ml hætteglas indeholder 200 mikrogram; hvert 5 ml hætteglas indeholder 500 mikrogram.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): methionin, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid

Udseende og pakningstørrelser

Prialt er en infusionsvæske, opløsning (infusion). Opløsningen er klar og farveløs. Prialt leveres i pakninger indeholdende et enkelt hætteglas af enten 1 ml, 2 ml eller 5 ml. Alle pakningstørrelser er muligvis ikke markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald-Insel Riems
Tyskland

Fremstiller:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Duitsland/Allemagne/Deutschland)

Lietuva

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Vokietija)

България

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Allemagne/Deutschland)

Česká republika

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Německo)

Danmark

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

Deutschland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com

Eesti

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Saksamaa)

Ελλάδα

RIEMSER Pharma GmbH
Τηλ: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Γερμανία)

España

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

France

KEOCYT
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Njemačka)

Ireland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germany)

Magyarország

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Németország)

Malta

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Il-Ġermanja/Germany)

Nederland

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Duitsland)

Norge

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

Österreich

AGEA Pharma GmbH
Tel: +43 (0)1 336 01 41
office@ageapharma.com

Polska

IMED POLAND Sp. z o.o.
Tel: +48 (0)22 663 43 03
imed@imed.com.pl

Portugal

Esteve Pharmaceuticals, S.A.
Tel: +34 93 446 60 00
(Spanien)

România

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germania)

Slovenija

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Nemčija)

Ísland

RIEMSER Pharma GmbH
Sími: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Þýskaland)

Italia

Euromed S.R.L.
Tel: +39 (0)081 241 5204
moreinfo@euromed.it

Κύπρος

RIEMSER Pharma GmbH
Τηλ: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Γερμανία)

Latvija

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Vācija)

Slovenská republika

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Nemecko)

Suomi/Finland

RIEMSER Pharma GmbH
Puh/Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Saksa/Tyskland)

Sverige

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Tyskland)

United Kingdom (Northern Ireland)

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 338427-0
info@RIEMSER.com
(Germany)

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Prialt leveres som en klar, farveløs opløsning i hætteglas, til engangsbrug. Den bør undersøges visuelt for partikler og misfarvning inden administrationen. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller uklar, eller hvis der observeres partikler.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis der kræves fortynding, skal Prialt inden brug fortyndes aseptisk med ukonserveret natriumchlorid injektionsvæske 9 mg/ml (0,9 %). Koncentrationen af den opløsning, som anvendes i infusionspumpen må ikke være lavere end 5 µg/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 µg/ml i en intern pumpe.

Der skal anvendes strenge aseptiske procedurer under klargøring og håndtering af infusionsvæsken og genopfyldning af pumpen. Patienten og sundhedspersonalet skal være fortrolige med håndtering af det eksterne eller interne infusionssystem og skal være opmærksomme på nødvendigheden af at undgå infektion.

Specifikke anvisninger vedrørende brug af pumperne skal fremskaffes fra fremstilleren.

Prialt har vist sig at være kemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchronomed pumpe og den eksterne CADD-Micro pumpe ved de koncentrationer, der er angivet ovenfor. Kemisk og fysisk stabilitet er dokumenteret i 14 dage ved 37 °C i Synchronomed pumpen, når pumpen ikke tidligere er blevet eksponeret for lægemidlet. Den første påfyldning skal derfor udskiftes efter 14 dage.

Prialt var stabil i 60 dage ved 37 °C i Synchronomed pumpen, som tidligere var eksponeret for lægemidlet. Stabilitet er dokumenteret i 21 dage ved stuetemperatur i CADD-Micro pumpen.

De tekniske data gives kun til information og bør ikke begrænse sundhedsudbyderens valg. Til indgivelse af Prialt bør der anvendes CE mærkede pumper, svarende til Synchronomed og CADD-Micro pumpen.

Pumper, der tidligere er anvendt til at indgive andre lægemidler med, skal gennemskylles tre gange med natriumchlorid injektionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) (uden konserveringsmiddel), inden de påfyldes Prialt. Indtrængen af luft i pumpereservoiret eller –patronen bør minimeres, da ilt kan forringe ziconotid.

Inden påbegyndelse af behandlingen skal en intern pumpe gennemskylles tre gange med 2 ml Prialt ved 25 µg/ml. Koncentrationen af Prialt kan i en ubrugt pumpe blive reduceret på grund af absorptionen på anordningens overflade og/eller fortynding på grund af restskyllervæske i anordningens hulrum. På grund af dette bør reservoiret, efter den første brug af Prialt, tømmes og genfyldes efter 14 dage. Efterfølgende bør pumpen tømmes og genfyldes hver 60. dage.