

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prialt 25 µg/mL διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL διαλύματος περιέχει 25 µg ζικονοτίδης (ziconotide) (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 500 µg ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση (έγχυση).

Διαφανές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Prialt ενδείκνυται για τη θεραπεία σοβαρού, χρόνιου πόνου σε ενήλικες που έχουν ανάγκη ενδορραχιαίας αναλγησίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ζικονοτίδη θα πρέπει να γίνεται μόνο από ιατρούς έμπειρους στην ενδορραχιαία χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση πριν από την έναρξη, μετά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτίδης, και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

#### Δοσολογία

#### Έναρξη δόσης

Η αρχική δόση ζικονοτίδης δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 2,4 µg/ημέρα και η τιτλοποίησή της θα πρέπει να γίνεται για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, ανάλογα με την αναλγητική απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### Τιτλοδότηση δόσης

Για την τιτλοδότηση κάθε δόσης, αξιολογήστε τις δοσολογικές απαιτήσεις και προσαρμόστε τον ρυθμό ροής έγχυσης της αντλίας, όπως απαιτείται, προκειμένου να επιτύχετε τη νέα δόση.

Η τιτλοδότηση της δόσης στους ασθενείς μπορεί να γίνει με αυξήσεις της τάξης των  $\leq 2,4$  µg/ημέρα έως 21,6 µg/ημέρα. Το ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων είναι 24 ώρες. Το συνιστώμενο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, για λόγους ασφαλείας, είναι 48 ώρες ή μεγαλύτερο. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 21,6 µg/ημέρα (0,9 µg/ώρα).

Η διάμεση δόση για απόκριση είναι περίπου 6,0 µg/ημέρα, ενώ περίπου το 75% των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση, σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, χρειάστηκαν δόση

$\leq 9,6$   $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$  . Ωστόσο, για να περιοριστεί η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι αναφορές από την κλινική πρακτική υποδεικνύουν ότι για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς ενδέχεται να απαιτείται μικρότερη ημερήσια δόση, περίπου της τάξης των 3,0 έως 4,5  $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$  ή και μικρότερη.

Προσαρμόστε της δόση της ενδορραχιαίως χορηγούμενης ζικονοτίδης ανάλογα με την ένταση του πόνου, την απόκριση του ασθενούς στην αγωγή και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Γενική διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών*

Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να μειωθεί κατά οποιαδήποτε ποσότητα (ακόμη και μέχρι τη διακοπή της έγχυσης) για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Κανόνας τερματισμού*

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση απύσας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, η οποία ορίζεται ως μείωση του πόνου μικρότερη από 20%, κατόπιν χορήγησης της μέγιστης ανεκτής δόσης. Η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να αξιολογείται πάντοτε από τον γιατρό για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς, ηλικίας $\geq 65$ ετών*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε μεγαλύτερους σε ηλικία ενήλικους. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια είναι πιο συχνές σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζικονοτίδης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Ενδορραχιαία χρήση.

Η ζικονοτίδη πρέπει να χορηγείται υπό συνεχή έγχυση μέσω ενδορραχιαίου καθετήρα, χρησιμοποιώντας μια εξωτερική ή εσωτερικά εμφυτευμένη αντλία μηχανικής έγχυσης, που μπορεί να χορηγήσει ακριβή όγκο έγχυσης. Καθώς ο κίνδυνος δευτεροπαθούς μηνιγγίτιδας, στον παρατεταμένο καθετηριασμό του ενδορραχιαίου χώρου, είναι μεγαλύτερος με σύστημα έγχυσης μέσω εξωτερικού καθετήρα, συνιστάται η χρήση εσωτερικών συστημάτων για τη χορήγηση ζικονοτίδης για παρατεταμένες περιόδους (βλ. παράγραφο 4.4). Σύστημα εξωτερικού καθετήρα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν μπορεί να εμφυτευτεί εσωτερικό σύστημα.

Όταν απαιτούνται χαμηλές δόσεις ζικονοτίδης, για παράδειγμα κατά την έναρξη της τιτλοδότησης, η ζικονοτίδη πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση με 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου χωρίς συντηρητικά.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συνδυασμός με χημειοθεραπεία ενδορραχιαίας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιστορικό ψύχωσης λόγω χορήγησης ζικονοτίδης

Ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτίδης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Μόλυνση στο σημείο πραγματοποίησης της μικροέγχυσης, προδιάθεση για ακατάσχετη αιμορραγία και απόφραξη του νωτιαίου σωλήνα που παρεμποδίζει την κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν την έναρξη, καθώς και κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτίδης, , και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8).

Οι υπεύθυνοι για τη φροντίδα του ασθενούς θα πρέπει να επικοινωνήσουν άμεσα με γιατρό, αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή του.

##### Μακροχρόνια χρήση

Παρότι η ζικονοτίδη έχει μελετηθεί σε μακροχρόνιες ανοιχτές κλινικές δοκιμές ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες μελέτες με διάρκεια μεγαλύτερη των 3 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Ενδεχόμενες μακροπρόθεσμες τοπικές τοξικές επιδράσεις στο νωτιαίο μυελό δεν έχουν αποκλεισθεί και τα προκλινικά δεδομένα ως προς το θέμα αυτό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

##### Κίνδυνος λοιμώξεων

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ενδορραχιαίας οδού ενέχει τον κίνδυνο δυνητικώς σοβαρών λοιμώξεων, όπως η μηνιγγίτιδα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Η μηνιγγίτιδα, που οφείλεται στην είσοδο οργανισμών μέσω της οδού του καθετήρα ή σε ακούσια μόλυνση του συστήματος έγχυσης, αποτελεί γνωστή επιπλοκή της ενδορραχιαίας χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων, ιδιαίτερα με εξωτερικά συστήματα.

Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για τυπικά σημεία και συμπτώματα μηνιγγίτιδας.

Η βέλτιστη ενδορραχιαία τοποθέτηση του άκρου του καθετήρα δεν έχει αποδειχθεί. Η χαμηλότερη τοποθέτηση του άκρου του καθετήρα, π.χ. στο οσφυϊκό επίπεδο, ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ζικονοτίδη. Επομένως, το σημείο τοποθέτησης του άκρου του καθετήρα θα πρέπει να μελετηθεί με προσοχή ώστε να υπάρξει επαρκής πρόσβαση σε τμήματα των νωτιαίων υποδοχέων του ερεθισμάτων του πόνου, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιούνται οι συγκεντρώσεις του φαρμακευτικού προϊόντος στα εγκεφαλικά επίπεδα.

Ο αριθμός των ασθενών που έχουν δεχτεί συστηματική χημειοθεραπεία και ενδορραχιαία ζικονοτίδη είναι μικρός. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αυξήσεις της κινάσης κρεατινίνης

Αυξήσεις της κινάσης της κρεατινίνης, οι οποίες είναι συνήθως ασυμπτωματικές, είναι συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδορραχιαία ζικονοτίδη. Προοδευτική αύξηση της κινάσης της κρεατινίνης δεν είναι συχνή. Ωστόσο, συνιστάται η παρακολούθηση της κινάσης της κρεατινίνης. Σε περίπτωση προοδευτικής αύξησης ή κλινικά σημαντικής αύξησης σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά μυοπάθειας ή ραβδομύολυσης, θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση διακοπής της ζικονοτίδης.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και η ανοσογονικότητα της ζικονοτίδης που χορηγείται μέσω της ενδορραχιαίας οδού φαίνεται να είναι χαμηλή. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης και έχουν ληφθεί αυθόρμητες αναφορές αναφυλακτικών αντιδράσεων.

#### Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σύγχυση, είναι συνήθεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ζικονοτίδη. Οι νοητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας. Επεισόδια οξείων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις, εχθρότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, ψύχωση και μανιακές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ζικονοτίδη. Η δόση της ζικονοτίδης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα διαταραχών της νοητικής λειτουργίας ή νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αφού όμως μελετηθούν και άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατάσταση. Οι επιδράσεις της ζικονοτίδης στη νοητική λειτουργία είναι κατά κανόνα αντιστρεπτές εντός 1 - 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, ενδέχεται να επιμένουν. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας ζικονοτίδης.

Σε ασθενείς με σοβαρό χρόνιο πόνο, υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα αυτοκτονίας και απόπειρας αυτοκτονίας από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η ζικονοτίδη ενδέχεται να προκαλέσει κατάθλιψη ή να επιδεινώσει την κατάθλιψη με κίνδυνο αυτοκτονίας σε ευαίσθητους ασθενείς. Οι ασθενείς με ιστορικό ενεργειών που σχετίζονται με την αυτοκτονία, πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή αυτοκτονική συμπεριφορά, και θα πρέπει να είναι υπό προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς (και στους υπεύθυνους για τη φροντίδα των ασθενών) να αναζητούν τη συμβουλή γιατρού, σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Δεν θα πρέπει να ζορηγείται ξανά ζικονοτίδη σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας λόγω χορήγησης ζικονοτίδης. Η ζικονοτίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτίδης (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχουν ασθενείς που έχουν εμφανίσει επηρεασμένα επίπεδα συνείδησης κατά την περίοδο που λαμβάνουν ζικονοτίδη. Ο ασθενής συνήθως διατηρεί τη συνείδησή του και δεν υπάρχει ελάττωση της αναπνευστικής ικανότητας. Το συμβάν μπορεί να είναι αυτο-περιοριζόμενο, αλλά η ζικονοτίδη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκατασταθεί το συμβάν. Η επανέναρξη θεραπείας με ζικονοτίδη δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί η περίπτωση απόσυρσης των κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων του ΚΝΣ που χορηγούνται ταυτόχρονα, διότι αυτά μπορεί να συμβάλλουν στο μειωμένο επίπεδο αφύπνισης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων με τη ζικονοτίδη. Ωστόσο, οι χαμηλές συγκεντρώσεις ζικονοτίδης στο πλάσμα, ο μεταβολισμός με ευρέως διαδεδομένες πεπτιδάσες και η σχετικά χαμηλή δέσμευση των πρωτεϊνών στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2), κάνουν απίθανη την περίπτωση αλληλεπιδράσεων που βασίζονται στο μεταβολισμό ή αλληλεπιδράσεων τύπου εκτόπισης των πρωτεϊνών από το πλάσμα ανάμεσα στη ζικονοτίδη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδορραχιαίας χημειοθεραπείας και ενδορραχιαίας ζικονοτίδης. Η ζικονοτίδη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδορραχιαίας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει λάβει συστηματική χημειοθεραπεία και ενδορραχιαία ζικονοτίδη. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν ειδικές πεπτιδάσες/πρωτεάσες δε θα ήταν αναμενόμενο να έχουν επίδραση στην έκθεση της ζικονοτίδης στο πλάσμα. Με βάση πολύ περιορισμένες κλινικές έρευνες, τόσο οι αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. μπенаζепρίλη, λισινοπρίλη και μοεξιπρίλη) όσο και οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη) δεν έχουν άμεσα φανερό επίδραση στην έκθεση της ζικονοτίδης στο πλάσμα.

Η ζικονοτίδη δεν αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς οπιούχων. Αν διακοπεί η χορήγηση οπιούχων όταν αρχίσει η θεραπεία με ζικονοτίδη, η μείωση των οπιούχων θα πρέπει να είναι σταδιακή. Για ασθενείς στους οποίους διακόπτεται η χορήγηση ενδορραχιαίων οπιούχων, η δόση έγχυσης του ενδορραχιαίου οπιούχου θα πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά εντός λίγων εβδομάδων και να αντικαθίσταται με φαρμακολογικά αντίστοιχη δόση οπιούχων που λαμβάνονται από το στόμα. Η προσθήκη ενδορραχιαίας ζικονοτίδης σε σταθερή δόση ενδορραχιαίας μορφίνης (βλ. παράγραφο 5.1) είναι δυνατή, αλλά απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς μεγάλο ποσοστό νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (σύγχυση/μη φυσιολογική σκέψη, παρανοϊκές αντιδράσεις και ψευδαισθήσεις και μη φυσιολογικό βάδισμα), ορισμένες από τις οποίες είναι σοβαρές, παρατηρήθηκαν στη μελέτη 202, παρά τη χαμηλή δόση ζικονοτίδης. Όταν η ενδορραχιαία ζικονοτίδη προστέθηκε στην ενδορραχιαία μορφίνη, παρατηρήθηκε επίσης έμετος και ανορεξία, καθώς και περιφερικό οίδημα. Η προσθήκη ενδορραχιαίας μορφίνης σε σταθερές δόσεις ενδορραχιαίας ζικονοτίδης είναι καλύτερα ανεκτή (έχει αναφερθεί κνησμός) (βλ. παράγραφο 5.1).

Αυξημένη συχνότητα υπνηλίας έχει παρατηρηθεί όταν χορηγείται ζικονοτίδη ταυτόχρονα με συστηματική χορήγηση βακλοφαίνης, κλονιδίνης, βουπιβακαΐνης ή προποφόλης, συνεπώς για την ώρα δεν ενθαρρύνεται η ταυτόχρονη χρήση τους.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση μερικών αγωνιστών οπιοειδών (π.χ. βουπρενορφίνη) και ζικονοτίδης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ζικονοτίδης σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η ζικονοτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ζικονοτιδίδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται (-ονται) στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Prialt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με τη ζικονοτιδίδη σε ανθρώπους ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη γονιμότητας αρρένων και θηλέων σε αρουραίους δεν υπήρξαν επιδράσεις στα αρσενικά ενώ στα θηλυκά παρατηρήθηκαν μειώσεις στα ωχρά σωμάτια, τα σημεία εμφύτευσης και τον αριθμό των ζώντων εμβρύων (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Prialt έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η ζικονοτιδίδη ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση, υπνηλία και άλλες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, επομένως θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να μην οδηγεί και να μη χειρίζεται μηχανές, αν έχει επηρεαστεί.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ζικονοτιδης που χορηγείται μέσω συνεχούς ενδορραχιαίας έγχυσης έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 1.400 ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές για οξύ και χρόνια πόνο. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από διαλείπουσα ωριαία έγχυση (bolus) μέχρι συνεχή χρήση για διάστημα μεγαλύτερο των 6 ετών. Ο διάμεσος χρόνος έκθεσης ήταν 43 ημέρες. Ο ρυθμός δόσης έγχυσης κυμαινόταν από 0,03 - 912 μg/ημέρα, με διάμεσο ρυθμό τελικής δόσης 7,2 μg/ημέρα.

Σε κλινικές δοκιμές, το 88% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, ήταν ζάλη (42%), ναυτία (30%), νυσταγμός (23%), κατάσταση σύγχυσης (25%), μη φυσιολογικό βάδισμα (16%), επηρεασμένη μνήμη (13%), θαμπή όραση (14%), κεφαλαλγία (12%), ασθένεια (13%) έμετος (11%) και υπνηλία (10%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέσης βαρύτητας και αποκαταστάθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

##### Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, ο πίνακας παρουσιάζει τα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ενδορραχιαία χορήγηση ζικονοτιδης (βραχυχρόνια και μακροχρόνια έκθεση). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			σηψαιμία, μηνιγγίτιδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				αναφυλακτική αντίδραση <sup>α</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		μειωμένη όρεξη, ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	συγχυτική κατάσταση	άγχος, ακουστική ψευδαίσθηση, αϋπνία, διέγερση, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, οπτική ψευδαίσθηση, κατάθλιψη, παράνοια, ευερεθιστότητα, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, νευρικότητα, συναισθηματική αστάθεια, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, επιδεινωμένο άγχος, επιδεινωθείσα σύγχυση	παραλήρημα, ψυχωσική διαταραχή, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, ανακοπή της σκέψης, ανώμαλα όνειρα, επιθετικότητα	



Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, νυσταγμός, επηρεασμένη μνήμη, κεφαλαλγία, υπνηλία	δυσαρθρία, αμνησία, δυσγευσία, τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, αταξία, αφασία, αίσθημα εγκαύματος, καταστολή, παραισθησία, υπαισθησία, διαταραχή προσοχής, διαταραχή λόγου, απώλεια αντανακλαστικών, μη φυσιολογικός συντονισμός, ζάλη θέσης, νοητική διαταραχή, υπεραισθησία, ελάττωση αντανακλαστικών, αγευσία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, δυσαισθησία, παροσμία, νοητική διαταραχή	ασυναρτησία, απώλεια συνείδησης, κόμα, λήθαργος, σπασμοί, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές	θαμπή όραση	διπλωπία, οπτική διαταραχή, φωτοφοβία		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος, εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			κολπική μαρμαρυγή	
Αγγειακές διαταραχές		ορθοστατική υπόταση, υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	αναπνευστική δυσχέρεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, έμετος	διάρροια, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, επιδεινωθείσα ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		πόνος στα άκρα, μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή κράμπα, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, περιφερική διόγκωση	ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις, αυχεναλγία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		κατακράτηση ούρων, δυσκολία στην ούρηση, δυσουρία, ακράτεια ούρων	οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	μη φυσιολογικό βάδισμα, ασθένεια	κόπωση, πυρεξία, λήθαργος, περιφερικό οίδημα, ρίγη, πτώση, θωρακικό άλγος, αίσθηση ψυχρού, πόνος, αίσθημα εκνευρισμού, άλγος παροξυνθέν	δυσκολία στο βάδισμα	
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση του αίματος, απώλεια βάρους	μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος MM κλάσμα αυξημένο, αυξημένη θερμοκρασία του σώματος	

α. Από αυθόρμητες αναφορές

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Μηνιγγίτιδα*

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ενδορραχιαίας οδού ενέχει τον κίνδυνο δυνητικών σοβαρών λοιμώξεων, όπως η μηνιγγίτιδα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για τυπικά συμπτώματα και σημεία μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης*

Οι αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης ήταν συνήθως ασυμπτωματικές. Συνιστάται η παρακολούθηση της κρεατινοφωσφοκινάσης. Σε περίπτωση προοδευτικής αύξησης ή σημαντικής αύξησης της κρεατινοφωσφοκινάσης σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης, θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση διακοπής της ζικονοτίδης (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ*

Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ζικονοτίδη. Οι νοητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας. Επεισόδια οξείων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις, εχθρότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, ψύχωση και μανιακές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ζικονοτίδη. Η δόση της ζικονοτίδης θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα διαταραχών της νοητικής λειτουργίας ή νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αφού όμως μελετηθούν και άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατάσταση. Οι επιδράσεις της ζικονοτίδης στη νοητική λειτουργία είναι κατά κανόνα αντιστρεπτές εντός 1 - 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, ενδέχεται να επιμένουν. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτοκτονίας, κατά τη χρήση ζικονοτίδης.

