

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prial 25 mikrog/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 25 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (infuusio).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsikonotidia käytetään vaikean kroonisen kivun hoitoon aikuisilla, jotka tarvitsevat intratekaalista (IT) kivunlievitystä.

4.2 Annostus ja antotapa

Tsikonotidihoitoa saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta intratekaalisesta (IT) lääkkeenannosta.

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien > 65-vuotiaat vanhukset)

Tsikonotidihoito aloitetaan annoksella 2,4 mikrog/vrk, ja annosta muutetaan yksilöllisesti potilaan analgeettisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella. Annosta muutetaan $\leq 2,4$ mikrog/vrk kerrallaan enimmäisannokseen 21,6 mikrog/vrk saakka. Annosmuutosten välissä on oltava vähintään 24 tuntia, mutta suositeltava väli on turvallisuussyistä vähintään 48 tuntia. Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan keskeyttää) haittavaikutusten hoitamiseksi. Noin 75 % potilaista, joilla saavutetaan tyydyttävä hoitovaste, tarvitsee $\leq 9,6$ mikrog/vrk.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Tsikonotidin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Selkäydinnesteeseen.

Tsikonotidi tulee antaa jatkuvana infuusiona intratekaalisen katettrin kautta käyttäen ulkoista tai sisäistä mekaanista infuusiopumppua, jolla voidaan antaa tarkka infuusiovolyymi. Koska meningiittiriski pitkäaikaisen intratekaalisen katetroinnin seurauksena on suurempi ulkoista infuusiokatetrijärjestelmää käytettäessä, suositellaan tsikonotidin pitkäaikaista antoa sisäistä järjestelmää käyttäen (ks. kohta 4.4). Ulkoista katetrijärjestelmää tulisi käyttää vain silloin kun sisäistä järjestelmää ei voida asentaa.

Jos tarvittava tsikonotidiannos on pieni (esim. titrausta aloitettaessa), tsikonotidi tulee laimentaa ennen käyttöä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö intratekaalisen kemoterapian kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pitkäaikainen käyttö

Tsikonotidia on tutkittu pitkäaikaisissa avoimissa tehokkuus- ja turvallisuustutkimuksissa, mutta yli kolme viikkoa kestäviä kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.1). Paikallisten toksisten vaikutusten mahdollisuutta selkäytimessä ei ole suljettu pois pitkäaikaishoidossa ja prekliiniset tiedot tässä asiassa ovat rajallisia (ks. kohta 5.3). Siksi pitkäaikaishoito vaatii varovaisuutta.

Infektoriski

Lääkevalmisteiden antamiseen intratekaalisen (IT) reitin kautta liittyy potentiaalisesti vakavien infektioiden kuten meningiitin riski. Nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Taudinaiheuttajien pääsy elimistöön katettrin kautta tai infuusiojärjestelmän tahaton kontaminoituminen voivat aiheuttaa meningiitin, joka on intratekaaliseen lääkkeenantoon tunnetusti liittyvä komplikaatio, varsinkin ulkoisia järjestelmiä käytettäessä.

Potilaiden ja lääkäreiden on tarkkailtava meningiitin tyyppillisiä oireita ja merkkejä.

Intratekaalisen katetrinkärjen optimaalista kohtaa ei ole selvitetty. Jos katettrin kärki on alhaalla, esim. lumbaalitasolla, tsikonotidiin liittyviä neurologisia haittatapahtumia voi olla vähemmän. Siksi katettrin kärjen sijaintikohtaa tulee harkita tarkkaan, jotta selkäytimen nosiseptiiviset segmentit saavutetaan riittävän hyvin, mutta lääkkeen pitoisuus aivotasolla jää mahdollisimman pieneksi.

Vain muutamat potilaat ovat saaneet systeemistä kemoterapiaa samanaikaisesti IT-tsikonotidin kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, jotka saavat systeemistä kemoterapiaa (ks. kohta 4.5).

Kreatiinikinaasiarvojen nousu

Intratekaalista tsikonotidia saavilla potilailla esiintyy usein kreatiinikinaasin nousua, joka on yleensä oireetonta. Kreatiinikinaasiarvojen progressiivista nousua esiintyy melko harvoin.

Kreatiinikinaasiarvojen seuranta suositellaan. Mikäli potilaalla esiintyy kreatiinikinaasin progressiivista nousua tai kliinisesti merkitsevää nousua, johon liittyy myopatian tai rbdomyolyysin kliinisiä piirteitä, tsikonotidihoidon lopettamista tulee harkita.

Yliherkkyysoireet

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yliherkkyysoireita, esim anafylaksiaa, ja intratekaalisesti annetun tsikonotidin immunogeenisyys vaikuttaa olevan pieni. Vaikeiden allergisten reaktioiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, ja anafylaktisista reaktioista on saatu spontaaneja ilmoituksia.

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset häiriöt

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset häiriöt, erityisesti sekavuus, ovat yleisiä tsikonotidia saavilla potilailla. Kognitiiviset häiriöt kehittyvät yleensä useita viikkoja kestäneen hoidon jälkeen. Tsikonotidia saavilla potilailla on ilmoitettu akuutteja psyykkisiä häiriöitä kuten hallusinaatioita, vainoharhaisuutta, vihamielisyyttä, aggressiivisuutta, houretiloja, psykoosia ja maanisia reaktioita. Jos potilaalle kehittyä kognitiivisiin häiriöihin viittaavia merkkejä tai oireita tai neuropsykiatrisia häiriöitä, tsikonotidiannosta tulee pienentää tai hoito lopettaa, mutta myös muut vaikuttavat tekijät tulee ottaa huomioon. Tsikonotidin kognitiiviset vaikutukset korjaantuvat yleensä 1–4 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen, mutta ne voivat olla joissakin tapauksissa pitkäkestoisempia. Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen.

Itsemurhan ja itsemurhayritysten ilmaantuvuus on suurempi potilailla, joilla on vaikeaa kroonista kipua, kuin normaaliväestössä. Tsikonotidi voi aiheuttaa tai pahentaa masennusta ja aiheuttaa itsemurhariskin herkillä potilailla.

Keskushermostolama

Potilailla on esiintynyt tajunnan tason laskua tsikonotidin antamisen aikana. Potilas pysyy yleensä tajuissaan, eikä hengityslamaa esiinny. Tapahtuma voi olla itsestään rajoittuva, mutta tsikonotidihoidon tulee keskeyttää kunnes oireet häviävät. Tsikonotidihoidon aloittamista uudelleen ei suositella näille potilaille. Myös samanaikaisesti käytettävien keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden lopettamista tulee harkita, koska ne voivat vaikuttaa tajunnan tason alenemiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsikonotidilla ei ole tehty spesifisiä kliinisiä lääkeinteraktiotutkimuksia. Metaboliaan perustuvat interaktiot tai plasman proteiinien syrjäytymiseen perustuvat interaktiot tsikonotidin ja muiden lääkevalmisteiden välillä ovat kuitenkin epätodennäköisiä, koska plasman tsikonotidipitoisuudet ovat pienet, metabolia tapahtuu kaikkialla elimistössä esiintyvien peptidaasien vaikutuksesta, ja sitoutumisaste plasman proteiineihin on kohtalaisen pieni (ks. kohta 5.2).

IT-kemoterapian ja IT-tsikonotidin interaktioista ei ole kliinistä tietoa. Tsikonotidi on kontraindikoitu samanaikaisen intratekaalisen kemoterapian yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Vain muutamat potilaat ovat saaneet systeemistä kemoterapiaa samanaikaisesti IT-tsikonotidin kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, jotka saavat systeemistä kemoterapiaa (ks. kohta 4.4).

Spesifisiin peptidaaseihin/proteaaseihin vaikuttavien lääkevalmisteiden ei odoteta vaikuttavan tsikonotidin pitoisuuteen plasmassa. Hyvin rajallisten kliinisten tutkimusten perusteella angiotensiinikonvertaasin estäjät (esim. benatsepriili, lisinopriili ja moeksipriili) ja HIV-proteaasinestäjät (esim. ritonaviri, sakinaviiri, indinaviiri) eivät vaikuta merkittävästi tsikonotidin pitoisuuteen plasmassa.