Το Prilati αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτιδής (βλ. παράγραφο 4.3).  
Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτιδής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες ενδοφλέβιας έγχυσης, χορηγήθηκε ζικονοτιδή σε υγιείς άρρενες εθελοντές σε δόσεις έως 70.000 μg/ημέρα ή 3.200-πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης ενδορραχιαίας έγχυσης. Παρατηρήθηκε ορθοστατική υπόταση σε όλα σχεδόν τα άτομα που έλαβαν υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις ζικονοτιδής.

Η μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση είναι 21,6 μg/ημέρα. Η μέγιστη προοριζόμενη δόση ενδορραχιαίας δόσης ζικονοτιδής σε κλινικές δοκιμές ήταν 912 μg/ημέρα ακολουθώντας αύξουσα τιτλοδότηση για διάστημα 7 ημερών.

#### Συμπτώματα

Σε μια κλινική μελέτη, ένας άνδρας ασθενής με καρκίνο έλαβε κατά λάθος ενδορραχιαία δόση 744 μg ζικονοτιδής κατά τη διάρκεια ενός εικοσιτετραώρου (31 μg/ώρα) και η θεραπεία του επανήλθε στην προοριζόμενη δόση αφού εμφάνισε μια μείωση στη βαθμολογία της Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας Έντασης Πόνου (VASPI) από 82 σε 2,5 mm. Σε μερικούς ασθενείς, που έλαβαν ενδορραχιαίες δόσεις μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη, παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα έντονες φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. αταξία, νυσταγμός, ζάλη, λήθαργος, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, μυϊκοί σπασμοί, συγχυτική κατάσταση, καταστολή, υπόταση, αφασία, διαταραχή λόγου, ναυτία και έμετος. Δεν υπήρχε ένδειξη αναπνευστικής καταστολής. Οι περισσότεροι υπό παρακολούθηση ασθενείς συνήλθαν εντός 24 ωρών από τη στιγμή που σταμάτησε η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Διαχείριση

Γενικά ιατρικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να παρασχεθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολική δόση μέχρι να αποκατασταθούν οι υπερβολικές φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμακευτικού προϊόντος.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά, άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02BG08

#### Μηχανισμός δράσης

Η ζικονοτιδή είναι ένα συνθετικό ανάλογο του ω-κωνοπεπτιδίου, MVIIA, που υπάρχει στο δηλητήριο του θαλάσσιου σαλιγκαριού *Conus magus*. Πρόκειται για έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου τύπου N (NCCB). Οι NCC ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών σε ειδικούς πληθυσμούς νευρώνων, που είναι υπεύθυνοι για τη νωτιαία επεξεργασία του πόνου. Κατά τη δέσμευση σ' αυτούς τους νευρωνικούς NCC, η ζικονοτιδή αναστέλλει την ευαίσθητη στη ροή ασβεστίου τάση στους πρωτογενείς μεταφορείς των ερεθισμάτων του πόνου που καταλήγουν στις επιφανειακές στιβάδες του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Με τη σειρά του, αυτό αναστέλλει την απελευθέρωση των

νευροδιαβιβαστών (συμπεριλαμβανομένης της Ουσίας P) και επομένως τη νωτιαία σηματοδότηση του πόνου.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρότι, μία ώρα μετά την ενδορραχιαία χορήγηση, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις και λογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (AUC, C<sub>max</sub>) και των μετρήσεων της κλινικής απόκρισης, δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί σαφώς οι σχέσεις δόσης-συγκέντρωσης - απόκρισης. Πολλοί ασθενείς που εμφανίζουν απόκριση επιτυγχάνουν σχεδόν τη μέγιστη αναλγησία εντός λίγων ωρών από τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης. Ωστόσο, τα μέγιστα αποτελέσματα μπορεί να καθυστερήσουν σε μερικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι προκύπτει αναλγησία και ανεπιθύμητες ενέργειες σε παρόμοιες δόσεις, το συνιστώμενο ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων είναι 24 ώρες. Το συνιστώμενο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, για λόγους ασφαλείας, είναι 48 ώρες ή μεγαλύτερο.. Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να μειωθεί κατά οποιαδήποτε ποσότητα (ακόμη και μέχρι τη διακοπή της έγχυσης) για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα ζάλη, ναυτία και μη φυσιολογικό βάδισμα, φαίνεται να συσχετίζονται με την έκθεση στο ENY, παρότι δεν έχει αποδειχθεί σαφής σχέση.

Χαμηλή έκθεση στο πλάσμα προκύπτει κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας έγχυσης λόγω των χαμηλών συνιστώμενων ρυθμών ενδορραχιαίας έγχυσης και της σχετικά ταχείας αποβολής από το πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, οι φαρμακολογικές ενέργειες που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση θα πρέπει να είναι ελάχιστες.

Η διάμεση δόση για απόκριση είναι περίπου 6,0 mg/ημέρα, ενώ περίπου το 75% των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση, σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, χρειάστηκαν  $\leq$  9,6 mg/ημέρα. Ωστόσο, για να περιοριστεί η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι αναφορές από την κλινική πρακτική υποδεικνύουν ότι για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς ενδέχεται να απαιτείται μικρότερη ημερήσια δόση, περίπου της τάξης των 3,0 έως 4,5 mg/ημέρα ή και μικρότερη.. Για να περιοριστεί η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται μικρή δόση έναρξης και μικρά ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα τιτλοδότησης, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη το μικρό «θεραπευτικό παράθυρο». Συνιστάται η μέγιστη δόση των 21,6 mg/ημέρα. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές ότι ασθενείς στους οποίους είναι ανεκτές δόσεις των 21,6 mg/ημέρα μετά από βραδεία τιτλοδότηση για μια περίοδο 3-4 εβδομάδων, ανέχονται καλά δόσεις έως και 48,0 mg/ημέρα.

Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αναπτύσσεται φαρμακολογική ανοχή στη ζικονοτιδίη από τους ασθενείς. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων, η ανάπτυξη ανοχής δε μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να μελετάται η περίπτωση εξέτασης της βατότητας του ενδορραχιαίου καθετήρα αν η απαιτούμενη δόση ζικονοτιδης αυξάνεται συνεχώς και δεν υπάρχει όφελος ή αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων της έναρξης δοσολογίας με χαμηλότερες δόσεις ζικονοτιδης και της ταχείας (bolus) χορήγησης, έχουν διερευνηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία.

Μελέτες ταχείας (bolus) χορήγησης δείχνουν ότι η ταχεία (bolus) δοσολογία μπορεί να είναι χρήσιμη στον εντοπισμό ασθενών, οι οποίοι μπορεί να επωφεληθούν από τη μακροχρόνια χρήση ζικονοτιδης, ωστόσο, η ταχεία (bolus) χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση με συνεχή έγχυση.

Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να είναι πιθανές εναλλακτικές μέθοδοι χορήγησης της ζικονοτιδης ωστόσο, λόγω περιορισμένου αριθμού ασθενών, τα αποτελέσματα δεν είναι καταληκτικά και δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή στοιχεία για να γίνουν οριστικές συστάσεις για τέτοια εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπήρξαν τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικά με την ενδορραχιαία ζικονοτιδίη.

Δύο βραχυχρόνιες μελέτες, η 95-001 (κακοήθης πόνος) και η 96-002 (μη κακοήθης πόνος), που περιελάμβαναν 366 ασθενείς, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής σε σοβαρό χρόνιο πόνο χρησιμοποιώντας την ποσοστιαία αλλαγή στην Οπτική Αναλογική Κλίμακα Έντασης Πόνου (VASPI) ως βασική μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Οι μελέτες αυτές ήταν βραχείας διάρκειας, 5 και 6 ημερών αντίστοιχα, και χρησιμοποίησαν ταχύτερη κλιμάκωση δόσης και υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες στην παράγραφο 4.2.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 95-001 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (κακοήθης πόνος και μη κακοήθης πόνος, Staats et al. 2004)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτιδίη (n = 71)	Εικονικό φάρμακο (n = 40)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Ανταποκρινόμενοι <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Δόση έναρξης ζικονοτιδής	9,6 μg/ημέρα (0,4 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 12 ώρες		
Τροποποιημένη <sup>b</sup> δόση έναρξης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα) ή μικρότερη		
Τροποποιημένη <sup>b</sup> συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως μέγιστη δόση ή αναλγησία		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	0,91		
Διάμεσος	0,60		
Κλίμακα τιμών	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που 1) εμφάνισαν μία πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα 2) ελάμβαναν ταυτόχρονα σταθερά ή μειωμένα οπιοειδή αναλγητικά και 3) είχαν αναλλοίωτο τύπο οπιούχων από την προέγχυση, αν λάμβαναν οπιούχα.

<sup>b</sup> Ήταν απαραίτητο να γίνουν τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο για λόγους καλύτερης ανεκτικότητας, μετά από την εμφάνιση ενός μεγάλου αριθμού νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες συνοδεύονταν από ένα υψηλό ποσοστό διακοπής της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναστρέψιμες και η συχνότητα εμφάνισής τους μειώθηκε με μείωση της αρχικής δόσης και της συχνότητας τιτλοδότησης.

Διάρκεια μελέτης: πέντε ημέρες

T.A. – Τυπική απόκλιση.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 96-002 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (μη κακοήθης πόνος, Wallace et al. 2006)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτίδη (n = 169) <sup>β</sup>	Εικονικό φάρμακο (n = 86)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Ανταποκρινόμενοι <sup>α</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Δόση έναρξης ζικονοτίδης	9,6 μg/ημέρα (0,4 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως αναλγησία, μέγιστη δόση ή ανεπιθύμητη ενέργεια		
Χρόνος τιτλοδότησης (ώρες) και δόση (μg/ώρα)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Αναθεωρημένη <sup>γ</sup> δόση έναρξης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα)		
Αναθεωρημένη <sup>γ</sup> συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως μέγιστη δόση ή αναλγησία		
Αναθεωρημένος <sup>γ</sup> χρόνος τιτλοδότησης (ώρες) και δόση (μg/ώρα)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	1,02		
Διάμεσος	0,50		
Κλίμακα τιμών	0,019 – 9,60		

<sup>α</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που 1) εμφάνισαν μία πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα 2) ελάμβαναν ταυτόχρονα σταθερά ή μειωμένα οπιοειδή αναλγητικά και 3) είχαν αναλλοίωτο τύπο οπιούχων από την προέγχυση, αν λάμβαναν οπιούχα.

<sup>β</sup> 164 ασθενείς έδωσαν βαθμολογίες VASPI για τη ζικονοτίδη στο τέλος της τιτλοδότησης.

<sup>γ</sup> Ήταν απαραίτητο να γίνουν τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο για λόγους καλύτερης ανεκτικότητας, λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων.

Διάρκεια μελέτης: έξι ημέρες, με άλλες πέντε ημέρες συντήρηση ως εξωτερικό ασθενή σε ομάδα ανταποκρινόμενων στη ζικονοτίδη  
T.A. – Τυπική απόκλιση.

Οι αιτιολογίες του πόνου στις μελέτες 95-001 (κακοήθης πόνος) και 96-002 (μη κακοήθης πόνος) ήταν ποικίλες και περιελάμβαναν οστικό πόνο (n = 38) κυρίως λόγω μεταστάσεων στα οστά (n = 34),

μυελοπάθεια (n = 38), όπου στις μισές περιπτώσεις υπήρχε κάκωση του νωτιαίου μυελού με παράλυση (n = 19), νευροπάθεια (n = 79), ριζοπάθεια (n = 24), ραχιαίο άλγος (n = 91) κυρίως λόγω αποτυχημένης χειρουργικής επέμβασης στη ράχη (n = 82) και άλλες αιτιολογίες (n = 82). Σε μερικούς ασθενείς υπήρχαν πάνω από μία αιτίες πόνου. Η αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής ήταν φανερή σε όλες τις ομάδες.

Η μελέτη 301 (n = 220) ήταν μεγαλύτερης διάρκειας (21 ημέρες), περιελάμβανε πιο προσεκτική προς τα πάνω τιτλοδότηση και χαμηλότερες δόσεις ενδορραχιαίας ζικονοτιδής καθώς και τον πληθυσμό ασθενών με τη μεγαλύτερη αντίσταση στη θεραπεία από αυτούς που μελετήθηκαν και στις τρεις μελέτες. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης 301 δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα με ενδορραχιαία θεραπεία με συνδυασμούς αναλγητικών και οι γιατροί τους θεωρούσαν ότι το 97% των ασθενών παρουσίασαν αντίσταση στις τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν ραχιαίο άλγος (n = 134), ιδιαίτερα μετά από αποτυχημένη χειρουργική επέμβαση στη ράχη (n = 110). Μια χαμηλότερη αναλογία είχε νευροπάθεια (n = 36). Μόνον πέντε είχαν κακοήθη πόνο. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στη βαθμολογία VASPI. Η αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής στη μελέτη 301 ήταν χαμηλότερη από ότι στις προηγούμενες δύο βραχυχρόνιες μελέτες. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης χαμηλότερες, κυρίως ως αποτέλεσμα χαμηλότερης δόσης έναρξης 2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα). Η τιτλοδότηση επιτράπηκε μετά από ελάχιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών και οι αυξήσεις των δόσεων περιορίστηκαν στα 1,2 έως 2,4 μg/ημέρα.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 301 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (ανεξέλεγκτος πόνος, Rauck et al. 2006)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτίδη (n = 112)	Εικονικό φάρμακο (n = 108)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Ανταποκρινόμενοι <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Δόση έναρξης ζικονοτίδης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	το λιγότερο ανά 24 ώρες		
Τιτλοδότηση δόσης	περιορισμένη σε 1,2 έως 2,4 μg/ημέρα (0,05 έως 0,10 μg/ώρα)		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	0,29		
Διάμεσος	0,25		
Κλίμακα τιμών	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι που εμφάνισαν πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα.

Διάρκεια μελέτης: 21 ημέρες

T.A. – Τυπική απόκλιση.

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας, έχουν δημοσιευτεί δεδομένα από τη μονοθεραπεία με ζικονοτίδη για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, υπό πραγματικές συνθήκες, σε λιγότερους από 100 ασθενείς. Σε ασθενείς που εμφάνισαν απόκριση κατά την αρχική δοκιμαστική περίοδο (περίπου το 50% των ασθενών), η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της ζικονοτίδης με μικρή δόση έναρξης, χαμηλή τιτλοδότηση δόσης και λιγότερο συχνή τιτλοδότηση, είχε ως αποτέλεσμα ανακούφιση του πόνου με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, σε σύγκριση με μεγάλη αρχική δόση και ταχεία τιτλοδότηση.