Tsikonotidi ei vaikuta opiaattireseptoreihin. Jos tsikonotidihoidon aloittamisen yhteydessä lopetetaan opiaattihoito, se tulee tehdä vähitellen. Potilailla, joiden IT-opiaattihoito lopetetaan, IT-opiaatti-infusion annosta tulee pienentää vähitellen muutaman viikon aikana, ja se tulee korvata farmakologisesti vastaavalla annoksella suun kautta otettavia opiaatteja. Vakiintuneita IT-morfiiniannoksia saavan potilaan lääkitykseen voidaan lisätä IT-tsikonotidi (ks. kohta 5.1), mutta hänen tilaansa on tällöin syytä seurata erityisen tarkasti, sillä vaikka tutkimuksessa 202 käytettiin pientä tsikonotidiannosta, siinä todettiin runsaasti neuropsykiatrisia haittavaikutuksia (sekavuus/poikkeava ajattelu, vainoharhaisia reaktioita ja hallusinaatioita ja poikkeavaa kävelyä), joista osa oli vakavia. Myös oksentelua, ruokahaluttomuutta ja ääreisosien turvotusta todettiin, kun IT-morfiiniin yhdistettiin IT-tsikonotidi. IT-morfiinin lisääminen vakiintuneita IT-tsikonotidiannoksia saavan potilaan hoitoon on paremmin siedettyä (kutinaa on raportoitu) (ks. kohta 5.1).

Uneliaisuuden ilmaantuvuuden on havaittu suurenevan, kun tsikonotidia annetaan samanaikaisesti systeemisen baklofeenin, klonidiinin, bupivakaiinin tai propofolin kanssa, joten tällä hetkellä niiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Osittaisten opioidiagonistien (esim. buprenorfiini) ja tsikonotidin samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tsikonotidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Tsikonotidin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittyvätkö tsikonotidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tsikonotidihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia tsikonotidilla ei ole tehty hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi ihmisellä. Uros- ja naarasrotalla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa uroksilla ei esiintynyt muutoksia, mutta naarailla havaittiin keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elävien alkioiden määrän vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsikonotidilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tsikonotidi voi aiheuttaa sekavuutta, uneliaisuutta ja muita neurologisia haittavaikutuksia, joten potilaita on neuvottava välttämään ajamista ja koneiden käyttämistä, jos näitä vaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jatkuvana intratekaalisena infuusiona annettavan tsikonotidin turvallisuutta on arvioitu yli 1400 potilaalla akuuttia ja kroonista kipua koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Hoidon kesto on vaihdellut tunnin kestäneestä bolusinfuusiosta yli 6 vuotta kestäneeseen jatkuvaan hoitoon. Altistusajan mediaani oli 43 vuorokautta. Infuusioannos vaihteli välillä 0,03–912 mikrog/vrk, ja lopullisen annoksen mediaani oli 7,2 mikrog/vrk.

Kliinisissä tutkimuksissa 88 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus (42 %), pahoinvointi (30 %), silmävärve (23 %), sekavuustila (25 %), epänormaali kävely (16 %), muistihäiriöt (13 %), näön hämärtyminen (14 %), päänsärky (12 %), voimattomuus (13 %), oksentelu (11 %) ja uneliaisuus (10 %). Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät ajan mittaan.

Luettelo haittavaikutuksista

Ellei muuta ole ilmoitettu, taulukossa on esitetty intratekaalisella tsikonotidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (lyhyt- ja pitkäaikainen altistus) ilmoitettujen haittavaikutusten ilmaantuvuus. Haittavaikutukset on kussakin esiintymistiheyden luokassa esitetty esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|-------------------------------|----------------------|--|---|------------------------------------|
| Infektiot | | | sepsis, meningiitti | |
| Immuunijärjestelmä | | | | Anafylaktinen reaktio ^a |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | heikentynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus | | |
| Psyykkiset häiriöt | sekavuustilat | ahdistuneisuus, kuulohallusinaatiot, unettomuus, kiihtymys, desorientaatio, hallusinaatiot, näköhäiriöt, masennus, vainoharhaisuus, ärtyneisyys, masennuksen paheneminen, hermostuneisuus, tunne-elämän epävakaus, mielialan muutokset, ahdistuneisuuden paheneminen, sekavuuden paheneminen | houretilat, psykoottiset häiriöt, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, ajatuskatkot, epänormaalit unet, aggressiivisuus | |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|---|--|--|---|-------------------|
| Hermosto | huimaus, silmävärve, muistihäiriöt, päänsärky, uneliaisuus | dysartria, muistinmenetys, makuhäiriöt, vapina, tasapainohäiriöt, ataksia, afasia, kirvelyn tunne, sedaatio, tuntoharhat, heikentynyt tunto, tarkkaavaisuushäiriöt, puhehäiriöt, arefleksia, koordinaatiohäiriöt, posturaalinen huimaus, kognitiiviset häiriöt, lisääntynyt tuntoherkkyys, hyporefleksia, makuainin puute, tajunnan tason lasku, tuntohäiriöt, hajuharhat, henkisen tilan huononeminen | inkoherenssi, tajuttomuus, kooma, stupor, kouristukset, aivoverisuonitapaht uma, enkefalopatia | |
| Silmät | näön hämartyminen | kahtena näkeminen, näköhäiriöt, valonarkuus | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | kierto huimaus, tinnitus | | |
| Sydän | | | eteisvärinä | |
| Verisuonisto | | ortostaattinen hypotensio, hypotensio | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | hengenahdistus | hengitysvaikeudet | |
| Ruoansulatuselimistö | pahoinvointi, oksentelu | ripuli, suun kuivuminen, ummetus, pahoinvoinnin paheneminen, ylävatsakipu | ruoansulatushäiriöt | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | kutina, lisääntynyt hikoilu | ihottuma | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | raajakipu, lihaskipu, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihasheikkous, nivelkipu, ääreisosien turvotus | rabdomyolyysi, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | virtsaumpi, virtsaamisen aloitusvaikeudet, dysuria, virtsaikontinenssi | akuutti munuaisten vajaatoiminta | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | epänormaali kävely, voimattomuus | väsymys, kuume, letargia, perifeerinen edeema, jäykkyys, | kävelyvaikeudet | |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|-----------------------|---------------|---|--|------------|
| | | kaatuilu, rintakipu, kylmän tunne, kipu, jännittyneisyys, kivun paheneminen | | |
| Tutkimukset | | veren kreatiinikinaasiarvon nousu, painon lasku | poikkeava elektrokardiogrammi, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, veren kreatiinikinaasi MM -arvon nousu, lämmön nousu | |

a. Spontaaneista ilmoituksista saatu tieto

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Aivokalvontulehdus

Lääkevalmisteiden intratekaaliseen antoon liittyy mahdollisesti vakavien infektioiden kuten aivokalvontulehduksen riski. Aivokalvontulehdus voi olla hengenvaarallinen. Potilaiden ja lääkäreiden tulee olla tarkkaavaisia aivokalvontulehduksen tyypillisten oireiden ja merkkien suhteen (ks. kohta 4.4).

Kreatiinikinaasin nousu

Kreatiinikinaasin nousut olivat tavallisesti oireettomia. Kreatiinikinaasin tarkkailua suositellaan. Tsikonotidin lopettamista tulee harkita kreatiinikinaasin progressiivisen tai merkittävän nousun yhteydessä, kun siihen liittyy myopatian tai rabdomyolyyysin kliinisiä piirteitä (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset haittavaikutukset ovat yleisiä potilailla, jotka saavat tsikonotidihoitoa. Kognitiivista heikentymistä ilmaantuu tyypillisesti useiden viikkojen kuluttua hoidon aloittamisesta. Akuutteja psykiatrisia häiriötapahtumia, kuten aistiharhoja, vainoharhaisia reaktioita, vihamielisyyttä, aggressiivisuutta, houretiloja, psykoosia ja maanisia reaktioita on raportoitu tsikonotidia saaneilla potilailla. Tsikonotidiannosta tulee vähentää tai lääkkeen anto lopettaa, jos kognitiivisen heikentymisen merkkejä tai oireita tai neuropsykiatrisia haittavaikutuksia kehittyy, mutta myös muut myötävaikuttavat syyt tulee huomioida. Tsikonotidin kognitiiviset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia 1–4 viikon kuluessa lääkevalmisteen annon lopettamisesta, mutta ne saattavat jatkua joissakin tapauksissa. Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Laskimoinfusiotutkimuksissa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin tsikonotidia enintään 70 000 mikrog/vrk eli 3200-kertainen annos intratekaalisen infuusion enimmäisvuorokausiannokseen nähden.

Posturaalista hypotensiota havaittiin lähes kaikilla henkilöillä, jotka saivat suuria tsikonotidiannoksia laskimoon.

Suurin suositeltu intratekaalinen annos on 21,6 mikrog/vrk. Suurin aiottu intratekaalinen tsikonotidiannos kliinisissä tutkimuksissa 7 vuorokautta kestäneen annoksen suurentamisen jälkeen oli 912 mikrog/vrk.

Oireet

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa syöpää sairastava miespotilas sai vahingossa yliannoksen intratekaalista tsikonotidia (744 mikrog 24 tunnin aikana, eli 31 mikrog/h), jolloin potilaan VASPI-tulos (Visual Analog Scale of Pain Intensity) laski 82 mm:sta 2,5 mm:iin. Tämän jälkeen hoitoa jatkettiin aiotulla annoksella. Joillakin potilailla, jotka saivat suositeltua enimmäisannosta suurempia intratekaalisia annoksia, havaittiin farmakologisten vaikutusten voimistumista, esim. ataksiaa, silmävärvettä, huimausta, stuporia, tajunnantason laskua, lihasspasmeja, sekavuutta, sedaatiota, hypotensiota, afasiaa, puhehäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua. Mitään hengityslamaan viittaavaa ei havaittu. Useimmat tarkkailussa olleet potilaat toipuivat 24 tunnin sisällä lääkevalmisteen käytön lopettamisesta.

Hoito

Yleisluontoiset tukitoimenpiteet tulee aloittaa yliannostuksen saaneilla potilailla, ja niitä on jatkettava kunnes lääkevalmisteen voimistuneet farmakologiset vaikutukset ovat hävinneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut analgeetit ja antipyreetit ATC-koodi: N02BG08

Vaikutusmekanismi

Tsikonotidi on *Conus magus* -merietanan myrkyssä olevan ω -konopeptidin (MVIIA) synteettinen analogi. Se on N-tyypin kalsiumkanavan salpaaja (NCCB). NCC:t säätelevät hermosälittäjäaineiden vapautumista spesifisissä hermosoluryhmissä, jotka huolehtivat kivun käsittelystä selkäytimessä. Sitoutumalla näihin neuronalsiin NCC:hin tsikonotidi estää jänniteherkkää kalsiumin virtausta primaarisiiin nosiseptiivisiin afferentteihin, jotka päättyvät selkäytimen takasarven pintakerrokseen. Tämä vuorostaan estää hermosälittäjäaineiden (mukaan lukien substanssi P) vapautumista näistä afferenteista ja siten selkäytimen kipusignaaleja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Altistuksen aivo-selkäydinnesteessä (AUC, C_{max}) ja kliinisen vasteen välillä on havaittu tilastollisesti merkitseviä suhteita ja kohtalaista korrelaatiota 1 tunnin intratekaalisen annon jälkeen, mutta hyvin määriteltyjä annos-pitoisuus-vaste-suhteita ei vielä ole tunnustettu. Monilla hoitoon vastaavilla potilailla saavutetaan lähes maksimaalinen kivunlievitys muutaman tunnin sisällä asianmukaisen annoksen antamisesta. Joillakin potilailla maksimaalisten vaikutusten saavuttaminen voi kuitenkin viivästyä noin 24 tunnilla. Ottaen huomioon, että kivunlievitys ja haittavaikutukset ilmenevät samansuuruisilla annoksilla, suositeltava väli annoksen suurentamisten välillä on vähintään 48 tuntia. Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan lopettaa) haittavaikutusten hoitamiseksi.

Hermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, etenkin huimaus, pahoinvointi ja epänormaali kävely, vaikuttavat korreloivan aivo-selkäydinnesteen altistuksen kanssa, mutta varmaa suhdetta ei ole vahvistettu.

Plasman lääkeainepitoisuudet ovat pienet intratekaalisen infuusion aikana, koska suositeltava IT-infuusionopeus on pieni ja plasmapuhdistuma on suhteellisen nopea (ks. kohta 5.2). Siksi systeemiseen altistukseen liittyvät farmakologiset vaikutukset ovat todennäköisesti mitättömiä.

Kun vaste on saavutettu, annosmediaani on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsee $\leq 9,6$ mikrog/vrk. Vakavien haittavaikutusten rajoittamiseksi suositeltu enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että potilaat, jotka sietävät 21,6 mikrogramman vuorokausiannoksia 3–4 viikkoa kestäneen hitaan annostitrauksen jälkeen, sietävät yleensä myös suurempia annoksia (jopa 48,0 mikrog/vrk).

Farmakologisen toleranssin kehittymisestä tsikonotidille ei ole näyttöä. Rajallisen tiedon valossa toleranssin kehittymistä ei voida kuitenkaan sulkea pois. Intratekaalisen katetrin avoimuuden tarkistamista tulee harkita, jos jatkuvasti tarvitaan suurempia tsikonotidiannoksia hoitotehon paranematta ja haittavaikutusten lisääntymättä.

Vaihtoehtoisia annostusohjelmia, mm. annostuksen aloittamista pienemmillä tsikonotidiannoksilla ja bolusannoksilla, on tutkittu vähäisessä määrässä tutkimuksia, joita on julkaistu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Jatkuvassa annostuksessa pienempien annosten käyttämisen osoitettiin aikaansaavan tarvittavan tehon, mutta vähemmän haittavaikutuksia.

Bolusannosten käyttöä koskevien tutkimusten mukaan nämä annokset ovat mahdollisesti hyödyllisiä tunnistettaessa potilaita, jotka saattavat hyötyä tsikonotidin pitkäaikaiskäytöstä, mutta voivat aiheuttaa useampia haittavaikutuksia kuin jatkuva infuusio.

Näiden tutkimusten mukaan nämä tsikonotidin vaihtoehtoiset antotavat saattavat olla mahdollisia, mutta tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi nämä tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, ja tällä hetkellä saatavissa oleva näyttö on riittämätön tällaisten vaihtoehtoisten annostusohjelmien lopullista suositusta varten.

Kliininen teho ja turvallisuus

Intratekaalista tsikonotidia on tutkittu kolmessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa.

Kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa, 95-001 (pahanlaatuinen kipu) ja 96-002 (ei-pahanlaatuinen kipu), joihin osallistui 366 potilasta, todettiin intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus vaikeassa kroonisessa kivussa käyttämällä ensisijaisena tehokkuusmittarina prosentuaalista muutosta VASPI-asteikolla (Visual Analog Scale of Pain Intensity). Nämä tutkimukset olivat lyhytaikaisia ja kestivät 5 ja 6 päivää, ja niissä nostettiin annosta nopeammin ja käytettiin suurempia annoksia kuin kohdassa 4.2 suositellaan.

Tutkimuksen 95-001 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|----------------------|------------------|---------|
| | Tsikonotidi (n = 71) | Plasebo (n = 40) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 74,1 (± 13,82) | 77,9 (± 13,60) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 35,7 (± 33,27) | 61,0 (± 22,91) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 51,4 (± 43,63) | 18,1 (± 28,28) | < 0,001 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 34 (47,9 %) | 7 (17,5 %) | 0,001 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 0,91 | | |
| Mediaani | 0,60 | | |
| Vaihteluväli | 0,074 – 9,36 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.
SD – keskihajonta.