## Μελέτες συνδυασμού με ενδορραχιαία μορφίνη

Οι κλινικές μελέτες 201 και 202 δείχνουν ότι ο συνδυασμός ενδορραχιαίας ζικονοτιδης και ενδορραχιαίας μορφίνης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τον πόνο και τη συστηματική χρήση οπιοειδών σε μια παρατεταμένη χρονική περίοδο, σε ασθενείς στους οποίους ο πόνος ελέγχθηκε ανεπαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση ενδορραχιαίας ζικονοτιδης (διάμεσος 8,7 μg/ημέρα, μέση τιμή 25,7 μg/ημέρα – μελέτη 201) ή με ενδορραχιαία μορφίνη (μελέτη 202) μόνο. Κατά την προσθήκη ενδορραχιαίας ζικονοτιδης σε σταθερές δόσεις ενδορραχιαίας μορφίνης, όπως στην έναρξη μονοθεραπείας με ενδορραχιαία ζικονοτιδή, μπορεί να προκύψει εμφάνιση ψυχωσικών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ., ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις) ή διακοπή λόγω των αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζικονοτιδης στο ENY μελετήθηκαν μετά από ωριαίες ενδορραχιαίες εγχύσεις 1 - 10 μg ζικονοτιδης σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Μελετήθηκαν επίσης οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβιες δόσεις (0,3 – 10 μg/kg/24 ώρες). Πιο κάτω αναφέρονται συνοπτικά τα δεδομένα για τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδορραχιαίας και ενδοφλέβιας χορήγησης.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζικονοτιδης στο ENY και το πλάσμα [μέση τιμή ± Τ.Α. (διάμεσος)]

Οδός χορήγησης	Μήτρα υγρού	Αριθμός ασθενών	CL (mL/min)	Vd (mL)	t <sub>1/2</sub> (ώρα)
Ενδορραχιαία	ENY	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Ενδοφλέβια	Πλάσμα	21	270 ± 44 (260)	30,460 ± 6,366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = αποβολή Vd = όγκος κατανομής t<sub>1/2</sub> = χρόνος ημίσειας ζωής

### Απορρόφηση

Μετά από ωριαία ενδορραχιαία χορήγηση (1 – 10 μg), τόσο η αθροιστική τιμή έκθεσης (AUC, κλίμακα τιμών: 83,6 – 608 ng/h/mL) όσο και η ανώτατη τιμή έκθεσης (C<sub>max</sub>, κλίμακα τιμών: 16,4 – 132 ng/mL) ήταν μεταβλητές και εξαρτώμενες από τη δόση, αλλά εμφανίζονταν μόνο κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από συνεχή (≥ 48 ώρες) ενδορραχιαία έγχυση (≤ 21,6 μg/ημέρα) φαίνονται να είναι σχετικά χαμηλές και κατά κανόνα μη ανιχνεύσιμες (δηλαδή, περίπου το 80% των δειγμάτων πλάσματος που συλλέχθηκαν από ασθενείς με πόνο δεν περιέχουν φαρμακευτικό προϊόν που θα μπορούσε να προσδιοριστεί ποσοτικά, < 0,04 ng/mL). Δεν έχει παρατηρηθεί συσσώρευση της ζικονοτιδης στο πλάσμα μετά από μακροχρόνια ενδορραχιαία χορήγηση (έως 9 μήνες).

### Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος κατανομής του ENY με τη ζικονοτιδή (Vd: 99 mL) είναι ανάμεσα στον όγκο ENY του νωτιαίου μυελού (περίπου 75 mL) και στο συνολικό όγκο ENY (περίπου 130 mL). Η ζικονοτιδή φαίνεται να κατανέμεται κυρίως μέσα στο ENY μέχρι να μεταφερθεί στη συστηματική κυκλοφορία. Μόλις φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, η ζικονοτιδή φαίνεται να κατανέμεται εκτεταμένα, με βάση έναν όγκο κατανομής στο πλάσμα περίπου 30 l και δεσμεύεται μόνο κατά περίπου 53% (μη ειδικά) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η ζικονοτιδή είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 25 φυσικής προέλευσης L-αμινοξέα και δε φαίνεται να μεταβολίζεται στο ENY με τρόπο που θα μπορούσε να εκτιμηθεί. Αφού περάσει στη συστηματική κυκλοφορία, η ζικονοτιδή αναμένεται να είναι καταρχήν ευαίσθητη σε πρωτεολυτική διάσπαση από διάφορες ευρέως διαδεδομένες πεπτιδάσες/πρωτεάσες που υπάρχουν στα περισσότερα όργανα (π.χ. νεφρός, ήπαρ, πνεύμονας, μύες, κ.λπ.) και έτσι διασπάται σε κλάσματα πεπτιδίων και τα μεμονωμένα συστατικά της ελεύθερα αμινοξέα. Τα παραγόμενα ελεύθερα αμινοξέα αναμένεται να συλλεχθούν από κυτταρικά συστήματα μεταφοράς και είτε να υποβληθούν σε φυσιολογικό ενδιάμεσο

μεταβολισμό είτε να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για δομικές βιοσυνθετικές διαδικασίες. Λόγω της ευρείας κατανομής αυτών των πεπτιδίων δεν αναμένεται ότι η δυσλειτουργία της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας θα επηρέαζε τη συστηματική αποβολή της ζικονοτίδης. Η βιολογική δράση των διαφόρων αναμενόμενων προϊόντων πρωτεολυτικής διάσπασης δεν έχει αξιολογηθεί. Είναι απίθανο τα προϊόντα διάσπασης της ζικονοτίδης να έχουν σημαντική βιολογική δράση, καθώς τα πεπτίδια που αποτελούνται από αγκυλοειδείς δομές μεμονωμένων πεπτιδίων έχει βρεθεί να έχουν δεσμευτικές συγγένειες για τους ευαίσθητους στην τάση διαύλους ασβεστίου τύπου N που είναι κατά αρκετές τάξεις μεγέθους μικρότεροι από την κύρια ουσία (ζικονοτίδη).

#### Αποβολή

Η μέση αποβολή (CL) της ζικονοτίδης (0,38 mL/λεπτό) προσεγγίζει το ρυθμό αναπλήρωσης του ENY ενηλίκων ανθρώπων (0,3 – 0,4 mL/λεπτό). Έτσι, η ζικονοτίδη φαίνεται να αποβάλλεται κυρίως από το ENY (μέση  $t_{1/2}$  = 4,6 ώρες) με μαζική ροή του ENY εκτός του ΚΝΣ μέσω των αραχνοειδών λαχνών, με μεταγενέστερη μεταφορά στη συστηματική κυκλοφορία. Πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ζικονοτίδης που κυκλοφορούν στο πλάσμα μπορούν να παρατηρηθούν μετά από ενδορραχιαία χορήγηση λόγω τόσο του χαμηλού ρυθμού ενδορραχιαίας έγχυσης όσο και της σχετικά ταχείας αποβολής από το πλάσμα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή από το πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) είναι 1,3 ώρες. Η ζικονοτίδη είναι ένα πεπτίδιο σχετικά μικρού μοριακού βάρους (M.B. = 2.639) και διηθείται από το νεφρικό σπείραμα, αλλά μόνο ελάχιστες ποσότητες ζικονοτίδης (< 1%) ανακτώνται στα ανθρώπινα ούρα μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Αυτό συμβαίνει επειδή όλη η διηθούμενη δραστική ουσία υποβάλλεται ταχέως σε ενδοκυττάρωση και τελικά μεταφέρεται πίσω στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπάρχουν πεπτιδάσες σε διάφορα όργανα του σώματος, η νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τη συστηματική έκθεση της ζικονοτίδης.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παρότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα, δεν υπάρχει φανερή επίδραση της φυλής, του ύψους, του βάρους, του φύλου ή της ηλικίας στην έκθεση της ζικονοτίδης στο ENY μετά από ενδορραχιαία χορήγηση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Σε υποχρόνιες μελέτες συνεχούς ενδορραχιαίας έγχυσης που έγιναν σε ποντικούς και σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη συμπεριφορά σε δόσεις  $\geq$  8-πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής ενδορραχιαίας δόσης των 21,6  $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$  (σε μια βάση  $\text{mg}/\text{kg}$ ). Οι επιδράσεις αυτές ορίστηκαν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές δράσεις της ζικονοτίδης και όχι από νευροτοξικές βλάβες ή τοξικότητα στο όργανο-στόχο. Οι παρατηρήσεις περιελάμβαναν προσωρινές και αναστρέψιμες νευρολογικές επιδράσεις που συνίσταντο σε τρόμους, μη συντονισμένες κινήσεις και υπερ- και υποδραστηριότητα.

Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες στη νευρωνική λειτουργία της συνεχούς αναστολής των διαύλων ασβεστίου τύπου N δεν έχουν αποδειχτεί σε πειραματόζωα. Οι αλλοιώσεις στη νευρολογική σηματοδότηση δεν έχουν μελετηθεί σε πειραματόζωα. Η ζικονοτίδη δεν προκάλεσε βακτηριακή μετάλλαξη γονιδίων και δεν ήταν γονοτοξική. Δεν έχουν διενεργηθεί χρόνιες μελέτες σε ζώα για αξιολόγηση ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της ζικονοτίδης. Ωστόσο, η ζικονοτίδη δεν προκάλεσε μετασχηματισμό κυττάρων στον *in vitro* προσδιορισμό του εμβρύου του συριακού κρικητού (SHE) και δεν αύξησε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (σηματισμός προ-νεοπλασματικής βλάβης) ή την απόπτωση μετά από υποχρόνια ενδορραχιαία έκθεση σε σκύλους.

Σε μελέτες γονιμότητας σε ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στα αρσενικά ενώ στα θηλυκά παρατηρήθηκαν μειώσεις στα ωχρά σώματα, τα σημεία εμφύτευσης και στον αριθμό των ζώντων εμβρύων. Στους ποντικούς, σε συστηματικές εκθέσεις μέχρι 2.300-πλάσιες των εκθέσεων του ανθρώπου στη μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή των θήλεων και στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Η ζικονοτίδη δεν είχε τερατογόνο επίδραση σε ποντικούς και κουνέλια σε εκθέσεις μικρότερες από εκατονταπλάσιες των επιπέδων του ανθρώπινου πλάσματος.

Τα αποτελέσματα αυτά δεν υποδηλώνουν σημαντικό κίνδυνο για τους ανθρώπους λόγω των σχετικά υψηλών συστηματικών εκθέσεων που απαιτούνται για να εκδηλωθούν αυτές οι επιδράσεις στους ποντικούς και τα κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μεθειονίνη  
Χλωριούχο νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα  
Υδροχλωρικό οξύ (ρυθμιστής pH)  
Υδροξείδιο του νατρίου (ρυθμιστής pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

#### Διάρκεια ζωής εν χρήσει (αραιωμένο προϊόν)

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί ότι είναι 60 ημέρες στους 37° C.

Από μικροβιολογική άποψη, αν το προϊόν αραιωθεί, θα πρέπει να μεταφερθεί στην αντλία έγχυσης αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2° C – 8° C, εκτός και αν η αραιώση έχει λάβει χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C - 8° C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, με πώματα από ελαστικό βουτύλιο επιστρωμένα με φθοριούχο πολυμερές.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mL διαλύματος για έγχυση.

Ένα φιαλίδιο ανά κουτί.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αν απαιτείται αραίωση, πριν από τη χρήση το Prialt πρέπει να αραιώνεται ασηπτικά με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου για έγχυση χωρίς συντηρητικά (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος που χρησιμοποιείται στην αντλία έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 5 µg/mL ζικονοτίδης σε μια εξωτερική αντλία και 25 µg/mL σε μια εσωτερική αντλία.

Πρέπει να χρησιμοποιηθούν ασηπτικές τεχνικές κατά τη διάρκεια της παρασκευής και του χειρισμού του διαλύματος για έγχυση και επαναπλήρωση της αντλίας. Ο ασθενής και οι υπεύθυνοι για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το χειρισμό του εξωτερικού ή του εσωτερικού συστήματος έγχυσης και να γνωρίζουν ότι είναι απαραίτητες προφυλάξεις ενάντια σε λοίμωξη.

Ειδικές οδηγίες για τη χρήση των αντλιών θα πρέπει να ληφθούν από τον κατασκευαστή.

Το Prialt έχει αποδειχτεί ότι είναι χημικά και φυσικά συμβατό με την εμφυτεύσιμη αντλία Synchromed και την εξωτερική αντλία CADD-Micro στα επίπεδα συγκέντρωσης που αναφέρονται πιο πάνω. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί ότι είναι 14 ημέρες στους 37° C στην αντλία Synchromed, εφόσον η αντλία δεν έχει εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η αρχική πλήρωση θα πρέπει επομένως να αντικαθίσταται μετά από 14 ημέρες.

Το Prialt ήταν σταθερό επί 60 ημέρες στους 37° C στην αντλία Synchromed όταν αυτή είχε εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η σταθερότητα έχει αποδειχτεί για 21 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου στην αντλία CADD-Micro.

Τα τεχνικά δεδομένα παρέχονται μόνο για πληροφοριακούς λόγους και δεν θα πρέπει να περιορίζουν την επιλογή των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Αντλίες με τη σήμανση CE που είναι ισοδύναμες με την αντλία Synchromed και CADD-Micro θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του Prialt.

Αντλίες που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως για τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πλένονται τρεις φορές με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση χωρίς συντηρητικά πριν γεμίσουν με Prialt. Η εισαγωγή αέρα στον περιέκτη της αντλίας ή τη φύσιγγα θα πρέπει να ελαχιστοποιείται, διότι το οξυγόνο ενδέχεται να προκαλέσει διάσπαση της ζικονοτίδης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, μια εσωτερική αντλία θα πρέπει να ξεπλένεται τρεις φορές με 2 mL Prialt στα 25 µg/mL. Η συγκέντρωση του Prialt σε μια εντελώς καινούργια αντλία μπορεί να μειώνεται λόγω απορρόφησης πάνω στις επιφάνειες της συσκευής ή/και αραίωσης από τον υπολειμματικό χώρο της συσκευής. Λόγω αυτού του γεγονότος, μετά την πρώτη χρήση του Prialt, ο περιέκτης θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίζει μετά από 14 ημέρες. Στη συνέχεια, η αντλία θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίζει κάθε 60 ημέρες.

Πριν από τη χορήγηση, θα πρέπει να επιθεωρείτε οπτικά το Prialt για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν έχει αποχρωματιστεί ή είναι θολό ή αν παρατηρηθούν σωματίδια.

Για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/302/004 – 20 mL διάλυμα για έγχυση

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prialt 100 µg/mL διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL διαλύματος περιέχει 100 µg ζικονοτιδης (ziconotide) (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτιδης).

Κάθε φιαλίδιο του 1 mL περιέχει 100 µg ζικονοτιδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτιδης).

Κάθε φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 200 µg ζικονοτιδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτιδης).

Κάθε φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 500 µg ζικονοτιδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτιδης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση (έγχυση).

Διαφανές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Prialt ενδείκνυται για τη θεραπεία σοβαρού, χρόνιου πόνου σε ενήλικες που έχουν ανάγκη ενδορραχιαίας αναλγησίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ζικονοτιδίδη θα πρέπει να γίνεται μόνο από ιατρούς έμπειρους στην ενδορραχιαία χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση πριν από την έναρξη, μετά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτιδης, και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.1).

#### Δοσολογία

##### Έναρξη δόσης

Η αρχική δόση ζικονοτιδης δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 2,4 µg/ημέρα και η τιτλοποίησή της θα πρέπει να γίνεται για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά, ανάλογα με την αναλγητική απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

##### Τιτλοδότηση δόσης

Για την τιτλοδότηση κάθε δόσης, αξιολογήστε τις δοσολογικές απαιτήσεις και προσαρμόστε τον ρυθμό ροής έγχυσης της αντλίας, όπως απαιτείται, προκειμένου να επιτύχετε τη νέα δόση.

Η τιτλοδότηση της δόσης στους ασθενείς μπορεί να γίνει με αυξήσεις της τάξης των  $\leq 2,4$  µg/ημέρα έως 21,6 µg/ημέρα. Το ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων είναι 24 ώρες. Το συνιστώμενο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, για λόγους ασφαλείας, είναι 48 ώρες ή μεγαλύτερο.

Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 21,6 μg/ημέρα (0,9 μg/ώρα).

Η διάμεση δόση για απόκριση είναι περίπου 6,0 μg/ημέρα, ενώ περίπου το 75% των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση, σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, χρειάστηκαν δόση  $\leq$  9,6 μg/ημέρα. Ωστόσο, για να περιοριστεί η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι αναφορές από την κλινική πρακτική υποδεικνύουν ότι για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς ενδέχεται να απαιτείται μικρότερη ημερήσια δόση, περίπου της τάξης των 3,0 έως 4,5 μg/ημέρα ή και μικρότερη.

Προσαρμόστε της δόση της ενδορραχιαίως χορηγούμενης ζικονοτίδης ανάλογα με την ένταση του πόνου, την απόκριση του ασθενούς στην αγωγή και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Γενική διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών*

Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να μειωθεί κατά οποιαδήποτε ποσότητα (ακόμη και μέχρι τη διακοπή της έγχυσης) για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### *Κανόνας τερματισμού*

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση απύσας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, η οποία ορίζεται ως μείωση του πόνου μικρότερη από 20%, κατόπιν χορήγησης της μέγιστης ανεκτής δόσης. Η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να αξιολογείται πάντοτε από τον γιατρό για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς, ηλικίας $\geq$ 65 ετών*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε μεγαλύτερους σε ηλικία ενήλικους. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια είναι πιο συχνές σε ασθενείς ηλικίας  $\geq$  65 ετών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζικονοτίδης σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Ενδορραχιαία χρήση.

Η ζικονοτίδη πρέπει να χορηγείται υπό συνεχή έγχυση μέσω ενδορραχιαίου καθετήρα, χρησιμοποιώντας μια εξωτερική ή εσωτερικά εμφυτευμένη αντλία μηχανικής έγχυσης, που μπορεί να χορηγήσει ακριβή όγκο έγχυσης. Καθώς ο κίνδυνος δευτεροπαθούς μηνιγγίτιδας, στον παρατεταμένο καθετηριασμό του ενδορραχιαίου χώρου, είναι μεγαλύτερος με σύστημα έγχυσης μέσω εξωτερικού καθετήρα, συνιστάται η χρήση εσωτερικών συστημάτων για τη χορήγηση ζικονοτίδης για

παρατεταμένες περιόδους (βλ. παράγραφο 4.4). Σύστημα εξωτερικού καθετήρα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν δεν μπορεί να εμφυτευτεί εσωτερικό σύστημα.