Tutkimuksen 96-002 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|------------------------------------|------------------|---------|
| | Tsikonotidi (n = 169) ^b | Plasebo (n = 86) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 80,1 (± 15,10) | 76,9 (± 14,58) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 54,4 (± 29,30) | 71,9 (± 30,93) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 31,2 (± 38,69) | 6,0 (± 42,84) | < 0,001 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 57 (33,7 %) | 11 (12,8 %) | < 0,001 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 1,02 | | |
| Mediaani | 0,50 | | |
| Vaihteluväli | 0,019 – 9,60 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

^b164 potilaalta saatiin tsikonotidia koskeva VASPI-tulos titrausvaiheen lopussa.
SD – keskihajonta.

Kivun etiologia tutkimuksissa 95-001 (maligni kipu) ja 96-002 (ei-maligni kipu) vaihteli ja siihen kuului luukipu (n = 38) enimmäkseen luumetastaasien vuoksi (n = 34), myelopatia (n = 38), joista puolella oli selkäydinvamma ja halvaus (n = 19), neuropatia (n = 79), radikulopatia (n = 24), spinaalikipu (n = 91), enimmäkseen epäonnistuneen selkäleikkauksen seurauksena (n = 82) ja muut etiologiat (n = 82). Joillakin potilailla oli enemmän kuin yksi kivun syy. Intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus oli selvä kaikissa ryhmissä.

Tutkimus 301 oli pitkäkestoisempi (21 päivää) ja siinä annoksen nostaminen tapahtui varovaisemmin ja intratekaalisen tsikonotidin pitoisuudet olivat pienemmät ja siihen otettiin kaikkein vaikeahoitoisimmat potilaat näistä kolmesta tutkimuksesta. Intratekaaliset analgeettiyhdistelmät olivat olleet tuloksettomia kaikilla tutkimuksen 301 potilailla ja heidän lääkärinsä arvioivat, että 97 % potilaista oli hoitoresistentejä tällä hetkellä tarjolla oleville hoidoille. Suurimmalla osalla oli spinaalikipua (n = 134), erityisesti epäonnistuneen selkäleikkauksen seurauksena (n = 110); pienemmällä osalla oli neuropatiaa (n = 36). Vain viidellä oli maligni kipu. Ensisijainen päätapahtuma oli prosentuaalinen muutos VASPI-pisteissä. Intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus tutkimuksessa 301 oli pienempi kuin aiemmissa kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa. Haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste olivat myös pienemmät.

Tutkimuksen 301 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|-----------------------|-------------------|--------|
| | Tsikonotidi (n = 112) | Plasebo (n = 108) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 80,7 (± 14,98) | 80,7 (± 14,91) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 67,9 (± 22,89) | 74,1 (± 21,28) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 14,7 (± 27,71) | 7,2 (± 24,98) | 0,0360 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 18 (16,1 %) | 13 (12,0 %) | 0,390 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 0,29 | | |
| Mediaani | 0,25 | | |
| Vaihteluväli | 0,0 – 0,80 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joiden VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta. SD – keskihajonta.

IT-tsikotonotidin ja -morfiinin yhdistelmää koskevat tutkimukset

Kliinisten tutkimusten 201 ja 202 perusteella IT-tsikotonotidin ja IT-morfiinin yhdistelmä saattaa lievittää kipua ja vähentää systeemisten opioidien käyttöä pitkään potilailla, joiden kipua ei ole saatu riittävästi hallintaan suurimmalla siedetyllä IT-tsikotonotidiannoksella (mediaani 8,7 µg/vrk, keskiarvo 25,7 µg/vrk – tutkimus 201) tai pelkällä IT-morfiinilla (tutkimus 202). Samoin kuin IT-tsikotonotidimonoterapiaa aloitettaessa, kun IT-tsikotonotidi liitetään vakiintuneisiin annoksiin IT-morfiinia, saattaa esiintyä psykoottisia haittavaikutuksia (kuten hallusinaatioita ja paranoidisia reaktioita) tai lääkitys voidaan joutua lopettamaan lisääntyneiden haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5.).

5.2 Farmakokinetiikka

Tsikonotidin farmakokinetiikkaa aivo-selkäydinnesteessä on tutkittu tunnin kestäneiden intratekaalisten tsikonotidi-infuusioiden (1–10 mikrog) jälkeen potilailla, joilla on kroonista kipua. Myös farmakokinetiikkaa plasmassa laskimoon annettujen annosten (0,3–10 mikrog/kg/24 h) jälkeen on tutkittu. Seuraavassa yhteenveto intratekaalisista ja laskimonsisäisistä farmakokineettisistä tiedoista.

Tsikonotidin farmakokinetiikka aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa [keskiarvo ± SD (mediaani)]

| Antoreitti | Nestematriksi | Potilaiden lukumäärä | CL (ml/min) | Vd (ml) | t _{1/2} (h) |
|-------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Intratekaalisesti | aivo-selkäydinneste | 23 | 0,38 ± 0,56 (0,26) | 155 ± 263 (99) | 4,6 ± 0,9 (4,5) |
| Laskimoon | Plasma | 21 | 270 ± 44 (260) | 30,460 ± 6,366 (29,320) | 1,3 ± 0,3 (1,3) |

CL = puhdistuma; Vd = jakautumistilavuus; t_{1/2} = puoliintumisaika

Imeytyminen

Tunnin kestäneen intratekaalisen annon (1–10 mikrog) jälkeen sekä kumulatiivinen altistus (AUC; vaihteluväli 83,6–608 ng/h/ml) että huippu-altistus (C_{max}; vaihteluväli: 16,4–132 ng/ml) vaihtelivat ja olivat annoksesta riippuvaisia mutta vaikuttivat olevan vain jonkinasteisessa suhteessa annokseen. Plasman lääkeainepitoisuudet jatkuvan (≥ 48 h) IT-infusion (≤ 21,6 mikrog/vrk) jälkeen vaikuttavat olevan kohtalaisen pienet, eikä niitä yleensä havaita (kipupotilailta kerätyistä plasmanäytteistä noin 80 %:ssa ei ole lääkevalmistetta mitattavassa määrin; < 0,04 ng/ml). Tsikonotidin kumulaatiota plasmassa ei ole havaittu pitkäkestoisen intratekaalisen annon (enintään 9 kuukautta) jälkeen.

Jakautuminen

Tsikonotidin mediaaninen jakautumistilavuus aivo-selkäydinnesteessä (Vd: 99 ml) on selkäytimen aivo-selkäydinnestetilavuuden (noin 75 ml) ja aivo-selkäydinnesteen kokonaistilavuuden (noin 130 ml) välillä. Tsikonotidin jakautuminen vaikuttaa tapahtuvan pääasiassa aivo-selkäydinnesteessä kunnes se siirtyy systeemiseen verenkiertoon. Systeemiseen verenkiertoon siirryttyään tsikonotidin jakautuminen vaikuttaa olevan laajempaa, koska jakautumistilavuus plasmassa on noin 30 l, ja lääkeaine sitoutuu vain noin 53-prosenttisesti (ei-spesifisesti) plasman proteiineihin ihmisellä.

Biotransformaatio

Tsikonotidi on peptidi, joka koostuu 25 luonnollisesti esiintyvistä L-muodon aminohaposta, eikä se metaboloitu aivo-selkäydinnesteessä mainittavasti. Systeemiseen verenkiertoon siirtymisen jälkeen tsikonotidin odotetaan altistuvan pääasiassa useimmissa elimissä (esim. munuaisissa, maksassa, keuhkoissa, lihaksissa) esiintyvien peptidaasien/proteasien vaikutuksesta tapahtuvalle proteolyttiselle pilkkoutumiselle, jolloin se hajoaa peptidifragmenteiksi ja yksittäisiksi vapaiksi aminohapoiksi. Syntyneet vapaat aminohapot joutuvat todennäköisesti solujen kuljetusjärjestelmien kuljetettaviksi, ja ne joko läpikäyvät normaalin intermediaarisen metabolian tai niitä käytetään substraatteina konstitutiivisissa biosynteettisissä prosesseissa. Näiden peptidaasien laajan jakautumisen vuoksi maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan tsikonotidin systeemiseen puhdistumaan. Odotettavissa olevien proteolyttisten hajoamistuotteiden biologista aktiivisuutta ei ole arvioitu. On epätodennäköistä, että tsikonotidin hajoamistuotteilla olisi merkittävä biologista aktiivisuutta, koska yksittäisistä silmukkarakenteista muodostuneilla peptideilla on havaittu alkuperäistä yhdistettä (tsikonotidi) monta kertaa pienempää sitoutumisaffiniteettia tyyppin N jänniteherkkiin kalsiumkanaviin.

Eliminaatio

Tsikonotidin puhdistuma (0,38 ml/min) ihmisellä on keskimäärin sama kuin poistuminen aivo-selkäydinnesteestä (0,3–0,4 ml/min) aikuisilla. Siten tsikonotidi vaikuttaa eliminoituvan pääasiassa aivo-selkäydinnesteestä (keskimääräinen $t_{1/2}$ = 4,6 h) aivo-selkäydinnesteen perusvirtauksen kautta keskushermostoon lukinkalvon nukkalisäkkeiden läpi, jonka jälkeen lääkeaine siirtyy systeemiseen verenkiertoon. Verenkierron voidaan havaita erittäin pieniä tsikonotidipitoisuuksia intratekaalisen annon jälkeen, koska IT-infuusionopeus on pieni ja plasmapuhdistuma kohtalaisen nopea.

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 1,3 h. Tsikonotidi on kohtalaisen pienen molekyylipainon peptidi (molekyylipaino = 2,639) ja se suodattuu munuaisglomerulusten kautta, mutta ihmisellä virtsaan erittyvät tsikonotidipitoisuudet ovat minimaalisen pieniä (< 1 %) laskimoinfuusion jälkeen. Tämä johtuu siitä, että suodattuneesta vaikuttavasta aineesta lähes kaikki käy läpi endosytoosin ja siirtyy lopulta takaisin systeemiseen verenkiertoon.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöiden vaikutuksesta ei ole tehty muodollisia tutkimuksia, mutta koska peptidaaseja esiintyy monissa elimissä, munuaisten tai maksan toimintahäiriöiden ei odoteta vaikuttavan merkittävästi tsikonotidin systeemiseen altistukseen.

Muut erityisväestöt

Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, mutta rotu, pituus, paino, sukupuoli ja ikä eivät vaikuta merkittävästi aivo-selkäydinnesteen tsikonotidialtistukseen intratekaalisen annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Subkroonisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin jatkuvia intratekaalisia infuusioita, havaittiin käyttäytymiseen kohdistuvia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat vähintään 8-kertaisia verrattuna maksimaaliseen suositeltuun kliiniseen intratekaaliseen infuusioannokseen 21,6 mikrog/vrk (mg/kg). Nämä vaikutukset olivat tyypillisesti tsikonotidin voimistuneita farmakologisia vaikutuksia eivätkä neurotoksisia leesioita tai kohde-elintoksisuutta. Ohimeneviä ja korjaantuvia neurologisia vaikutuksia kuten vapinaa, koordinaatiovaikeuksia ja hyper- ja hypoaktiivisuutta havaittiin.

N-tyyppin kalsiumkanavien jatkuvan eston pitkäaikaisvaikutuksia neuronien toimintaan ei ole osoitettu koe-eläimillä. Neurologisen viestinnän muutoksia ei ole tutkittu koe-eläimillä. Tsikonotidi ei indusoinut bakteerigeenimutaatioita eikä se ollut genotoksinen. Tsikonotidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu kroonisissa eläintutkimuksissa. Tsikonotidi ei kuitenkaan indusoinut solutransformaatiota syyrianhamsterin alkiossa (SHE) *in vitro*, eikä se lisännyt solujen jakautumista (preneoplastinen leesionmuodostus) eikä apoptoosia subkroonisen intratekaalisen altistuksen jälkeen koiralla.

Rotalla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa uroksilla ei esiintynyt muutoksia, mutta naarailla havaittiin keltarauhasen, implantaatiokohtien ja elävien alkioiden määrän vähenemistä. Systeemisellä altistuksella, joka oli jopa 2300-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suurimmalla suositellulla intratekaalisella annoksella, ei havaittu naaraiden lisääntymiseen eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia rotalla.

Tsikonotidi ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla altistuksella, joka oli < 100 kertaa suurempi kuin lääkeaineen pitoisuudet plasmassa ihmisellä.

Nämä tulokset eivät osoita merkitsevää riskiä ihmiselle, koska näiden vaikutusten aikaansaamiseksi rotalla ja kaniinilla tarvittiin kohtalaisen suuri systeeminen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metioniini
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Käytön aikainen kestoaja (laimennettu valmiste)

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 60 vuorokauden ajalta 37 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulee siirtää infuusiopumppuun välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistetut injektiopullot, joissa on fluoratulla polymeerillä päällystetty butyylikumitulppa.

Yksi injektiopullo sisältää 20 ml infuusionestettä.

Yksi injektiopullo pahvipakkausta kohti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos laimentaminen on tarpeen, Prialt tulee laimentaa ennen käyttöä aseptisesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Infuusiopumpussa käytettävän liuoksen tsikonotidipitoisuus ei saa olla alle 5 mikrog/ml, jos käytetään ulkoista pumppua, tai alle 25 mikrog/ml, jos käytetään sisäistä pumppua.

Aseptiikkaa tulee noudattaa tiukasti infuusionesteen valmistuksen ja käsittelyn sekä pumpun uudelleentäytön aikana. Potilaan ja terveydenhoitohenkilökunnan on tiedettävä miten ulkoista tai sisäistä infuusiojärjestelmää käsitellään, ja että infektoita vastaan on suojauduttava.

Pumppujen spesifiset käyttöohjeet tulee pyytää valmistajalta.

Prialtin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva implantoitavan Synchroned-pumpun ja ulkoisen CADD-Micro-pumpun kanssa yllä mainittuina pitoisuuksina. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 14 päivän ajalta 37 °C:n lämpötilassa Synchroned-pumpussa, kun pumpua ei ole altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Siksi pumpussa oleva lääkeaine tulee vaihtaa uuteen 14 vuorokauden kuluttua.

Prialt säilyi 60 päivän ajan 37 °C:n lämpötilassa Synchroned-pumpussa, joka oli altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Stabiliteetti on osoitettu 21 päivän ajalta huoneenlämmössä CADD-Micro-pumpussa.

Tekniset tiedot annetaan vain tiedoksi eikä niiden pidä rajoittaa terveydenhuollon ammattilaisten valintaa. Prialt-valmisteen annossa tulee käyttää Synchronedia ja CADD-Microa vastaavia CE-merkittyjä pumppuja.

Pumput, joita on käytetty aiemmin jonkin toisen lääkevalmisteen antoon, tulee huuhtoa kolmesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) ennen kuin se täytetään Prialt-valmisteella. Ilman pääsy pumpun säiliöön tai koteloon tulee minimoida, koska happi saattaa aiheuttaa tsikonotidin hajoamista.

Sisäinen pumppu tulee huuhtoa 2 ml:lla Prialt-valmistetta (25 mikrog/ml) kolme kertaa ennen hoidon aloittamista. Prialtin pitoisuus pumpussa, jossa ei ole ollut aiemmin lääkeainetta, saattaa pienentyä, jos valmistetta adsorboituu laitteen pintoihin ja/tai laitteen residuaalivolyyymi laimentaa sitä. Siksi säiliö tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 14 vuorokauden kuluttua Prialt-valmisteen ensimmäisestä käyttökerrasta. Tämän jälkeen pumppu tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 60 päivän välein.