Όταν απαιτούνται χαμηλές δόσεις ζικονοτίδης, για παράδειγμα κατά την έναρξη της τιτλοδότησης, η ζικονοτίδη πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση με 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου χωρίς συντηρητικά.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συνδυασμός με χημειοθεραπεία ενδορραχιαίας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιστορικό ψύχωσης λόγω χορήγησης ζικονοτίδης

Ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτίδης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Μόλυνση στο σημείο πραγματοποίησης της μικροέγχυσης, προδιάθεση για ακατάσχετη αιμορραγία και απόφραξη του νωτιαίου σωλήνα που παρεμποδίζει την κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν την έναρξη, καθώς και κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτίδης, , και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.8).

Οι υπεύθυνοι για τη φροντίδα του ασθενούς θα πρέπει να επικοινωνήσουν άμεσα με γιατρό, αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή του.

#### Μακροχρόνια χρήση

Παρότι η ζικονοτίδη έχει μελετηθεί σε μακροχρόνιες ανοιχτές κλινικές δοκιμές ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες μελέτες με διάρκεια μεγαλύτερη των 3 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1). Ενδεχόμενες μακροπρόθεσμες τοπικές τοξικές επιδράσεις στο νωτιαίο μυελό δεν έχουν αποκλεισθεί και τα προκλινικά δεδομένα ως προς το θέμα αυτό είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας.

#### Κίνδυνος λοιμώξεων

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ενδορραχιαίας οδού ενέχει τον κίνδυνο δυνητικώς σοβαρών λοιμώξεων, όπως η μηνιγγίτιδα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Η μηνιγγίτιδα, που οφείλεται στην είσοδο οργανισμών μέσω της οδού του καθετήρα ή σε ακούσια μόλυνση του συστήματος έγχυσης, αποτελεί γνωστή επιπλοκή της ενδορραχιαίας χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων, ιδιαίτερα με εξωτερικά συστήματα.

Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για τυπικά σημεία και συμπτώματα μηνιγγίτιδας.

Η βέλτιστη ενδορραχιαία τοποθέτηση του άκρου του καθετήρα δεν έχει αποδειχθεί. Η χαμηλότερη τοποθέτηση του άκρου του καθετήρα, π.χ. στο οσφυϊκό επίπεδο, ενδέχεται να μειώσει την εμφάνιση νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ζικονοτίδη. Επομένως, το σημείο τοποθέτησης του άκρου του καθετήρα θα πρέπει να μελετηθεί με προσοχή ώστε να υπάρχει επαρκής



πρόσβαση σε τμήματα των νωτιαίων υποδοχέων του ερεθισμάτων του πόνου, ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιούνται οι συγκεντρώσεις του φαρμακευτικού προϊόντος στα εγκεφαλικά επίπεδα.

Ο αριθμός των ασθενών που έχουν δεχτεί συστηματική χημειοθεραπεία και ενδορραχιαία ζικονοτιδίη είναι μικρός. Η χορήγηση της ζικονοτιδής θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αυξήσεις της κινάσης κρεατινίνης

Αυξήσεις της κινάσης της κρεατίνης, οι οποίες είναι συνήθως ασυμπτωματικές, είναι συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδορραχιαία ζικονοτιδίη. Προοδευτική αύξηση της κινάσης της κρεατίνης δεν είναι συχνή. Ωστόσο, συνιστάται η παρακολούθηση της κινάσης της κρεατίνης. Σε περίπτωση προοδευτικής αύξησης ή κλινικά σημαντικής αύξησης σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά μυοπάθειας ή ραβδομύωσης, θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση διακοπής της ζικονοτιδής.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και η ανοσογονικότητα της ζικονοτιδής που χορηγείται μέσω της ενδορραχιαίας οδού φαίνεται να είναι χαμηλή. Ωστόσο, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης και έχουν ληφθεί αυθόρμητες αναφορές αναφυλακτικών αντιδράσεων.

#### Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα σύγχυση, είναι συνήθεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ζικονοτιδίη. Οι νοητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας. Επεισόδια οξείων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις, εχθρότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, ψύχωση και μανιακές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ζικονοτιδίη. Η δόση της ζικονοτιδής θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα διαταραχών της νοητικής λειτουργίας ή νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αφού όμως μελετηθούν και άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατάσταση. Οι επιδράσεις της ζικονοτιδής στη νοητική λειτουργία είναι κατά κανόνα αντιστρεπτές εντός 1 - 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, ενδέχεται να επιμένουν. Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής.

Σε ασθενείς με σοβαρό χρόνιο πόνο, υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα αυτοκτονίας και απόπειρας αυτοκτονίας από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η ζικονοτιδίη ενδέχεται να προκαλέσει κατάθλιψη ή να επιδεινώσει την κατάθλιψη με κίνδυνο αυτοκτονίας σε ευαίσθητους ασθενείς. Οι ασθενείς με ιστορικό ενεργειών που σχετίζονται με την αυτοκτονία, πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή αυτοκτονική συμπεριφορά, και θα πρέπει να είναι υπό προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς (και στους υπεύθυνους για τη φροντίδα των ασθενών) να αναζητούν τη συμβουλή γιατρού, σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Δεν θα πρέπει να χορηγείται ξανά ζικονοτιδίη σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας λόγω χορήγησης ζικονοτιδής. Η ζικονοτιδίη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτιδής (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Υπάρχουν ασθενείς που έχουν εμφανίσει επηρεασμένα επίπεδα συνείδησης κατά την περίοδο που λαμβάνουν ζικονοτιδίη. Ο ασθενής συνήθως διατηρεί τη συνείδησή του και δεν υπάρχει ελάττωση της αναπνευστικής ικανότητας. Το συμβάν μπορεί να είναι αυτο-περιοριζόμενο, αλλά η ζικονοτιδίη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να αποκατασταθεί το συμβάν. Η επανέναρξη θεραπείας με ζικονοτιδίη δε συνιστάται στους ασθενείς αυτούς. Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί η περίπτωση απόσυρσης των κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων του ΚΝΣ που χορηγούνται ταυτόχρονα, διότι αυτά μπορεί να συμβάλλουν στο μειωμένο επίπεδο αφύπνισης.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμακευτικών προϊόντων με τη ζικονοτίδη. Ωστόσο, οι χαμηλές συγκεντρώσεις ζικονοτίδης στο πλάσμα, ο μεταβολισμός με ευρέως διαδεδομένες πεπτιδάσες και η σχετικά χαμηλή δέσμευση των πρωτεϊνών στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2), κάνουν απίθανη την περίπτωση αλληλεπιδράσεων που βασίζονται στο μεταβολισμό ή αλληλεπιδράσεων τύπου εκτόπισης των πρωτεϊνών από το πλάσμα ανάμεσα στη ζικονοτίδη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδορραχιαίας χημειοθεραπείας και ενδορραχιαίας ζικονοτίδης. Η ζικονοτίδη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ενδορραχιαίας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών έχει λάβει συστηματική χημειοθεραπεία και ενδορραχιαία ζικονοτίδη. Η χορήγηση της ζικονοτίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν ειδικές πεπτιδάσες/πρωτεάσες δε θα ήταν αναμενόμενο να έχουν επίδραση στην έκθεση της ζικονοτίδης στο πλάσμα. Με βάση πολύ περιορισμένες κλινικές έρευνες, τόσο οι αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. μπенаζепρίλη, λισινοπρίλη και μοεξιπρίλη) όσο και οι αναστολείς της HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, ινδιναβίρη) δεν έχουν άμεσα φανερό επίδραση στην έκθεση της ζικονοτίδης στο πλάσμα.

Η ζικονοτίδη δεν αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς οπιούχων. Αν διακοπεί η χορήγηση οπιούχων όταν αρχίσει η θεραπεία με ζικονοτίδη, η μείωση των οπιούχων θα πρέπει να είναι σταδιακή. Για ασθενείς στους οποίους διακόπτεται η χορήγηση ενδορραχιαίων οπιούχων, η δόση έγχυσης του ενδορραχιαίου οπιούχου θα πρέπει να ελαττώνεται σταδιακά εντός λίγων εβδομάδων και να αντικαθίσταται με φαρμακολογικά αντίστοιχη δόση οπιούχων που λαμβάνονται από το στόμα. Η προσθήκη ενδορραχιαίας ζικονοτίδης σε σταθερή δόση ενδορραχιαίας μορφίνης (βλ. παράγραφο 5.1) είναι δυνατή, αλλά απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς μεγάλο ποσοστό νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων (σύγχυση/μη φυσιολογική σκέψη, παρανοϊκές αντιδράσεις και ψευδαισθήσεις και μη φυσιολογικό βάδισμα), ορισμένες από τις οποίες είναι σοβαρές, παρατηρήθηκαν στη μελέτη 202, παρά τη χαμηλή δόση ζικονοτίδης. Όταν η ενδορραχιαία ζικονοτίδη προστέθηκε στην ενδορραχιαία μορφίνη, παρατηρήθηκε επίσης έμετος και ανορεξία, καθώς και περιφερικό οίδημα. Η προσθήκη ενδορραχιαίας μορφίνης σε σταθερές δόσεις ενδορραχιαίας ζικονοτίδης είναι καλύτερα ανεκτή (έχει αναφερθεί κνησμός) (βλ. παράγραφο 5.1).

Αυξημένη συχνότητα υπνηλίας έχει παρατηρηθεί όταν χορηγείται ζικονοτίδη ταυτόχρονα με συστηματική χορήγηση βακλοφαίνης, κλονιδίνης, βουπιβακαΐνης ή προποφόλης, συνεπώς για την ώρα δεν ενθαρρύνεται η ταυτόχρονη χρήση τους.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση μερικών αγωνιστών οπιοειδών (π.χ. βουπρενορφίνη) και ζικονοτίδης.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ζικονοτίδης σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η ζικονοτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ζικονοτιδίδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται (-ονται) στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Prialt, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

## Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με τη ζικονοτιδίδη σε ανθρώπους ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη γονιμότητας αρρένων και θηλέων σε αρουραίους δεν υπήρξαν επιδράσεις στα αρσενικά ενώ στα θηλυκά παρατηρήθηκαν μειώσεις στα ωχρά σωμάτια, τα σημεία εμφύτευσης και τον αριθμό των ζώντων εμβρύων (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Prialt έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η ζικονοτιδίδη ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση, υπνηλία και άλλες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, επομένως θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στον ασθενή να μην οδηγεί και να μη χειρίζεται μηχανές, αν έχει επηρεαστεί.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της ζικονοτιδης που χορηγείται μέσω συνεχούς ενδορραχιαίας έγχυσης έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 1.400 ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές για οξύ και χρόνιο πόνο. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από διαλείπουσα ωριαία έγχυση (bolus) μέχρι συνεχή χρήση για διάστημα μεγαλύτερο των 6 ετών. Ο διάμεσος χρόνος έκθεσης ήταν 43 ημέρες. Ο ρυθμός δόσης έγχυσης κυμαινόταν από 0,03 - 912 μg/ημέρα, με διάμεσο ρυθμό τελικής δόσης 7,2 μg/ημέρα.

Σε κλινικές δοκιμές, το 88% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρθηκαν σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές, ήταν ζάλη (42%), ναυτία (30%), νυσταγμός (23%), κατάσταση σύγχυσης (25%), μη φυσιολογικό βάδισμα (16%), επηρεασμένη μνήμη (13%), θαμπή όραση (14%), κεφαλαλγία (12%), ασθένεια (13%) έμετος (11%) και υπνηλία (10%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέσης βαρύτητας και αποκαταστάθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, ο πίνακας παρουσιάζει τα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές με ενδορραχιαία χορήγηση ζικονοτιδης (βραχυχρόνια και μακροχρόνια έκθεση). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			σηψαιμία, μηνιγγίτιδα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				αναφυλακτική αντίδραση <sup>a</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		μειωμένη όρεξη, ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	συγχυτική κατάσταση	άγχος, ακουστική ψευδαίσθηση, αϋπνία, διέγερση, αποπροσανατολισμός, ψευδαίσθηση, οπτική ψευδαίσθηση, κατάθλιψη, παράνοια, ευερεθιστότητα, επιδεινωθείσα κατάθλιψη, νευρική, συναισθηματική αστάθεια, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, επιδεινωμένο άγχος, επιδεινωθείσα σύγχυση	παραλήρημα, ψυχωσική διαταραχή, ιδεασμός αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, ανακοπή της σκέψης, ανώμαλα όνειρα, επιθετικότητα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, νυσταγμός, επηρεασμένη μνήμη, κεφαλαλγία, υπνηλία	δυσαρθρία, αμνησία, δυσγευσία, τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, αταξία, αφασία, αίσθημα εγκαύματος, καταστολή, παραισθησία, υπαισθησία, διαταραχή προσοχής, διαταραχή λόγου, απώλεια αντανακλαστικών, μη φυσιολογικός συντονισμός, ζάλη θέσης, νοητική διαταραχή, υπεραισθησία, ελάττωση αντανακλαστικών, αγευσία, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, δυσαισθησία, παροσμία, νοητική διαταραχή	ασυναρτησία, απώλεια συνείδησης, κόμα, λήθαργος, σπασμοί, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές	θαμπή όραση	διπλωπία, οπτική διαταραχή, φωτοφοβία		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος, εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές			κολπική μαρμαρυγή	
Αγγειακές διαταραχές		ορθοστατική υπόταση, υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια	αναπνευστική δυσχέρεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία, έμετος	διάρροια, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, επιδεινωθείσα ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας	δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		κνησμός, αυξημένη εφίδρωση	εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		πόνος στα άκρα, μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή κράμπα, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, περιφερική διόγκωση	ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, οσφυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις, αυχεναλγία	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		κατακράτηση ούρων, δυσκολία στην ούρηση, δυσουρία, ακράτεια ούρων	οξεία νεφρική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	μη φυσιολογικό βάδισμα, ασθένεια	κόπωση, πυρεξία, λήθαργος, περιφερικό οίδημα, ρίγη, πτώση, θωρακικό άλγος, αίσθηση ψυχρού, πόνος, αίσθημα εκνευρισμού, άλγος παροξυνθέν	δυσκολία στο βάδισμα	
Παρακλινικές εξετάσεις		αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση του αίματος, απώλεια βάρους	μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος MM κλάσμα αυξημένο, αυξημένη θερμοκρασία του σώματος	

α. Από αυθόρμητες αναφορές

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Μηνιγγίτιδα*

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της ενδορραχιαίας οδού ενέχει τον κίνδυνο δυνητικών σοβαρών λοιμώξεων, όπως η μηνιγγίτιδα, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για τυπικά συμπτώματα και σημεία μηνιγγίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης*

Οι αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης ήταν συνήθως ασυμπτωματικές. Συνιστάται η παρακολούθηση της κρεατινοφωσφοκινάσης. Σε περίπτωση προοδευτικής αύξησης ή σημαντικής αύξησης της κρεατινοφωσφοκινάσης σε συνδυασμό με κλινικά χαρακτηριστικά μυοπάθειας ή ραβδομυόλυσης, θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση διακοπής της ζικονοτιδής (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ*

Νοητικές και νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνήθεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ζικονοτιδή. Οι νοητικές διαταραχές εμφανίζονται κατά κανόνα μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας. Επεισόδια οξείων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις, εχθρότητα, επιθετικότητα, παραλήρημα, ψύχωση και μανιακές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ζικονοτιδή. Η δόση της ζικονοτιδής θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται αν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα διαταραχών της νοητικής λειτουργίας ή νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αφού όμως μελετηθούν και άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην κατάσταση. Οι επιδράσεις της ζικονοτιδής στη νοητική λειτουργία είναι κατά κανόνα αντιστρεπτές εντός 1 - 4 εβδομάδων μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, ενδέχεται να επιμένουν. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτοκτονίας, κατά τη χρήση ζικονοτιδής.

Το Prilati αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτιδής (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτιδής (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε μελέτες ενδοφλέβιας έγχυσης, χορηγήθηκε ζικονοτιδή σε υγιείς άρρενες εθελοντές σε δόσεις έως 70.000 μg/ημέρα ή 3.200-πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας δόσης ενδορραχιαίας έγχυσης. Παρατηρήθηκε ορθοστατική υπόταση σε όλα σχεδόν τα άτομα που έλαβαν υψηλές ενδοφλέβιες δόσεις ζικονοτιδής.

Η μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση είναι 21,6 μg/ημέρα. Η μέγιστη προοριζόμενη δόση ενδορραχιαίας δόσης ζικονοτιδής σε κλινικές δοκιμές ήταν 912 μg/ημέρα ακολουθώντας αύξουσα τιτλοδότηση για διάστημα 7 ημερών.

#### Συμπτώματα

Σε μια κλινική μελέτη, ένας άνδρας ασθενής με καρκίνο έλαβε κατά λάθος ενδορραχιαία δόση 744 μg ζικονοτιδής κατά τη διάρκεια ενός εικοσιτετραώρου (31 μg/ώρα) και η θεραπεία του επανήλθε στην προοριζόμενη δόση αφού εμφάνισε μια μείωση στη βαθμολογία της Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας Έντασης Πόνου (VASPI) από 82 σε 2,5 mm. Σε μερικούς ασθενείς, που έλαβαν ενδορραχιαίες δόσεις μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη, παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα έντονες φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. αταξία, νυσταγμός, ζάλη, λήθαργος, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, μυϊκοί σπασμοί, συγχυτική κατάσταση, καταστολή, υπόταση, αφασία, διαταραχή λόγου, ναυτία και έμετος. Δεν υπήρχε ένδειξη αναπνευστικής καταστολής. Οι περισσότεροι υπό παρακολούθηση ασθενείς συνήλθαν εντός 24 ωρών από τη στιγμή που σταμάτησε η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Διαχείριση

Γενικά ιατρικά υποστηρικτικά μέτρα θα πρέπει να παρασχεθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν υπερβολική δόση μέχρι να αποκατασταθούν οι υπερβολικές φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμακευτικού προϊόντος.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναλγητικά, άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, κωδικός ATC: N02BG08

#### Μηχανισμός δράσης

Η ζικονοτιδή είναι ένα συνθετικό ανάλογο του ω-κωνοπεπτιδίου, MVIIA, που υπάρχει στο δηλητήριο του θαλάσσιου σαλιγκαριού *Conus magus*. Πρόκειται για έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου τύπου N (NCCB). Οι NCC ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών σε ειδικούς πληθυσμούς νευρώνων, που είναι υπεύθυνοι για τη νωτιαία επεξεργασία του πόνου. Κατά τη δέσμευση σ' αυτούς τους νευρικούς NCC, η ζικονοτιδή αναστέλλει την ευαίσθητη στη ροή ασβεστίου τάση στους πρωτογενείς μεταφορείς των ερεθισμάτων του πόνου που καταλήγουν στις επιφανειακές στιβάδες του ραχιαίου κέρατος του νωτιαίου μυελού. Με τη σειρά του, αυτό αναστέλλει την απελευθέρωση των

νευροδιαβιβαστών (συμπεριλαμβανομένης της Ουσίας P) και επομένως τη νωτιαία σηματοδότηση του πόνου.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρότι, μία ώρα μετά την ενδορραχιαία χορήγηση, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις και λογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) (AUC,  $C_{max}$ ) και των μετρήσεων της κλινικής απόκρισης, δεν έχουν ακόμη προσδιοριστεί σαφώς οι σχέσεις δόσης-συγκέντρωσης - απόκρισης. Πολλοί ασθενείς που εμφανίζουν απόκριση επιτυγχάνουν σχεδόν τη μέγιστη αναλγησία εντός λίγων ωρών από τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης. Ωστόσο, τα μέγιστα αποτελέσματα μπορεί να καθυστερήσουν σε μερικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι προκύπτει αναλγησία και ανεπιθύμητες ενέργειες σε παρόμοιες δόσεις, το συνιστώμενο ελάχιστο χρονικό διάστημα μεταξύ των αυξήσεων των δόσεων είναι 24 ώρες. Το συνιστώμενο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα, για λόγους ασφαλείας, είναι 48 ώρες ή μεγαλύτερο.. Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να μειωθεί κατά οποιαδήποτε ποσότητα (ακόμη και μέχρι τη διακοπή της έγχυσης) για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στο νευρικό σύστημα, ιδιαίτερα ζάλη, ναυτία και μη φυσιολογικό βάδισμα, φαίνεται να συσχετίζονται με την έκθεση στο ENY, παρότι δεν έχει αποδειχθεί σαφής σχέση.

Χαμηλή έκθεση στο πλάσμα προκύπτει κατά τη διάρκεια της ενδορραχιαίας έγχυσης λόγω των χαμηλών συνιστώμενων ρυθμών ενδορραχιαίας έγχυσης και της σχετικά ταχείας αποβολής από το πλάσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, οι φαρμακολογικές ενέργειες που σχετίζονται με τη συστηματική έκθεση θα πρέπει να είναι ελάχιστες.

Η διάμεση δόση για απόκριση είναι περίπου 6,0 mg/ημέρα, ενώ περίπου το 75% των ασθενών που εμφάνισαν απόκριση, σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, χρειάστηκαν  $\leq$  9,6 mg/ημέρα. Ωστόσο, για να περιοριστεί η εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι αναφορές από την κλινική πρακτική υποδεικνύουν ότι για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς ενδέχεται να απαιτείται μικρότερη ημερήσια δόση, περίπου της τάξης των 3,0 έως 4,5 mg/ημέρα ή και μικρότερη.. Για να περιοριστεί η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συνιστάται μικρή δόση έναρξης και μικρά ενδιάμεσα χρονικά διαστήματα τιτλοδότησης, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη το μικρό «θεραπευτικό παράθυρο». Συνιστάται η μέγιστη δόση των 21,6 mg/ημέρα. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές ότι ασθενείς στους οποίους είναι ανεκτές δόσεις των 21,6 mg/ημέρα μετά από βραδεία τιτλοδότηση για μια περίοδο 3-4 εβδομάδων, ανέχονται καλά δόσεις έως και 48,0 mg/ημέρα.

Δεν υπάρχει απόδειξη ότι αναπτύσσεται φαρμακολογική ανοχή στη ζικονοτιδίη από τους ασθενείς. Ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων, η ανάπτυξη ανοχής δε μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να μελετάται η περίπτωση εξέτασης της βατότητας του ενδορραχιαίου καθετήρα αν η απαιτούμενη δόση ζικονοτιδης αυξάνεται συνεχώς και δεν υπάρχει όφελος ή αύξηση στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων της έναρξης δοσολογίας με χαμηλότερες δόσεις ζικονοτιδης και της ταχείας (bolus) χορήγησης, έχουν διερευνηθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία.

Μελέτες ταχείας (bolus) χορήγησης δείχνουν ότι η ταχεία (bolus) δοσολογία μπορεί να είναι χρήσιμη στον εντοπισμό ασθενών, οι οποίοι μπορεί να επωφεληθούν από τη μακροχρόνια χρήση ζικονοτιδης, ωστόσο, η ταχεία (bolus) χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση με συνεχή έγχυση.

Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να είναι πιθανές εναλλακτικές μέθοδοι χορήγησης της ζικονοτιδης ωστόσο, λόγω περιορισμένου αριθμού ασθενών, τα αποτελέσματα δεν είναι καταληκτικά και δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή στοιχεία για να γίνουν οριστικές συστάσεις για τέτοια εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια



Υπήρξαν τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo), σχετικά με την ενδορραχιαία ζικονοτιδίη.

Δύο βραχυχρόνιες μελέτες, η 95-001 (κακοήθης πόνος) και η 96-002 (μη κακοήθης πόνος), που περιελάμβαναν 366 ασθενείς, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής σε σοβαρό χρόνιο πόνο χρησιμοποιώντας την ποσοστιαία αλλαγή στην Οπτική Αναλογική Κλίμακα Έντασης Πόνου (VASPI) ως βασική μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Οι μελέτες αυτές ήταν βραχείας διάρκειας, 5 και 6 ημερών αντίστοιχα, και χρησιμοποίησαν ταχύτερη κλιμάκωση δόσης και υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες στην παράγραφο 4.2.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 95-001 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (κακοήθης πόνος και μη κακοήθης πόνος, Staats et al. 2004)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτιδίη (n = 71)	Εικονικό φάρμακο (n = 40)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Ανταποκρινόμενοι <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Δόση έναρξης ζικονοτιδής	9,6 μg/ημέρα (0,4 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 12 ώρες		
Τροποποιημένη <sup>β</sup> δόση έναρξης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα) ή μικρότερη		
Τροποποιημένη <sup>β</sup> συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως μέγιστη δόση ή αναλγησία		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	0,91		
Διάμεσος	0,60		
Κλίμακα τιμών	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που 1) εμφάνισαν μία πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα 2) ελάμβαναν ταυτόχρονα σταθερά ή μειωμένα οπιοειδή αναλγητικά και 3) είχαν αναλλοίωτο τύπο οπιούχων από την προέγχυση, αν λάμβαναν οπιούχα.

<sup>β</sup> Ήταν απαραίτητο να γίνουν τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο για λόγους καλύτερης ανεκτικότητας, μετά από την εμφάνιση ενός μεγάλου αριθμού νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες συνοδεύονταν από ένα υψηλό ποσοστό διακοπής της θεραπείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναστρέψιμες και η συχνότητα εμφάνισής τους μειώθηκε με μείωση της αρχικής δόσης και της συχνότητας τιτλοδότησης.

Διάρκεια μελέτης: πέντε ημέρες

T.A. – Τυπική απόκλιση.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 96-002 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (μη κακοήθης πόνος, Wallace et al. 2006)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτίδη (n = 169) <sup>β</sup>	Εικονικό φάρμακο (n = 86)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Ανταποκρινόμενοι <sup>α</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Δόση έναρξης ζικονοτίδης	9,6 μg/ημέρα (0,4 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως αναλγησία, μέγιστη δόση ή ανεπιθύμητη ενέργεια		
Χρόνος τιτλοδότησης (ώρες) και δόση (μg/ώρα)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Αναθεωρημένη <sup>γ</sup> δόση έναρξης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα)		
Αναθεωρημένη <sup>γ</sup> συχνότητα τιτλοδότησης	κάθε 24 ώρες έως μέγιστη δόση ή αναλγησία		
Αναθεωρημένος <sup>γ</sup> χρόνος τιτλοδότησης (ώρες) και δόση (μg/ώρα)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	1,02		
Διάμεσος	0,50		
Κλίμακα τιμών	0,019 – 9,60		

<sup>α</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που 1) εμφάνισαν μία πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα 2) ελάμβαναν ταυτόχρονα σταθερά ή μειωμένα οπιοειδή αναλγητικά και 3) είχαν αναλλοίωτο τύπο οπιούχων από την προέγχυση, αν λάμβαναν οπιούχα.

<sup>β</sup> 164 ασθενείς έδωσαν βαθμολογίες VASPI για τη ζικονοτίδη στο τέλος της τιτλοδότησης.

<sup>γ</sup> Ήταν απαραίτητο να γίνουν τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο για λόγους καλύτερης ανεκτικότητας, λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων.

Διάρκεια μελέτης: έξι ημέρες, με άλλες πέντε ημέρες συντήρηση ως εξωτερικό ασθενή σε ομάδα ανταποκρινόμενων στη ζικονοτίδη  
T.A. – Τυπική απόκλιση.

Οι αιτιολογίες του πόνου στις μελέτες 95-001 (κακοήθης πόνος) και 96-002 (μη κακοήθης πόνος) ήταν ποικίλες και περιελάμβαναν οστικό πόνο (n = 38) κυρίως λόγω μεταστάσεων στα οστά (n = 34),

μυελοπάθεια (n = 38), όπου στις μισές περιπτώσεις υπήρχε κάκωση του νωτιαίου μυελού με παράλυση (n = 19), νευροπάθεια (n = 79), ριζοπάθεια (n = 24), ραχιαίο άλγος (n = 91) κυρίως λόγω αποτυχημένης χειρουργικής επέμβασης στη ράχη (n = 82) και άλλες αιτιολογίες (n = 82). Σε μερικούς ασθενείς υπήρχαν πάνω από μία αιτίες πόνου. Η αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής ήταν φανερή σε όλες τις ομάδες.

Η μελέτη 301 (n = 220) ήταν μεγαλύτερης διάρκειας (21 ημέρες), περιελάμβανε πιο προσεκτική προς τα πάνω τιτλοδότηση και χαμηλότερες δόσεις ενδορραχιαίας ζικονοτιδής καθώς και τον πληθυσμό ασθενών με τη μεγαλύτερη αντίσταση στη θεραπεία από αυτούς που μελετήθηκαν και στις τρεις μελέτες. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης 301 δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα με ενδορραχιαία θεραπεία με συνδυασμούς αναλγητικών και οι γιατροί τους θεωρούσαν ότι το 97% των ασθενών παρουσίασαν αντίσταση στις τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες. Οι περισσότεροι από αυτούς είχαν ραχιαίο άλγος (n = 134), ιδιαίτερα μετά από αποτυχημένη χειρουργική επέμβαση στη ράχη (n = 110). Μια χαμηλότερη αναλογία είχε νευροπάθεια (n = 36). Μόνον πέντε είχαν κακοήθη πόνο. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η ποσοστιαία αλλαγή στη βαθμολογία VASPI. Η αποτελεσματικότητα της ενδορραχιαίας ζικονοτιδής στη μελέτη 301 ήταν χαμηλότερη από ότι στις προηγούμενες δύο βραχυχρόνιες μελέτες. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης χαμηλότερες, κυρίως ως αποτέλεσμα χαμηλότερης δόσης έναρξης 2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα). Η τιτλοδότηση επιτράπηκε μετά από ελάχιστο χρονικό διάστημα 24 ωρών και οι αυξήσεις των δόσεων περιορίστηκαν στα 1,2 έως 2,4 μg/ημέρα.

Αποτελέσματα από τη μελέτη 301 σχετικά με την αποτελεσματικότητα (ανεξέλεγκτος πόνος, Rauck et al. 2006)

Παράμετρος	Αρχική εντολή θεραπείας		Τιμή p
	Ζικονοτίδη (n = 112)	Εικονικό φάρμακο (n = 108)	
Μέση βαθμολογία VASPI κατά την έναρξη της μελέτης σε mm (T.A.)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Μέση βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης σε mm (T.A.)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% βελτίωση στη βαθμολογία VASPI κατά το τέλος της αρχικής τιτλοδότησης (T.A.)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Ανταποκρινόμενοι <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Δόση έναρξης ζικονοτίδης	2,4 μg/ημέρα (0,1 μg/ώρα)		
Συχνότητα τιτλοδότησης	το λιγότερο ανά 24 ώρες		
Τιτλοδότηση δόσης	περιορισμένη σε 1,2 έως 2,4 μg/ημέρα (0,05 έως 0,10 μg/ώρα)		
Δόση στο τέλος της τιτλοδότησης (μg/ώρα)			
Μέση τιμή	0,29		
Διάμεσος	0,25		
Κλίμακα τιμών	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup> Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν εκείνοι που εμφάνισαν πτώση  $\geq 30\%$  στη βαθμολογία VASPI σε σύγκριση με τα αρχικά αποτελέσματα.

Διάρκεια μελέτης: 21 ημέρες

T.A. – Τυπική απόκλιση.

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας, έχουν δημοσιευτεί δεδομένα από τη μονοθεραπεία με ζικονοτίδη για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, υπό πραγματικές συνθήκες, σε λιγότερους από 100 ασθενείς. Σε ασθενείς που εμφάνισαν απόκριση κατά την αρχική δοκιμαστική περίοδο (περίπου το 50% των ασθενών), η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση της ζικονοτίδης με μικρή δόση έναρξης, χαμηλή τιτλοδότηση δόσης και λιγότερο συχνή τιτλοδότηση, είχε ως αποτέλεσμα ανακούφιση του πόνου με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, σε σύγκριση με μεγάλη αρχική δόση και ταχεία τιτλοδότηση.

## Μελέτες συνδυασμού με ενδορραχιαία μορφίνη

Οι κλινικές μελέτες 201 και 202 δείχνουν ότι ο συνδυασμός ενδορραχιαίας ζικονοτιδης και ενδορραχιαίας μορφίνης μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τον πόνο και τη συστηματική χρήση οπιοειδών σε μια παρατεταμένη χρονική περίοδο, σε ασθενείς στους οποίους ο πόνος ελέγχθηκε ανεπαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση ενδορραχιαίας ζικονοτιδης (διάμεσος 8,7 μg/ημέρα, μέση τιμή 25,7 μg/ημέρα – μελέτη 201) ή με ενδορραχιαία μορφίνη (μελέτη 202) μόνο. Κατά την προσθήκη ενδορραχιαίας ζικονοτιδης σε σταθερές δόσεις ενδορραχιαίας μορφίνης, όπως στην έναρξη μονοθεραπείας με ενδορραχιαία ζικονοτιδή, μπορεί να προκύψει εμφάνιση ψυχωσικών ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ., ψευδαισθήσεις, παρανοϊκές αντιδράσεις) ή διακοπή λόγω των αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.5).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζικονοτιδης στο ENY μελετήθηκαν μετά από ωριαίες ενδορραχιαίες εγχύσεις 1 - 10 μg ζικονοτιδης σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Μελετήθηκαν επίσης οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβιες δόσεις (0,3 – 10 μg/kg/24 ώρες). Πιο κάτω αναφέρονται συνοπτικά τα δεδομένα για τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδορραχιαίας και ενδοφλέβιας χορήγησης.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ζικονοτιδης στο ENY και το πλάσμα [μέση τιμή ± Τ.Α. (διάμεσος)]

Οδός χορήγησης	Μήτρα υγρού	Αριθμός ασθενών	CL (mL/min)	Vd (mL)	t <sub>1/2</sub> (ώρα)
Ενδορραχιαία	ENY	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Ενδοφλέβια	Πλάσμα	21	270 ± 44 (260)	30,460 ± 6,366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = αποβολή Vd = όγκος κατανομής t<sub>1/2</sub> = χρόνος ημίσειας ζωής

### Απορρόφηση

Μετά από ωριαία ενδορραχιαία χορήγηση (1 – 10 μg), τόσο η αθροιστική τιμή έκθεσης (AUC, κλίμακα τιμών: 83,6 – 608 ng/ώρα/mL) όσο και η ανώτατη τιμή έκθεσης (C<sub>max</sub>, κλίμακα τιμών: 16,4 – 132 ng/mL) ήταν μεταβλητές και εξαρτώμενες από τη δόση, αλλά εμφανίζονταν μόνο κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από συνεχή (≥ 48 ώρες) ενδορραχιαία έγχυση (≤ 21,6 μg/ημέρα) φαίνονται να είναι σχετικά χαμηλές και κατά κανόνα μη ανιχνεύσιμες (δηλαδή, περίπου το 80% των δειγμάτων πλάσματος που συλλέχθηκαν από ασθενείς με πόνο δεν περιέχουν φαρμακευτικό προϊόν που θα μπορούσε να προσδιοριστεί ποσοτικά, < 0,04 ng/mL). Δεν έχει παρατηρηθεί συσσώρευση της ζικονοτιδης στο πλάσμα μετά από μακροχρόνια ενδορραχιαία χορήγηση (έως 9 μήνες).

### Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος κατανομής του ENY με τη ζικονοτιδή (Vd: 99 mL) είναι ανάμεσα στον όγκο ENY του νωτιαίου μυελού (περίπου 75 mL) και στο συνολικό όγκο ENY (περίπου 130 mL). Η ζικονοτιδή φαίνεται να κατανέμεται κυρίως μέσα στο ENY μέχρι να μεταφερθεί στη συστηματική κυκλοφορία. Μόλις φθάσει στη συστηματική κυκλοφορία, η ζικονοτιδή φαίνεται να κατανέμεται εκτεταμένα, με βάση έναν όγκο κατανομής στο πλάσμα περίπου 30 l και δεσμεύεται μόνο κατά περίπου 53% (μη ειδικά) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η ζικονοτιδή είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 25 φυσικής προέλευσης L-αμινοξέα και δε φαίνεται να μεταβολίζεται στο ENY με τρόπο που θα μπορούσε να εκτιμηθεί. Αφού περάσει στη συστηματική κυκλοφορία, η ζικονοτιδή αναμένεται να είναι καταρχήν ευαίσθητη σε πρωτεολυτική διάσπαση από διάφορες ευρέως διαδεδομένες πεπτιδάσες/πρωτεάσες που υπάρχουν στα περισσότερα όργανα (π.χ. νεφρός, ήπαρ, πνεύμονας, μύες, κ.λπ.) και έτσι διασπάται σε κλάσματα πεπτιδίων και τα μεμονωμένα συστατικά της ελεύθερα αμινοξέα. Τα παραγόμενα ελεύθερα αμινοξέα αναμένεται να συλλεχθούν από κυτταρικά συστήματα μεταφοράς και είτε να υποβληθούν σε φυσιολογικό ενδιάμεσο

μεταβολισμό είτε να χρησιμοποιηθούν ως υποστρώματα για δομικές βιοσυνθετικές διαδικασίες. Λόγω της ευρείας κατανομής αυτών των πεπτιδίων δεν αναμένεται ότι η δυσλειτουργία της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας θα επηρέαζε τη συστηματική αποβολή της ζικονοτίδης. Η βιολογική δράση των διαφόρων αναμενόμενων προϊόντων πρωτεολυτικής διάσπασης δεν έχει αξιολογηθεί. Είναι απίθανο τα προϊόντα διάσπασης της ζικονοτίδης να έχουν σημαντική βιολογική δράση, καθώς τα πεπτίδια που αποτελούνται από αγκυλοειδείς δομές μεμονωμένων πεπτιδίων έχει βρεθεί να έχουν δεσμευτικές συγγένειες για τους ευαίσθητους στην τάση διαύλους ασβεστίου τύπου N που είναι κατά αρκετές τάξεις μεγέθους μικρότεροι από την κύρια ουσία (ζικονοτίδη).

#### Αποβολή

Η μέση αποβολή (CL) της ζικονοτίδης (0,38 mL/λεπτό) προσεγγίζει το ρυθμό αναπλήρωσης του ENY ενηλίκων ανθρώπων (0,3 – 0,4 mL/λεπτό). Έτσι, η ζικονοτίδη φαίνεται να αποβάλλεται κυρίως από το ENY (μέση  $t_{1/2}$  = 4,6 ώρες) με μαζική ροή του ENY εκτός του ΚΝΣ μέσω των αραχνοειδών λαχνών, με μεταγενέστερη μεταφορά στη συστηματική κυκλοφορία. Πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ζικονοτίδης που κυκλοφορούν στο πλάσμα μπορούν να παρατηρηθούν μετά από ενδορραχιαία χορήγηση λόγω τόσο του χαμηλού ρυθμού ενδορραχιαίας έγχυσης όσο και της σχετικά ταχείας αποβολής από το πλάσμα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή από το πλάσμα ( $t_{1/2}$ ) είναι 1,3 ώρες. Η ζικονοτίδη είναι ένα πεπτίδιο σχετικά μικρού μοριακού βάρους (M.B. = 2.639) και διηθείται από το νεφρικό σπείραμα, αλλά μόνο ελάχιστες ποσότητες ζικονοτίδης (< 1%) ανακτώνται στα ανθρώπινα ούρα μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Αυτό συμβαίνει επειδή όλη η διηθούμενη δραστική ουσία υποβάλλεται ταχέως σε ενδοκυττάρωση και τελικά μεταφέρεται πίσω στη συστηματική κυκλοφορία.

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπάρχουν πεπτιδάσες σε διάφορα όργανα του σώματος, η νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τη συστηματική έκθεση της ζικονοτίδης.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παρότι τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα, δεν υπάρχει φανερή επίδραση της φυλής, του ύψους, του βάρους, του φύλου ή της ηλικίας στην έκθεση της ζικονοτίδης στο ENY μετά από ενδορραχιαία χορήγηση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Σε υποχρόνιες μελέτες συνεχούς ενδορραχιαίας έγχυσης που έγιναν σε ποντικούς και σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη συμπεριφορά σε δόσεις  $\geq$  8-πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής ενδορραχιαίας δόσης των 21,6  $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$  (σε μια βάση  $\text{mg}/\text{kg}$ ). Οι επιδράσεις αυτές ορίστηκαν από τις υπερβολικές φαρμακολογικές δράσεις της ζικονοτίδης και όχι από νευροτοξικές βλάβες ή τοξικότητα στο όργανο-στόχο. Οι παρατηρήσεις περιελάμβαναν προσωρινές και αναστρέψιμες νευρολογικές επιδράσεις που συνίσταντο σε τρόμους, μη συντονισμένες κινήσεις και υπερ- και υποδραστηριότητα.

Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες στη νευρωνική λειτουργία της συνεχούς αναστολής των διαύλων ασβεστίου τύπου N δεν έχουν αποδειχτεί σε πειραματόζωα. Οι αλλοιώσεις στη νευρολογική σηματοδότηση δεν έχουν μελετηθεί σε πειραματόζωα. Η ζικονοτίδη δεν προκάλεσε βακτηριακή μετάλλαξη γονιδίων και δεν ήταν γονοτοξική. Δεν έχουν διενεργηθεί χρόνιες μελέτες σε ζώα για αξιολόγηση ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της ζικονοτίδης. Ωστόσο, η ζικονοτίδη δεν προκάλεσε μετασχηματισμό κυττάρων στον *in vitro* προσδιορισμό του εμβρύου του συριακού κρικητού (SHE) και δεν αύξησε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (σηματισμός προ-νεοπλασματικής βλάβης) ή την απόπτωση μετά από υποχρόνια ενδορραχιαία έκθεση σε σκύλους.

Σε μελέτες γονιμότητας σε ποντικούς, δεν υπήρξαν επιδράσεις στα αρσενικά ενώ στα θηλυκά παρατηρήθηκαν μειώσεις στα ωχρά σώματα, τα σημεία εμφύτευσης και στον αριθμό των ζώντων εμβρύων. Στους ποντικούς, σε συστηματικές εκθέσεις μέχρι 2.300-πλάσιες των εκθέσεων του ανθρώπου στη μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή των θήλεων και στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Η ζικονοτίδη δεν είχε τερατογόνο επίδραση σε ποντικούς και κουνέλια σε εκθέσεις μικρότερες από εκατονταπλάσιες των επιπέδων του ανθρώπινου πλάσματος.

Τα αποτελέσματα αυτά δεν υποδηλώνουν σημαντικό κίνδυνο για τους ανθρώπους λόγω των σχετικά υψηλών συστηματικών εκθέσεων που απαιτούνται για να εκδηλωθούν αυτές οι επιδράσεις στους ποντικούς και τα κουνέλια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μεθειονίνη  
Χλωριούχο νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα  
Υδροχλωρικό οξύ (ρυθμιστής pH)  
Υδροξείδιο του νατρίου (ρυθμιστής pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

#### Διάρκεια ζωής εν χρήσει (αραιωμένο προϊόν)

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί ότι είναι 60 ημέρες στους 37° C.

Από μικροβιολογική άποψη, αν το προϊόν αραιωθεί, θα πρέπει να μεταφερθεί στην αντλία έγχυσης αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2° C – 8° C, εκτός και αν η αραιώση έχει λάβει χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C - 8° C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, με πώματα από ελαστικό βουτύλιο επιστρωμένα με φθοριούχο πολυμερές.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1, 2 ή 5 mL διαλύματος για έγχυση.

Ένα φιαλίδιο ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αν απαιτείται αραίωση, πριν από τη χρήση το Prialt πρέπει να αραιώνεται ασηπτικά με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου για έγχυση χωρίς συντηρητικά (0,9%). Η συγκέντρωση του διαλύματος που χρησιμοποιείται στην αντλία έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 5 µg/mL ζικονοτίδης σε μια εξωτερική αντλία και 25 µg/mL σε μια εσωτερική αντλία.

Πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυστηρές ασηπτικές τεχνικές κατά τη διάρκεια της παρασκευής και του χειρισμού του διαλύματος για έγχυση και επαναπλήρωση της αντλίας. Ο ασθενής και οι υπεύθυνοι για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το χειρισμό του εξωτερικού ή του εσωτερικού συστήματος έγχυσης και να γνωρίζουν ότι είναι απαραίτητες προφυλάξεις ενάντια σε λοίμωξη.

Ειδικές οδηγίες για τη χρήση των αντλιών θα πρέπει να ληφθούν από τον κατασκευαστή.

Το Prialt έχει αποδειχτεί ότι είναι χημικά και φυσικά συμβατό με την εμφυτεύσιμη αντλία Synchromed και την εξωτερική αντλία CADD-Micro στα επίπεδα συγκέντρωσης που αναφέρονται πιο πάνω. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί ότι είναι 14 ημέρες στους 37° C στην αντλία Synchromed, εφόσον η αντλία δεν έχει εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η αρχική πλήρωση θα πρέπει επομένως να αντικαθίσταται μετά από 14 ημέρες.

Το Prialt ήταν σταθερό επί 60 ημέρες στους 37° C στην αντλία Synchromed όταν αυτή είχε εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η σταθερότητα έχει αποδειχτεί για 21 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου στην αντλία CADD-Micro.

Τα τεχνικά δεδομένα παρέχονται μόνο για πληροφοριακούς λόγους και δεν θα πρέπει να περιορίζουν την επιλογή των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Αντλίες με τη σήμανση CE που είναι ισοδύναμες με την αντλία Synchromed και CADD-Micro θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του Prialt.

Αντλίες που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως για τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πλένονται τρεις φορές με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση χωρίς συντηρητικά, πριν γεμίσουν με Prialt. Η εισαγωγή αέρα στον περιέκτη της αντλίας ή τη φύσιγγα θα πρέπει να ελαχιστοποιείται, διότι το οξυγόνο ενδέχεται να προκαλέσει διάσπαση της ζικονοτίδης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, μια εσωτερική αντλία θα πρέπει να ξεπλένεται τρεις φορές με 2 mL Prialt στα 25 µg/mL. Η συγκέντρωση του Prialt σε μια εντελώς καινούργια αντλία μπορεί να μειώνεται λόγω απορρόφησης πάνω στις επιφάνειες της συσκευής ή/και αραίωσης από τον υπολειμματικό χώρο της συσκευής. Λόγω αυτού του γεγονότος, μετά την πρώτη χρήση του Prialt, ο περιέκτης θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίζει μετά από 14 ημέρες. Στη συνέχεια, η αντλία θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίζει κάθε 60 ημέρες.

Πριν από τη χορήγηση, θα πρέπει να επιθεωρείτε οπτικά το Prialt για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν έχει αποχρωματιστεί ή είναι θολό ή αν παρατηρηθούν σωματίδια.

Για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία



## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/302/001 – 1 mL διάλυμα για έγχυση.  
EU/1/04/302/002 – 2 mL διάλυμα για έγχυση.  
EU/1/04/302/003 – 5 mL διάλυμα για έγχυση.

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Φεβρουαρίου 2005  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Γερμανία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prialt 25 µg/mL διάλυμα για έγχυση  
ζικονοτίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε mL περιέχει 25 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης)  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μεθειονίνη, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

1 φιαλίδιο των 20 mL  
500 μικρογραμμάρια/20 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδορραχιαία χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/302/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ****ΦΙΑΛΙΔΙΟ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prialt 25 µg/mL διάλυμα για έγχυση  
ζικονοτίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε mL περιέχει 25 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης)  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μεθειονίνη, χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

1 φιαλίδιο των 20 mL  
500 μικρογραμμάρια/20 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδορραχιαία χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/04/302/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prialt 100 µg/mL διάλυμα για έγχυση  
ζικονοτίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

**1 mL:**

Κάθε mL περιέχει 100 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

**2 mL:**

Κάθε mL περιέχει 100 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

**5 mL:**

Κάθε mL περιέχει 100 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μεθειονίνη, γλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

**1 mL:**

1 φιαλίδιο του 1 mL  
1 mL  
100 μικρογραμμάρια/1mL

**2 mL:**

1 φιαλίδιο των 2 mL  
2 mL  
200 μικρογραμμάρια/2mL

**5 mL:**

1 φιαλίδιο των 5 mL  
5 mL  
500 μικρογραμμάρια/5mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδορραχιαία χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

1 mL:

EU/1/04/302/001

2 mL:

EU/1/04/302/002

5 mL:

EU/1/04/302/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Prialt 100 µg/mL διάλυμα για έγχυση  
ζικονοτίδη  
Ενδορραχιαία χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mL:

1 mL

100 µg/1mL

2 mL:

2 mL

200 µg/2mL

5 mL:

5 mL

500 µg/5mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Prialt 25 µg/mL διάλυμα για έγχυση ζικονοτίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Prialt και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε, πριν σας χορηγηθεί το Prialt
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prialt
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Prialt
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Prialt και ποια είναι η χρήση του

Το Prialt περιέχει τη δραστική ουσία ζικονοτίδη που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται αναλγητικά ή 'παισιόπινα'. Το Prialt χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού, μακροχρόνιου πόνου σε ενήλικες οι οποίοι πρέπει να λαμβάνουν αναλγητικό μέσω ενδορραχιαίας ένεσης (ένεσης στον χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο).

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε, πριν σας χορηγηθεί το Prialt

##### Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Prialt

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ζικονοτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που παίρνετε αντικαρκινικό φάρμακο στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό.
- Σε περίπτωση που έχετε ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτίδης

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτίδης, και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα.

Οι υπεύθυνοι για τη φροντίδα του ασθενούς θα πρέπει να επικοινωνήσουν άμεσα με γιατρό, αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή του.

#### Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Prialt

- Οι επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με Prialt είναι αβέβαιες επί του παρόντος και η πιθανότητα τοξικών επιδράσεων στη σπονδυλική στήλη δεν έχει ακόμη αποκλειστεί. Σε περίπτωση που θα απαιτηθεί μακροχρόνια θεραπεία, μπορεί να χρειαστεί παρακολούθηση (όπως αποφασίζει ο γιατρός σας).
- Εάν λαμβάνετε το Prialt μέσω αντλίας που φοράτε εκτός του σώματός σας, είναι σημαντικό να ελέγχετε μία φορά την ημέρα για τυχόν σημεία λοίμωξης στο σημείο όπου ο σωλήνας εισέρχεται στο σώμα σας.