Prialt tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta ei tule käyttää, jos siinä on värimuutoksia, jos se on sameaa, tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infuusioneste, liuos.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. helmikuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prialt 100 mikrog/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 100 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 100 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 200 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 mikrog tsikonotidia (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos (infuusio).

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tsikonotidia käytetään vaikean kroonisen kivun hoitoon aikuisilla, jotka tarvitsevat intratekaalista (IT) kivunlievitystä.

4.2 Annostus ja antotapa

Tsikonotidihoitoa saa antaa vain lääkäri, jolla on kokemusta intratekaalisesta (IT) lääkkeenannosta.

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien > 65-vuotiaat vanhukset)

Tsikonotidihoito aloitetaan annoksella 2,4 mikrog/vrk, ja annosta muutetaan yksilöllisesti potilaan analgeettisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella. Annosta muutetaan $\leq 2,4$ mikrog/vrk kerrallaan enimmäisannokseen 21,6 mikrog/vrk saakka. Annosmuutosten välissä on oltava vähintään 24 tuntia, mutta suositeltava väli on turvallisuussyistä vähintään 48 tuntia. Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan keskeyttää) haittavaikutusten hoitamiseksi. Noin 75 % potilaista, joilla saavutetaan tyydyttävä hoitovaste, tarvitsee $\leq 9,6$ mikrog/vrk.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Tsikonotidin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Selkäydinnesteeseen.

Tsikonotidi tulee antaa jatkuvana infuusiona intratekaalisen katettrin kautta käyttäen ulkoista tai sisäistä mekaanista infuusiopumppua, jolla voidaan antaa tarkka infuusiolyömy. Koska meningiittiriski pitkäaikaisen intratekaalisen katetroinnin seurauksena on suurempi ulkoista infuusiokatetrijärjestelmää käytettäessä, suositellaan tsikonotidin pitkäaikaista antoa sisäistä järjestelmää käyttäen (ks. kohta 4.4). Ulkoista katetrijärjestelmää tulisi käyttää vain silloin kun sisäistä järjestelmää ei voida asentaa.

Jos tarvittava tsikonotidiannos on pieni (esim. titrausta aloitettaessa), tsikonotidi tulee laimentaa ennen käyttöä 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö intratekaalisen kemoterapian kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pitkäaikainen käyttö

Tsikonotidia on tutkittu pitkäaikaisissa avoimissa tehokkuus- ja turvallisuustutkimuksissa, mutta yli kolme viikkoa kestäviä kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.1). Paikallisten toksisten vaikutusten mahdollisuutta selkäytimessä ei ole suljettu pois pitkäaikaishoidossa ja prekliiniset tiedot tässä asiassa ovat rajallisia (ks. kohta 5.3). Siksi pitkäaikaishoito vaatii varovaisuutta.

Infektioriski

Lääkevalmisteiden antamiseen intratekaalisen (IT) reitin kautta liittyy potentiaalisesti vakavien infektioiden kuten meningiitin riski. Nämä infektiot voivat olla hengenvaarallisia. Taudinaiheuttajien pääsy elimistöön katettrin kautta tai infuusiojärjestelmän tahaton kontaminoituminen voivat aiheuttaa meningiitin, joka on intratekaaliseen lääkkeenantoon tunnetusti liittyvä komplikaatio, varsinkin ulkoisia järjestelmiä käytettäessä.

Potilaiden ja lääkäreiden on tarkkailtava meningiitin tyyppillisiä oireita ja merkkejä.

Intratekaalisen katetrinkärjen optimaalista kohtaa ei ole selvitetty. Jos katettrin kärki on alhaalla, esim. lumbaalitasolla, tsikonotidiin liittyviä neurologisia haittatapahtumia voi olla vähemmän. Siksi katettrin kärjen sijaintikohtaa tulee harkita tarkkaan, jotta selkäytimen nosiseptiiviset segmentit saavutetaan riittävän hyvin, mutta lääkkeen pitoisuus aivotasolla jää mahdollisimman pieneksi.

Vain muutamat potilaat ovat saaneet systeemistä kemoterapiaa samanaikaisesti IT-tsikonotidin kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, jotka saavat systeemistä kemoterapiaa (ks. kohta 4.5).

Kreatiinikinaasiarvojen nousu

Intratekaalista tsikonotidia saavilla potilailla esiintyy usein kreatiinikinaasin nousua, joka on yleensä oireetonta. Kreatiinikinaasiarvojen progressiivista nousua esiintyy melko harvoin.

Kreatiinikinaasiarvojen seuranta suositellaan. Mikäli potilaalla esiintyy kreatiinikinaasin progressiivista nousua tai kliinisesti merkittävää nousua, johon liittyy myopatian tai rhabdomyolyyysin kliinisiä piirteitä, tsikonotidihoidon lopettamista tulee harkita.

Yliherkkyysoireet

Kliinisisä tutkimuksissa ei ole havaittu yliherkkyysoireita, esim anafylaksiaa, ja intratekaalisesti annetun tsikonotidin immunogeenisyys vaikuttaa olevan pieni. Vaikeiden allergisten reaktioiden mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, ja anafylaktisista reaktioista on saatu spontaaneja ilmoituksia.

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset haittavaikutukset

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset haittavaikutukset, erityisesti sekavuus, ovat yleisiä tsikonotidia saavilla potilailla. Kognitiiviset häiriöt kehittyvät yleensä useita viikkoja kestäneen hoidon jälkeen. Tsikonotidia saavilla potilailla on ilmoitettu akuutteja psyykkisiä häiriöitä kuten hallusinaatioita, vainoharhaisuutta, vihamielisyyttä, aggressiivisuutta, houretiloja, psykoosia ja maanisia reaktioita. Jos potilaalle kehittyy kognitiivisiin häiriöihin viittaavia merkkejä tai oireita tai neuropsykiatrisia haittavaikutuksia, tsikonotidiannosta tulee pienentää tai hoito lopettaa, mutta myös muut vaikuttavat tekijät tulee ottaa huomioon. Tsikonotidin kognitiiviset vaikutukset korjaantuvat yleensä 1–4 viikossa hoidon lopettamisen jälkeen, mutta ne voivat olla joissakin tapauksissa pitkäkestoisempia. Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen.

Itsemurhan ja itsemurhayritysten ilmaantuvuus on suurempi potilailla, joilla on vaikeaa kroonista kipua, kuin normaaliväestössä. Tsikonotidi voi aiheuttaa tai pahentaa masennusta ja aiheuttaa itsemurhariskin herkillä potilailla.

Keskushermostolama

Potilailla on esiintynyt tajunnan tason laskua tsikonotidin antamisen aikana. Potilas pysyy yleensä tajuissaan, eikä hengityslamaa esiinny. Tapahtuma voi olla itsestään rajoittuva, mutta tsikonotidihoito tulee keskeyttää kunnes oireet häviävät. Tsikonotidihoidon aloittamista uudelleen ei suositella näille potilaille. Myös samanaikaisesti käytettävien keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden lopettamista tulee harkita, koska ne voivat vaikuttaa tajunnan tason alenemiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tsikonotidilla ei ole tehty spesifisiä kliinisiä lääkeinteraktiotutkimuksia. Metaboliaan perustuvat interaktiot tai plasman proteiinien syrjäytymiseen perustuvat interaktiot tsikonotidin ja muiden lääkevalmisteiden välillä ovat kuitenkin epätodennäköisiä, koska plasman tsikonotidipitoisuudet ovat pienet, metabolia tapahtuu kaikkialla elimistössä esiintyvien peptidaasien vaikutuksesta, ja sitoutumisaste plasman proteiineihin on kohtalaisen pieni (ks. kohta 5.2).

IT-kemoterapian ja IT-tsikonotidin interaktioista ei ole kliinistä tietoa. Tsikonotidi on kontraindikoitu samanaikaisen intratekaalisen kemoterapian yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Vain muutamat potilaat ovat saaneet systeemistä kemoterapiaa samanaikaisesti IT-tsikonotidin kanssa. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa tsikonotidia potilaille, jotka saavat systeemistä kemoterapiaa (ks. kohta 4.4).

Spesifisiin peptidaaseihin/proteaaseihin vaikuttavien lääkevalmisteiden ei odoteta vaikuttavan tsikonotidin pitoisuuteen plasmassa. Hyvin rajallisten kliinisten tutkimusten perusteella angiotensiinikonvertaasin estäjät (esim. benatsepriili, lisinopriili ja moeksipriili) ja HIV-proteaasinestäjät (esim. ritonaviiri, sakinaviiri, indinaviiri) eivät vaikuta merkittävästi tsikonotidin pitoisuuteen plasmassa.

Tsikonotidi ei vaikuta opiaattireseptoreihin. Jos tsikonotidihoidon aloittamisen yhteydessä lopetetaan opiaattihoito, se tulee tehdä vähitellen. Potilailla, joiden IT-opiaattihoito lopetetaan, IT-opiaatti-infuusion annosta tulee pienentää vähitellen muutaman viikon aikana, ja se tulee korvata farmakologisesti vastaavalla annoksella suun kautta otettavia opiaatteja. Vakiintuneita IT-morfiiniannoksia saavan potilaan lääkitykseen voidaan lisätä IT-tsikonotidi (ks. kohta 5.1), mutta hänen tilaansa on tällöin syytä seurata erityisen tarkasti, sillä vaikka tutkimuksessa 202 käytettiin pientä tsikonotidiannosta, siinä todettiin runsaasti neuropsykiatrisia haittavaikutuksia (sekavuus/poikkeava ajattelu, vainoharhaisia reaktioita ja hallusinaatioita ja poikkeavaa kävelyä), joista osa oli vakavia. Myös oksentelua, ruokahaluttomuutta ja ääreisosien turvotusta todettiin, kun IT-morfiiniin yhdistettiin IT-tsikonotidi. IT-morfiinin lisääminen vakiintuneita IT-tsikonotidiannoksia saavan potilaan hoitoon on paremmin siedettyä (kutinaa on raportoitu) (ks. kohta 5.1).

Uneliaisuuden ilmaantuvuuden on havaittu suurenevan, kun tsikonotidia annetaan samanaikaisesti systeemisen baklofeenin, klonidiinin, bupivakaiinin tai propofolin kanssa, joten tällä hetkellä niiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Osittaisten opioidiagonistien (esim. buprenorfiini) ja tsikonotidin samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tsikonotidin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Tsikonotidin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä erittyvätkö tsikonotidi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tsikonotidi-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia tsikonotidilla ei ole tehty hedelmällisyyteen kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi ihmisellä. Uros- ja naarasrotalla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa uroksilla ei esiintynyt muutoksia, mutta naarailla havaittiin keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elävien alkioiden määrän vähenemistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsikonotidilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Tsikonotidi voi aiheuttaa sekavuutta, uneliaisuutta ja muita neurologisia haittavaikutuksia, joten potilaita on neuvottava välttämään ajamista ja koneiden käyttämistä, jos näitä vaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Jatkuvana intratekaalisena infuusiona annettavan tsikonotidin turvallisuutta on arvioitu yli 1400 potilaalla akuuttia ja kroonista kipua koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Hoidon kesto on vaihdellut tunnin kestäneestä bolusinfuusiosta yli 6 vuotta kestäneeseen jatkuvaan hoitoon. Altistusajan mediaani oli 43 vuorokautta. Infuusioannos vaihteli välillä 0,03–912 mikrog/vrk, ja lopullisen annoksen mediaani oli 7,2 mikrog/vrk.

Kliinisissä tutkimuksissa 88 %:lla potilaista esiintyi haittavaikutuksia. Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus (42 %), pahoinvointi (30 %), silmävärve (23 %), sekavuustila (25 %), epänormaali kävely (16 %), muistihäiriöt (13 %), näön hämärtyminen (14 %), päänsärky (12 %), voimattomuus (13 %), oksentelu (11 %) ja uneliaisuus (10 %). Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät ajan mittaan.

Luettelo haittavaikutuksista

Ellei muuta ole ilmoitettu, taulukossa on esitetty intratekaalisella tsikonotidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (lyhyt- ja pitkäaikainen altistus) ilmoitettujen haittavaikutusten ilmaantuvuus. Haittavaikutukset on kussakin esiintymistiheyden luokassa esitetty esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin)

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|-------------------------------|----------------------|---|---|------------------------------------|
| Infektiot | | | sepsis, meningiitti | |
| Immuunijärjestelmä | | | | Anafylaktinen reaktio ^a |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | heikentynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus | | |
| Psyykkiset häiriöt | sekavuustilat | ahdistuneisuus, kuulohallusinaatiot, unettomuus, kiihtymys, desorientaatio, hallusinaatiot, näköhäiriöt, masennus, vainoharhaisuus, ärtyneisyys, masennuksen paheneminen, hermostuneisuus, tunne- | houretilat, psykoottiset häiriöt, itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, ajatuskatkot, epänormaalit unet, aggressiivisuus | |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|--|--|---|--|-------------------|
| | | elämän epävakaus, mielialan muutokset, ahdistuneisuuden paheneminen, sekavuuden paheneminen | | |
| Hermosto | huimaus, silmävärve, muistihäiriöt, päänsärky, uneliaisuus | dysartria, muistinmenetyt, makuhäiriöt, vapina, tasapainohäiriöt, ataksia, afasia, kirvelyn tunne, sedaatio, tuntoharhat, heikentynyt tunto, tarkkaavaisuushäiriöt, puhehäiriöt, arefleksia, koordinaatiohäiriöt, posturaalinen huimaus, kognitiiviset häiriöt, lisääntynyt tuntoherkkyys, hyporefleksia, makuaistin puute, tajunnan tason lasku, tuntohäiriöt, hajuharhat, henkisen tilan huononeminen | inkohereenssi, tajuttomuus, kooma, stupor, kouristukset, aivoverisuonitapahtuma, enkefalopatia | |
| Silmät | näön hämärtyminen | kahtena näkeminen, näköhäiriöt, valonarkuus | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | kiertohuimaus, tinnitus | | |
| Sydän | | | eteisvärinä | |
| Verisuonisto | | ortostaattinen hypotensio, hypotensio | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | hengenahdistus | hengitysvaikeudet | |
| Ruoansulatuselimistö | pahoinvointi, oksentelu | ripuli, suun kuivuminen, ummetus, pahoinvoinnin paheneminen, ylävatsakipu | ruoansulatushäiriöt | |
| Iho ja ihonalainen kudokset | | kutina, lisääntynyt hikoilu | ihottuma | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | raajakipu, lihaskipu, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihasheikkous, nivelkipu, ääreisosien turvotus | rabdomyolyysi, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | virtsaumpi, virtsaamisen aloitusvaikeudet, dysuria, virtsainkontinenssi | akuutti munuaisten vajaatoiminta | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat | epänormaali kävely, | väsytys, kuume, letargia, perifeerinen edeema, | kävelyvaikeudet | |

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleiset | Yleiset | Melko harvinaiset | Tuntematon |
|-----------------------|---------------|---|--|------------|
| haitat | voimattomuus | jäykkyys, kaatuilu, rintakipu, kylmän tunne, kipu, jännittyneisyys, kivun paheneminen | | |
| Tutkimukset | | veren kreatiinikinaasiarvon nousu, painon lasku | poikkeava elektrokardiogrammi, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, veren kreatiinikinaasi MM -arvon nousu, lämmön nousu | |

a. Spontaaneista ilmoituksista saatu tieto

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Aivokalvontulehdus

Lääkevalmisteiden intratekaaliseen antoon liittyy mahdollisesti vakavien infektioiden kuten aivokalvontulehduksen riski. Aivokalvontulehdus voi olla hengenvaarallinen. Potilaiden ja lääkärin tulee olla tarkkaavaisia aivokalvontulehduksen tyypillisten oireiden ja merkkien suhteen (ks. kohta 4.4).