- Αν παρατηρήσετε τυχόν σημεία λοίμωξης γύρω από το σωλήνα, όπως ερυθρότητα στο δέρμα, διόγκωση, πόνο ή εκκρίσεις, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας και να ζητήσετε θεραπεία για τη λοίμωξη.
- Αν αναπτύξετε οποιαδήποτε ευαισθησία στην περιοχή γύρω από το σωλήνα χωρίς σημεία λοίμωξης, θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας το συντομότερο δυνατόν, διότι η ευαισθησία μπορεί να είναι πρώιμο σημάδι λοίμωξης.
- Αν λαμβάνετε το Prialt μέσω μιας αντλίας που φοράτε εκτός του σώματος και αποσυνδεθεί οποιοδήποτε τμήμα του συστήματος του σωλήνα έγχυσης, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Αν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: υψηλή θερμοκρασία, κεφαλαλγία, δυσκαμψία στον αυχένα, κόπωση, σύγχυση, αίσθημα αδιαθεσίας, έμετο ή περιστασιακούς σπασμούς, αυτά μπορεί να είναι σημεία μηνιγγίτιδας. Αν έχετε οποιοδήποτε από τα πιο πάνω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη αλλαγή στη σκέψη, τη διάθεση ή τη μνήμη σας, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Αν λαμβάνετε χημειοθεραπεία, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Μπορεί να έχετε αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται κινάση της κρεατινίνης στο αίμα σας και παρόλο που αυτό συνήθως δεν προκαλεί οποιαδήποτε συμπτώματα ή προβλήματα, ο γιατρός σας πιθανόν να παρακολουθεί τα επίπεδά της. Επιπρόσθετα, μπορεί περιστασιακά να εκδηλώσετε μυϊκά προβλήματα. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό σας, καθώς μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Prialt.
- Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν εκδηλώσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα μετά τη λήψη της θεραπείας σας: αιφνίδιο συριγμό, δύσπνοια, πόνο στο θώρακα, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλέων, εξάνθημα ή κνησμό (που επηρεάζει ιδιαίτερα ολόκληρο το σώμα). Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- Σε ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρό μακροχρόνιο πόνο, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα αυτοκτονίας και απόπειρας αυτοκτονίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Το Prialt μπορεί επίσης να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την κατάθλιψη σε ήδη ευαίσθητους ασθενείς. Εάν παρουσιάζετε κατάθλιψη ή έχετε ιστορικό κατάθλιψης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Prialt. Εάν μετά την έναρξη της θεραπείας με Prialt παρουσιάσετε επιδείνωση της κατάθλιψής σας ή έχετε οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν τη διάθεσή σας, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας σας.
- Μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία ή μπορεί να μην έχετε πλήρη επίγνωση του περιβάλλοντός σας ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει αμέσως να ειδοποιήσετε το γιατρό σας, καθώς μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Prialt.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Prialt δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

### **Άλλα φάρμακα και Prialt**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (για παράδειγμα βακλοφαίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μυϊκής σπαστικότητας, κλονιδίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, βουπιβακαΐνη που χρησιμοποιείται για τοπική αναισθησία, μορφίνη που χρησιμοποιείται για τον πόνο, προποφόλη που χρησιμοποιείται για γενική αναισθησία ή οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο χορηγείται μέσω ενδορραχιαίας ένεσης (ένεσης στον χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο)). Μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία αν σας δοθεί το Prialt μαζί με κάποια άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η ζικονοτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.



### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Έχει αναφερθεί ότι η χρήση του Prialt προκαλεί σύγχυση και υπνηλία. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

### **Το Prialt περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση (21,6 μικρογραμμάρια ανά ημέρα), που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prialt**

Την ευθύνη για τη θεραπεία σας με το Prialt θα έχει ένας γιατρός με εμπειρία στη χορήγηση φαρμάκων στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό και στη χρήση εσωτερικών και εξωτερικών αντλιών έγχυσης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι όχι πάνω από 2,4 μικρογραμμάρια την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του Prialt πολύ αργά, σύμφωνα με τη σοβαρότητα του πόνου σας, προσθέτοντας όχι πάνω από 2,4 μικρογραμμάρια/ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 21,6 μικρογραμμάρια/ημέρα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξάνει τη δόση σας ανά μία έως δύο ημέρες, ή και περισσότερες. Αν χρειαστεί, η δόση μπορεί να μειωθεί ή να σταματήσει η έγχυση, αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ μεγάλες.

Το Prialt χορηγείται ως πολύ αργή συνεχής έγχυση στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό (ενδορραχιαία χρήση). Το φάρμακο θα χορηγείται συνέχεια από μια αντλία η οποία είτε έχει εμφυτευτεί στο κοιλιακό σας τοίχωμα είτε έχει τοποθετηθεί εξωτερικά σε μια σακούλα στερεωμένη στη ζώνη. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το είδος της αντλίας που είναι το πιο κατάλληλο για σας και το πότε θα χρειαστεί να ξαναγεμίσει η αντλία.

Η ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να επιτευχθεί σταδιακά, ρυθμίζοντας πολύ αργά τη δόση του Prialt. Αν αισθάνεστε ότι εξακολουθείτε να πονάτε πολύ ενώ λαμβάνετε το Prialt ή ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ μεγάλες, μιλήστε με το γιατρό σας.

Πριν σας χορηγήσει το Prialt, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σας σταματήσει σταδιακά τη χορήγηση οπιούχων (άλλων τύπων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου) στο νωτιαίο μυελό και να τα αντικαταστήσει με εναλλακτικά αναλγητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

### **Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Prialt από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Prialt από αυτή που σκόπευε να σας δώσει ο γιατρός σας, μπορεί να μην αισθάνεστε άνετα με σημεία όπως σύγχυση, προβλήματα λόγου, δυσκολίες στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων, υπερβολικό τρέμουλο, ζάλη, υπερβολική υπνηλία, αίσθημα ασθένειας ή πραγματική ασθένεια. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσοκομείο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

- Μηνιγγίτιδα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) - φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό που προκαλείται συνήθως από λοίμωξη. Συμπτώματα της μηνιγγίτιδας είναι πονοκέφαλος, δυσκαμψία στον αυχένα, δυσανεξία στα έντονα φώτα, πυρετός, έμετος, σύγχυση και υπνηλία.
- Συσπάσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) – συσπάσεις (σπασμοί) είναι όταν το σώμα ενός ατόμου πάλλεται γρήγορα και ανεξέλεγκτα. Κατά τη διάρκεια ενός σπασμού, οι μύες του ατόμου συσπώνται και χαλαρώνουν επανειλημμένα και το άτομο μπορεί να χάσει τις αισθήσεις του.
- Ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα).
- Ραβδομύλωση (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) – είναι διάσπαση των μυϊκών ινών που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη. Συμπτώματα της ραβδομύλωσης είναι μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων (καφέ χρώμα), μειωμένη παραγωγή ούρων, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός πόνος και ευαισθησία των μυών.
- Κώμα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) – μια κατάσταση απώλειας της συνείδησης με δυσκολία απόκρισης ή αφύπνισης.
- Αναφυλακτική αντίδραση (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) – είναι μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, τα σημεία της οποίας είναι αιφνίδιος συριγμός, δύσπνοια, πόνος στο θώρακα, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλέων, εξάνθημα ή κνησμός (που επηρεάζει ιδιαίτερα ολόκληρο το σώμα).

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

Σύγχυση, ζάλη, θαμπή όραση, κεφαλαλγία, ταχεία κίνηση των οφθαλμών μπρος-πίσω, απώλεια μνήμης ή επηρεασμένη μνήμη (λησμοσύνη), έμετος, ναυτία, γενική αδυναμία και υπνηλία.

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

Μειωμένη όρεξη, άγχος ή επιδείνωση άγχους, ψευδαισθήσεις, αδυναμία να κοιμηθεί κανείς ή να διατηρήσει τον ύπνο, διέγερση, αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη ή επιδείνωση κατάθλιψης, νευρικότητα, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μεταβολές της νοητικής κατάστασης (μη φυσιολογική σκέψη, σύγχυση), παράνοια, ευερεθιστότητα, επιδείνωση σύγχυσης, δυσκολίες μάθησης, μνήμης ή σκέψης, απουσία ή διαταραχή αντανακλαστικών, προβλήματα στην έκφραση ή κατανόηση λέξεων, δυσκολίες στην άρθρωση, δυσκολίες στο λόγο ή απώλεια της ικανότητας λόγου, νωθρότητα, διαταραχή ισορροπίας ή συντονισμού, αίσθημα εγκαύματος, αυξημένο μη φυσιολογικό αίσθημα, μειωμένο επίπεδο συνείδησης (όταν δεν αντιδρά κανείς ή είναι σχεδόν ανίσθητος), καταστολή, δυσκολίες συγκέντρωσης, προβλήματα με την αίσθηση της οσμής, παράξενη γεύση ή έλλειψη γεύσης, τρέμουλο, η αίσθηση που έχει κανείς ότι τον τρυπούν βελόνες, διπλωπία, οπτική διαταραχή, δυσανεξία στο φως, εμβοή (κουδούνισμα στα αυτιά), ζάλη ή η αίσθηση που έχει κανείς ότι όλα γυρίζουν γύρω του, η αίσθηση που έχει κάποιος ότι είναι ελαφρύ το κεφάλι του ή ζάλη όταν στέκεται όρθιος, χαμηλή αρτηριακή πίεση, "κομμένη" ανάσα, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, επιδείνωση ναυτίας, διάρροια, δυσκοιλιότητα, εφίδρωση, φαγούρα, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή κράμπα, μυαλγία ή αρθραλγία, δυσκολία στην ούρηση ή επώδυνη ούρηση, δυσκολία στην έναρξη ή τον έλεγχο της ούρησης, αίσθημα εκνευρισμού, πτώση, πόνος ή άλγος παροξυσθέν, αίσθηση ψυχρού, διόγκωση του προσώπου, των κάτω άκρων ή των ποδιών, θωρακικό άλγος, αλλαγές στη χημεία του αίματος, νοητική έκπτωση και απώλεια βάρους.

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

Λοίμωξη του αίματος, παραλήρημα (αίσθηση πνευματικής σύγχυσης), ψυχωσική διαταραχή (μη-φυσιολογικές σκέψεις και αντιλήψεις), διαταραχές της σκέψης, ανώμαλα όνειρα, ασυναρτησία (ανικανότητα λογικής σκέψης), απώλεια της συνειδήσεως, λήθαργος (μη ανταπόκριση/ δυσκολία στην αφύπνιση), εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια (εγκεφαλική διαταραχή), επιθετικότητα, μη-φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, δυσκολία στην αναπνοή, δυσπεψία, εξάνθημα, μυϊκή φλεγμονή, οσφυαλγία, μυϊκές συσπάσεις, αυχεναλγία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), αυξημένη θερμοκρασία του σώματος, δυσκολία στο περπάτημα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Prialt**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 60 ημέρες στους 37°C.

Από μικροβιολογική άποψη, αν το προϊόν αραιωθεί, θα πρέπει να μεταφερθεί αμέσως στην αντλία έγχυσης. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, εκτός και αν η αραιώση έχει λάβει χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε αποχρωματισμό ή θολερότητα, ή τυχόν σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Prialt**

- Η δραστική ουσία είναι η ζικονοτίδη.
- Ένα mL διαλύματος περιέχει 25 μg ζικονοτίδης (ziconotide) (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).
- Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 500 μικρογραμμάρια ζικονοτίδης (ziconotide) (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).
- Τα άλλα συστατικά είναι μεθειονίνη, γλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

#### **Εμφάνιση του Prialt και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Prialt είναι διάλυμα για έγχυση (έγχυση). Το διάλυμα είναι διαφανές και άχρωμο. Το Prialt παρέχεται σε συσκευασίες που περιέχουν ένα μόνο φιαλίδιο των 20 mL.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**Παρασκευαστής:**

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Duitsland/Allemagne/Deutschland)

**Lietuva**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Vokietija)

**България**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Тел.: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Германия)

**Luxembourg/Luxemburg**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tél/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Allemagne/Deutschland)

**Česká republika**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Německo)

**Magyarország**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Németország)

**Danmark**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**Malta**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Il-Ġermanja/Germany)

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com

**Nederland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Duitsland)

**Eesti**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Saksamaa)

**Norge**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**Ελλάδα**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Γερμανία)

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

**France**  
ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S  
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10  
contact-france@esteve.com

**Hrvatska**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Njemačka)

**Ireland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germany)

**Ísland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Sími: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Þýskaland)

**Italia**  
Esteve Pharmaceuticals S.r.l.  
info.italy@esteve.com

**Κύπρος**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Γερμανία)

**Latvija**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Vācija)

**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  
(Espanha)

**România**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germania)

**Slovenija**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Nemčija)

**Slovenská republika**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Nemecko)

**Suomi/Finland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Saksa/Tyskland)

**Sverige**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germany)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

### **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Το Prialt παρέχεται υπό τη μορφή διαφανούς, άχρωμου διαλύματος σε φιαλίδια μίας χρήσης. Πριν από τη χορήγηση, θα πρέπει να το επιθεωρείτε οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν έχει αποχρωματιστεί ή είναι θολό ή αν παρατηρηθούν σωματίδια.

Για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αν απαιτείται αραιώση, πριν από τη χρήση το Prialt πρέπει να αραιώνεται ασηπτικά με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση χωρίς συντηρητικά. Η συγκέντρωση του διαλύματος που χρησιμοποιείται στην αντλία έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 5 µg/mL ζικονοτίδης σε μια εξωτερική αντλία και 25 µg/mL σε μια εσωτερική αντλία.

Πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυστηρές ασηπτικές τεχνικές κατά τη διάρκεια της παρασκευής και του χειρισμού του διαλύματος για έγχυση και επαναπλήρωση της αντλίας. Ο ασθενής και οι υπεύθυνοι για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το χειρισμό του εξωτερικού ή του εσωτερικού συστήματος έγχυσης και να γνωρίζουν ότι είναι απαραίτητες προφυλάξεις ενάντια σε λοίμωξη.

Ειδικές οδηγίες για τη χρήση των αντλιών θα πρέπει να ληφθούν από τον κατασκευαστή.

Το Prialt έχει αποδειχτεί ότι είναι χημικά και φυσικά συμβατό με την εμφυτεύσιμη αντλία Synchromed και την εξωτερική αντλία CADD-Micro στα επίπεδα συγκέντρωσης που αναφέρονται πιο πάνω. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί ότι είναι 14 ημέρες στους 37°C στην αντλία Synchromed, εφόσον η αντλία δεν έχει εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η αρχική πλήρωση θα πρέπει επομένως να αντικαθίσταται μετά από 14 ημέρες.

Το Prialt ήταν σταθερό επί 60 ημέρες στους 37°C στην αντλία Synchromed όταν αυτή είχε εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η σταθερότητα έχει αποδειχτεί για 21 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου στην αντλία CADD-Micro.

Τα τεχνικά δεδομένα παρέχονται μόνο για πληροφοριακούς λόγους και δεν θα πρέπει να περιορίζουν την επιλογή των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Αντλίες με σήμανση CE που είναι ισοδύναμες με την αντλία Synchromed και CADD-Micro θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ζικονοτίδης.

Αντλίες που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως για τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πλένονται τρεις φορές με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου για έγχυση χωρίς συντηρητικά (0,9%), πριν γεμίσουν με ζικονοτίδη. Η εισαγωγή αέρα στον περιέκτη της αντλίας ή τη φύσιγγα θα πρέπει να ελαχιστοποιείται, διότι το οξυγόνο ενδέχεται να προκαλέσει διάσπαση της ζικονοτίδης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, μια εσωτερική αντλία θα πρέπει να ξεπλένεται τρεις φορές με 2 mL διαλύματος στα 25 µg/mL. Η συγκέντρωση του Prialt σε μια απλή αντλία μπορεί να μειώνεται λόγω απορρόφησης πάνω στις επιφάνειες της συσκευής ή/και αραιώσης από τον υπολειμματικό χώρο της συσκευής. Λόγω αυτού του γεγονότος, μετά την πρώτη χρήση του Prialt, ο περιέκτης θα πρέπει να

αδειάζεται και να ξαναγεμίσει μετά από 14 ημέρες. Στη συνέχεια, η αντλία θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίσει κάθε 60 ημέρες.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Prialt 100µg/mL διάλυμα για έγχυση ζικονοτίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Prialt και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε, πριν σας χορηγηθεί το Prialt
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prialt
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Prialt
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Prialt και ποια είναι η χρήση του

Το Prialt περιέχει τη δραστική ουσία ζικονοτίδη που ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων, που ονομάζονται αναλγητικά ή 'παισιόπινα'. Το Prialt χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του σοβαρού, μακροχρόνιου πόνου σε ενήλικες οι οποίοι πρέπει να λαμβάνουν αναλγητικό μέσω ενδορραχιαίας ένεσης (ένεσης στον χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο).

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε, πριν σας χορηγηθεί το Prialt

##### Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Prialt

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ζικονοτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που παίρνετε αντικαρκινικό φάρμακο στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό.
- Σε περίπτωση που έχετε ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού λόγω χορήγησης ζικονοτίδης

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε νευροψυχιατρική αξιολόγηση, πριν και μετά την έναρξη της ενδορραχιαίας χορήγησης ζικονοτίδης, και αμέσως μόλις εμφανιστούν καταθλιπτικά σημεία ή συμπτώματα.

Οι υπεύθυνοι για τη φροντίδα του ασθενούς θα πρέπει να επικοινωνήσουν άμεσα με γιατρό, αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή του.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Prialt

- Οι επιδράσεις της μακροχρόνιας θεραπείας με Prialt είναι αβέβαιες επί του παρόντος και η πιθανότητα τοξικών επιδράσεων στη σπονδυλική στήλη δεν έχει ακόμη αποκλειστεί. Σε περίπτωση που θα απαιτηθεί μακροχρόνια θεραπεία, μπορεί να χρειαστεί παρακολούθηση (όπως αποφασίζει ο γιατρός σας).
- Εάν λαμβάνετε το Prialt μέσω αντλίας που φοράτε εκτός του σώματός σας, είναι σημαντικό να ελέγχετε μία φορά την ημέρα για τυχόν σημεία λοίμωξης στο σημείο όπου ο σωλήνας εισέρχεται στο σώμα σας.



- Αν παρατηρήσετε τυχόν σημεία λοίμωξης γύρω από το σωλήνα, όπως ερυθρότητα στο δέρμα, διόγκωση, πόνο ή εκκρίσεις, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας και να ζητήσετε θεραπεία για τη λοίμωξη.
- Αν αναπτύξετε οποιαδήποτε ευαισθησία στην περιοχή γύρω από το σωλήνα χωρίς σημεία λοίμωξης, θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας το συντομότερο δυνατόν, διότι η ευαισθησία μπορεί να είναι πρώιμο σημάδι λοίμωξης.
- Αν λαμβάνετε το Prialt μέσω μιας αντλίας που φοράτε εκτός του σώματος και αποσυνδεθεί οποιοδήποτε τμήμα του συστήματος του σωλήνα έγχυσης, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Αν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: υψηλή θερμοκρασία, κεφαλαλγία, δυσκαμψία στον αυχένα, κόπωση, σύγχυση, αίσθημα αδιαθεσίας, έμετο ή περιστασιακούς σπασμούς, αυτά μπορεί να είναι σημεία μηνιγγίτιδας. Αν έχετε οποιοδήποτε από τα πιο πάνω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.
- Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη αλλαγή στη σκέψη, τη διάθεση ή τη μνήμη σας, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Αν λαμβάνετε χημειοθεραπεία, ενημερώστε το γιατρό σας.
- Μπορεί να έχετε αυξημένα επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται κινάση της κρεατινίνης στο αίμα σας και παρόλο που αυτό συνήθως δεν προκαλεί οποιαδήποτε συμπτώματα ή προβλήματα, ο γιατρός σας πιθανόν να παρακολουθεί τα επίπεδά της. Επιπρόσθετα, μπορεί περιστασιακά να εκδηλώσετε μυϊκά προβλήματα. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να ειδοποιήσετε αμέσως το γιατρό σας, καθώς μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Prialt.
- Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν εκδηλώσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα μετά τη λήψη της θεραπείας σας: αιφνίδιο συριγμό, δύσπνοια, πόνο στο θώρακα, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλέων, εξάνθημα ή κνησμό (που επηρεάζει ιδιαίτερα ολόκληρο το σώμα). Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- Σε ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρό μακροχρόνιο πόνο, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα αυτοκτονίας και απόπειρας αυτοκτονίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Το Prialt μπορεί επίσης να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την κατάθλιψη σε ήδη ευαίσθητους ασθενείς. Εάν παρουσιάζετε κατάθλιψη ή έχετε ιστορικό κατάθλιψης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Prialt. Εάν μετά την έναρξη της θεραπείας με Prialt παρουσιάσετε επιδείνωση της κατάθλιψής σας ή έχετε οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν τη διάθεσή σας, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον επαγγελματία υγείας σας.
- Μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία ή μπορεί να μην έχετε πλήρη επίγνωση του περιβάλλοντός σας ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει αμέσως να ειδοποιήσετε το γιατρό σας, καθώς μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία σας με το Prialt.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Prialt δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

### **Άλλα φάρμακα και Prialt**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (για παράδειγμα βακλοφαίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μυϊκής σπαστικότητας, κλονιδίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, βουπιβακαΐνη που χρησιμοποιείται για τοπική αναισθησία, μορφίνη που χρησιμοποιείται για τον πόνο, προποφόλη που χρησιμοποιείται για γενική αναισθησία ή οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο χορηγείται μέσω ενδορραχιαίας ένεσης (ένεσης στον χώρο που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο)). Μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία αν σας δοθεί το Prialt μαζί με κάποια άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η ζικονοτίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Έχει αναφερθεί ότι η χρήση του Prialt προκαλεί σύγχυση και υπνηλία. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές.

### **Το Prialt περιέχει νάτριο**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μέγιστη συνιστώμενη ενδορραχιαία δόση (21,6 μικρογραμμάρια ανά ημέρα), που σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prialt**

Την ευθύνη για τη θεραπεία σας με το Prialt θα έχει ένας γιατρός με εμπειρία στη χορήγηση φαρμάκων στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό και στη χρήση εσωτερικών και εξωτερικών αντλιών έγχυσης.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι όχι πάνω από 2,4 μικρογραμμάρια την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να ρυθμίσει τη δόση του Prialt πολύ αργά, σύμφωνα με τη σοβαρότητα του πόνου σας, προσθέτοντας όχι πάνω από 2,4 μικρογραμμάρια/ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 21,6 μικρογραμμάρια/ημέρα. Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξάνει τη δόση σας ανά μία έως δύο ημέρες, ή και περισσότερες. Αν χρειαστεί, η δόση μπορεί να μειωθεί ή να σταματήσει η έγχυση, αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ μεγάλες.

Το Prialt χορηγείται ως πολύ αργή συνεχής έγχυση στο χώρο γύρω από το νωτιαίο μυελό (ενδορραχιαία χρήση). Το φάρμακο θα χορηγείται συνέχεια από μια αντλία η οποία είτε έχει εμφυτευτεί στο κοιλιακό σας τοίχωμα είτε έχει τοποθετηθεί εξωτερικά σε μια σακούλα στερεωμένη στη ζώνη. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το είδος της αντλίας που είναι το πιο κατάλληλο για σας και το πότε θα χρειαστεί να ξαναγεμίσει η αντλία.

Η ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να επιτευχθεί σταδιακά, ρυθμίζοντας πολύ αργά τη δόση του Prialt. Αν αισθάνεστε ότι εξακολουθείτε να πονάτε πολύ ενώ λαμβάνετε το Prialt ή ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ μεγάλες, μιλήστε με το γιατρό σας.

Πριν σας χορηγήσει το Prialt, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σας σταματήσει σταδιακά τη χορήγηση οπιούχων (άλλων τύπων φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου) στο νωτιαίο μυελό και να τα αντικαταστήσει με εναλλακτικά αναλγητικά φαρμακευτικά προϊόντα.

### **Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Prialt από την κανονική**

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Prialt από αυτή που σκόπευε να σας δώσει ο γιατρός σας, μπορεί να μην αισθάνεστε άνετα με σημεία όπως σύγχυση, προβλήματα λόγου, δυσκολίες στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων, υπερβολικό τρέμουλο, ζάλη, υπερβολική υπνηλία, αίσθημα ασθένειας ή πραγματική ασθένεια. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας ή το νοσοκομείο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

- Μηνιγγίτιδα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) - φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό που προκαλείται συνήθως από λοίμωξη. Συμπτώματα της μηνιγγίτιδας είναι πονοκέφαλος, δυσκαμψία στον αυχένα, δυσανεξία στα έντονα φώτα, πυρετός, έμετος, σύγχυση και υπνηλία.
- Συσπάσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα) – συσπάσεις (σπασμοί) είναι όταν το σώμα ενός ατόμου πάλλεται γρήγορα και ανεξέλεγκτα. Κατά τη διάρκεια ενός σπασμού, οι μύες του ατόμου συσπώνται και χαλαρώνουν επανειλημμένα και το άτομο μπορεί να χάσει τις αισθήσεις του.
- Ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα).
- Ραβδομύλωση (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) – είναι διάσπαση των μυϊκών ινών που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη. Συμπτώματα της ραβδομύλωσης είναι μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων (καφέ χρώμα), μειωμένη παραγωγή ούρων, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός πόνος και ευαισθησία των μυών.
- Κώμα (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα) – μια κατάσταση απώλειας της συνείδησης με δυσκολία απόκρισης ή αφύπνισης.
- Αναφυλακτική αντίδραση (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) – είναι μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, τα σημεία της οποίας είναι αιφνίδιος συριγμός, δύσπνοια, πόνος στο θώρακα, πρήξιμο των βλεφάρων, του προσώπου ή των χειλιών, εξάνθημα ή κνησμός (που επηρεάζει ιδιαίτερα ολόκληρο το σώμα).

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

Σύγχυση, ζάλη, θαμπή όραση, κεφαλαλγία, ταχεία κίνηση των οφθαλμών μπρος-πίσω, απώλεια μνήμης ή επηρεασμένη μνήμη (λησμοσύνη), έμετος, ναυτία, γενική αδυναμία και υπνηλία.

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

Μειωμένη όρεξη, άγχος ή επιδείνωση άγχους, ψευδαισθήσεις, αδυναμία να κοιμηθεί κανείς ή να διατηρήσει τον ύπνο, διέγερση, αποπροσανατολισμός, κατάθλιψη ή επιδείνωση κατάθλιψης, νευρικότητα, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, μεταβολές της νοητικής κατάστασης (μη φυσιολογική σκέψη, σύγχυση), παράνοια, ευερεθιστότητα, επιδείνωση σύγχυσης, δυσκολίες μάθησης, μνήμης ή σκέψης, απουσία ή διαταραχή αντανακλαστικών, προβλήματα στην έκφραση ή κατανόηση λέξεων, δυσκολίες στην άρθρωση, δυσκολίες στο λόγο ή απώλεια της ικανότητας λόγου, νωθρότητα, διαταραχή ισορροπίας ή συντονισμού, αίσθημα εγκαύματος, αυξημένο μη φυσιολογικό αίσθημα, μειωμένο επίπεδο συνείδησης (όταν δεν αντιδρά κανείς ή είναι σχεδόν αναισθητός), καταστολή, δυσκολίες συγκέντρωσης, προβλήματα με την αίσθηση της οσμής, παράξενη γεύση ή έλλειψη γεύσης, τρέμουλο, η αίσθηση που έχει κανείς ότι τον τρυπούν βελόνες, διπλωπία, οπτική διαταραχή, δυσανεξία στο φως, εμβοή (κουδούνισμα στα αυτιά), ζάλη ή η αίσθηση που έχει κανείς ότι όλα γυρίζουν γύρω του, η αίσθηση που έχει κάποιος ότι είναι ελαφρύ το κεφάλι του ή ζάλη όταν στέκεται όρθιος, χαμηλή αρτηριακή πίεση, "κομμένη" ανάσα, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, επιδείνωση ναυτίας, διάρροια, δυσκοιλιότητα, εφίδρωση, φαγούρα, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή κράμπα, μυαλγία ή αρθραλγία, δυσκολία στην ούρηση ή επώδυνη ούρηση, δυσκολία στην έναρξη ή τον έλεγχο της ούρησης, αίσθημα εκνευρισμού, πτώση, πόνος ή άλγος παροξυνθέν, αίσθηση ψυχρού, διόγκωση του προσώπου, των κάτω άκρων ή των ποδιών, θωρακικό άλγος, αλλαγές στη χημεία του αίματος, νοητική έκπτωση και απώλεια βάρους.

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

Λοίμωξη του αίματος, παραλήρημα (αίσθηση πνευματικής σύγχυσης), ψυχωσική διαταραχή (μη-φυσιολογικές σκέψεις και αντιλήψεις), διαταραχές της σκέψης, ανώμαλα όνειρα, ασυναρτησία (ανικανότητα λογικής σκέψης), απώλεια της συνειδήσεως, λήθαργος (μη ανταπόκριση/ δυσκολία στην αφύπνιση), εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλοπάθεια (εγκεφαλική διαταραχή), επιθετικότητα, μη-φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, δυσκολία στην αναπνοή, δυσπεψία, εξάνθημα, μυϊκή φλεγμονή, οσφυαλγία, μυϊκές συσπάσεις, αυχεναλγία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), αυξημένη θερμοκρασία του σώματος, δυσκολία στο περπάτημα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Prialt**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 60 ημέρες στους 37°C.

Από μικροβιολογική άποψη, αν το προϊόν αραιωθεί, θα πρέπει να μεταφερθεί αμέσως στην αντλία έγχυσης. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C, εκτός και αν η αραιώση έχει λάβει χώρα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε αποχρωματισμό ή θολερότητα, ή τυχόν σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Prialt**

- Η δραστική ουσία είναι η ζικονοτίδη.
- Ένα mL διαλύματος περιέχει 100 µg ζικονοτίδης (ziconotide) (υπό τη μορφή οξικής ζικονοτίδης).
- Κάθε φιαλίδιο του 1 mL περιέχει 100 μικρογραμμάρια, κάθε φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 200 μικρογραμμάρια, κάθε φιαλίδιο των 5 mL περιέχει 500 μικρογραμμάρια.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι μεθειονίνη, γλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

#### **Εμφάνιση του Prialt και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Prialt είναι διάλυμα για έγχυση (έγχυση). Το διάλυμα είναι διαφανές και άχρωμο. Το Prialt παρέχεται σε συσκευασίες που περιέχουν ένα μόνο φιαλίδιο του 1 mL, 2 mL ή 5 mL. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Γερμανία

**Παρασκευαστής:**

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Τέλ/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Duitsland/Allemagne/Deutschland)

**Lietuva**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Vokietija)

**България**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Тел.: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Германия)

**Luxembourg/Luxemburg**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Тέλ/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Allemagne/Deutschland)

**Česká republika**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Německo)

**Magyarország**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel.: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Németország)

**Danmark**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**Malta**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Il-Ġermanja/Germany)

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com

**Nederland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Duitsland)

**Eesti**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Saksamaa)

**Norge**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tlf: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**Ελλάδα**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Γερμανία)

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

**France**  
ESTEVE PHARMACEUTICALS S.A.S  
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10  
contact-france@esteve.com

**Hrvatska**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Njemačka)

**Ireland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germany)

**Ísland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Sími: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Þýskaland)

**Italia**  
Esteve Pharmaceuticals S.r.l.  
info.italy@esteve.com

**Κύπρος**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Τηλ: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Γερμανία)

**Latvija**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Vācija)

**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  
(Espanha)

**România**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germania)

**Slovenija**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Nemčija)

**Slovenská republika**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Nemecko)

**Suomi/Finland**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Puh/Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Saksa/Tyskland)

**Sverige**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Tyskland)

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 (0)30 338427-0  
info.germany@esteve.com  
(Germany)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

---

## **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

### **Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Το Prialt παρέχεται υπό τη μορφή διαφανούς, άχρωμου διαλύματος σε φιαλίδια μίας χρήσης. Πριν από τη χορήγηση, θα πρέπει να το επιθεωρείτε οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το διάλυμα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν έχει αποχρωματιστεί ή είναι θολό ή αν παρατηρηθούν σωματίδια.

Για μία χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αν απαιτείται αραίωση, πριν από τη χρήση το Prialt πρέπει να αραιώνεται ασηπτικά με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%) για έγχυση χωρίς συντηρητικά. Η συγκέντρωση του διαλύματος που χρησιμοποιείται στην αντλία έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερη από 5 µg/mL ζικονοτίδης σε μια εξωτερική αντλία και 25 µg/mL σε μια εσωτερική αντλία.

Πρέπει να χρησιμοποιηθούν αυστηρές ασηπτικές τεχνικές κατά τη διάρκεια της παρασκευής και του χειρισμού του διαλύματος για έγχυση και επαναπλήρωση της αντλίας. Ο ασθενής και οι υπεύθυνοι για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με το χειρισμό του εξωτερικού ή του εσωτερικού συστήματος έγχυσης και να γνωρίζουν ότι είναι απαραίτητες προφυλάξεις ενάντια σε λοίμωξη.

Ειδικές οδηγίες για τη χρήση των αντλιών θα πρέπει να ληφθούν από τον κατασκευαστή.

Το Prialt έχει αποδειχτεί ότι είναι χημικά και φυσικά συμβατό με την εμφυτεύσιμη αντλία Synchromed και την εξωτερική αντλία CADD-Micro στα επίπεδα συγκέντρωσης που αναφέρονται πιο πάνω. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί ότι είναι 14 ημέρες στους 37°C στην αντλία Synchromed, εφόσον η αντλία δεν έχει εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η αρχική πλήρωση θα πρέπει επομένως να αντικαθίσταται μετά από 14 ημέρες.

Το Prialt ήταν σταθερό επί 60 ημέρες στους 37°C στην αντλία Synchromed όταν αυτή είχε εκτεθεί προηγουμένως στο φαρμακευτικό προϊόν. Η σταθερότητα έχει αποδειχτεί για 21 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου στην αντλία CADD-Micro.

Τα τεχνικά δεδομένα παρέχονται μόνο για πληροφοριακούς λόγους και δεν θα πρέπει να περιορίζουν την επιλογή των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Αντλίες με σήμανση CE που είναι ισοδύναμες με την αντλία Synchromed και CADD-Micro θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ζικονοτίδης.

Αντλίες που χρησιμοποιούνταν προηγουμένως για τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να πλένονται τρεις φορές με 9 mg/mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου για έγχυση χωρίς συντηρητικά (0,9%), πριν γεμίσουν με ζικονοτίδη. Η εισαγωγή αέρα στον περιέκτη της αντλίας ή τη φύσιγγα θα πρέπει να ελαχιστοποιείται, διότι το οξυγόνο ενδέχεται να προκαλέσει διάσπαση της ζικονοτίδης.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, μια εσωτερική αντλία θα πρέπει να ξεπλένεται τρεις φορές με 2 mL διαλύματος στα 25 µg/mL. Η συγκέντρωση του Prialt σε μια απλή αντλία μπορεί να μειώνεται λόγω απορρόφησης πάνω στις επιφάνειες της συσκευής ή/και αραίωσης από τον υπολειμματικό χώρο της συσκευής. Λόγω αυτού του γεγονότος, μετά την πρώτη χρήση του Prialt, ο περιέκτης θα πρέπει να

αδειάζεται και να ξαναγεμίσει μετά από 14 ημέρες. Στη συνέχεια, η αντλία θα πρέπει να αδειάζεται και να ξαναγεμίσει κάθε 60 ημέρες.