Kreatiinikinaasin nousu

Kreatiinikinaasin nousut olivat tavallisesti oireettomia. Kreatiinikinaasin tarkkailua suositellaan. Tsikonotidin lopettamista tulee harkita kreatiinikinaasin progressiivisen tai merkittävän nousun yhteydessä, kun siihen liittyy myopatian tai rabdomyolyyysin kliinisiä piirteitä (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset haittavaikutukset ovat yleisiä potilailla, jotka saavat tsikonotidihoitoa. Kognitiivista heikentymistä ilmaantuu tyypillisesti useiden viikkojen kuluttua hoidon aloittamisesta. Akuutteja psykiatrisia häiriötapahtumia, kuten aistiharhoja, vainoharhaisia reaktioita, vihamielisyyttä, aggressiivisuutta, houretiloja, psykoosia ja maanisia reaktioita on raportoitu tsikonotidia saaneilla potilailla. Tsikonotidiannosta tulee vähentää tai lääkkeen anto lopettaa, jos kognitiivisen heikentymisen merkkejä tai oireita tai neuropsykiatrisia haittavaikutuksia kehittyy, mutta myös muut myötävaikuttavat syyt tulee huomioida. Tsikonotidin kognitiiviset vaikutukset ovat yleensä korjautuvia 1–4 viikon kuluessa lääkevalmisteen annon lopettamisesta, mutta ne saattavat jatkua joissakin tapauksissa. Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta–tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Laskimoinfuusiotutkimuksissa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin tsikonotidia enintään 70 000 mikrog/vrk eli 3200-kertainen annos intratekaalisen infuusion enimmäisvuorokausiannokseen nähden. Posturaalista hypotensiota havaittiin lähes kaikilla henkilöillä, jotka saivat suuria tsikonotidiannoksia laskimoon.

Suurin suositeltu intratekaalinen annos on 21,6 mikrog/vrk. Suurin aiottu intratekaalinen tsikonotidiannos kliinisissä tutkimuksissa 7 vuorokautta kestäneen annoksen suurentamisen jälkeen oli 912 mikrog/vrk.

Oireet

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa syöpää sairastava miespotilas sai vahingossa yliannoksen intratekaalista tsikonotidia (744 mikrog 24 tunnin aikana, eli 31 mikrog/h), jolloin potilaan VASPI-tulos (Visual Analog Scale of Pain Intensity) laski 82 mm:sta 2,5 mm:iin. Tämän jälkeen hoitoa jatkettiin aiotulla annoksella. Joillakin potilailla, jotka saivat suositeltua enimmäisannosta suurempia intratekaalisia annoksia, havaittiin farmakologisten vaikutusten voimistumista, esim. ataksiaa, silmävärvettä, huimausta, stuporia, tajunnantason laskua, lihasspasmeja, sekavuutta, sedaatiota, hypotensiota, afasiaa, puhehäiriöitä, pahoinvointia ja oksentelua. Mitään hengityslamaan viittaavaa ei havaittu. Useimmat tarkkailussa olleet potilaat toipuivat 24 tunnin sisällä lääkevalmisteen käytön lopettamisesta.

Hoito

Yleisluontoiset tukitoimenpiteet tulee aloittaa yliannostuksen saaneilla potilailla, ja niitä on jatkettava kunnes lääkevalmisteen voimistuneet farmakologiset vaikutukset ovat hävinneet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut analgeetit ja antipyreetit ATC-koodi: N02BG08

Vaikutusmekanismi

Tsikonotidi on *Conus magus* -merietanan myrkyssä olevan ω -konopeptidin (MVIIA) synteettinen analogi. Se on N-tyypin kalsiumkanavan salpaaja (NCCB). NCC:t säätelevät hermovälittäjäaineiden vapautumista spesifisissä hermosoluryhmissä, jotka huolehtivat kivun käsittelystä selkäytimessä. Sitoutumalla näihin neuronalsiin NCC:hin tsikonotidi estää jänniteherkkää kalsiumin virtausta primaarisiin nosiseptiivisiin afferentteihin, jotka päättyvät selkäytimen takasarven pintakerroksiin. Tämä vuorostaan estää hermovälittäjäaineiden (mukaan lukien substanssi P) vapautumista näistä afferenteista ja siten selkäytimen kipusignaaleja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Altistuksen aivo-selkäydinnesteessä (AUC, C_{max}) ja kliinisen vasteen välillä on havaittu tilastollisesti merkitseviä suhteita ja kohtalaista korrelaatiota 1 tunnin intratekaalisen annon jälkeen, mutta hyvin määriteltyjä annos-pitoisuus-vaste-suhteita ei vielä ole tunnistettu. Monilla hoitoon vastaavilla potilailla saavutetaan lähes maksimaalinen kivunlievitys muutaman tunnin sisällä asianmukaisen annoksen antamisesta. Joillakin potilailla maksimaalisten vaikutusten saavuttaminen voi kuitenkin viivästyä noin 24 tunnilla. Ottaen huomioon, että kivunlievitys ja haittavaikutukset ilmenevät samansuuruisilla annoksilla, suositeltava väli annoksen suurentamisten välillä on vähintään 48 tuntia. Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan lopettaa) haittavaikutusten hoitamiseksi.

Hermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, etenkin huimaus, pahoinvointi ja epänormaali kävely, vaikuttavat korreloivan aivo-selkäydinnesteen altistuksen kanssa, mutta varmaa suhdetta ei ole vahvistettu.

Plasman lääkeainepitoisuudet ovat pienet intratekaalisen infuusion aikana, koska suositeltava IT-infuusionopeus on pieni ja plasmapuhdistuma on suhteellisen nopea (ks. kohta 5.2). Siksi systeemiseen altistukseen liittyvät farmakologiset vaikutukset ovat todennäköisesti mitättömiä.

Kun vaste on saavutettu, annosmediaani on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsee $\leq 9,6$ mikrog/vrk. Vakavien haittavaikutusten rajoittamiseksi suositeltu enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että potilaat, jotka sietävät 21,6 mikrogramman vuorokausiannoksia 3–4 viikkoa kestäneen hitaan annostitrauksen jälkeen, sietävät yleensä myös suurempia annoksia (jopa 48,0 mikrog/vrk).

Farmakologisen toleranssin kehittymisestä tsikonotidille ei ole näyttöä. Rajallisen tiedon valossa toleranssin kehittymistä ei voida kuitenkaan sulkea pois. Intratekaalisen katetrin avoimuuden tarkistamista tulee harkita, jos jatkuvasti tarvitaan suurempia tsikonotidiannoksia hoitotehon paranematta ja haittavaikutusten lisääntymättä.

Vaihtoehtoisia annostusohjelmia, mm. annostuksen aloittamista pienemmillä tsikonotidiannoksilla ja bolusannoksilla, on tutkittu vähäisessä määrässä tutkimuksia, joita on julkaistu lääketieteellisessä kirjallisuudessa.

Jatkuvassa annostuksessa pienempien annosten käyttämisen osoitettiin aikaansaavan tarvittavan tehon, mutta vähemmän haittavaikutuksia.

Bolusannosten käyttöä koskevien tutkimusten mukaan nämä annokset ovat mahdollisesti hyödyllisiä tunnistettaessa potilaita, jotka saattavat hyötyä tsikonotidin pitkäaikaiskäytöstä, mutta voivat aiheuttaa useampia haittavaikutuksia kuin jatkuva infuusio.

Näiden tutkimusten mukaan nämä tsikonotidin vaihtoehtoiset antotavat saattavat olla mahdollisia, mutta tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi nämä tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, ja tällä hetkellä saatavissa oleva näyttö on riittämätön tällaisten vaihtoehtoisten annostusohjelmien lopullista suositusta varten.

Kliininen teho ja turvallisuus

Intratekaalista tsikonotidia on tutkittu kolmessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa.

Kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa, 95-001 (pahanlaatuinen kipu) ja 96-002 (ei-pahanlaatuinen kipu), joihin osallistui 366 potilasta, todettiin intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus vaikeassa kroonisessa kivussa käyttämällä ensisijaisena tehokkuusmittarina prosentuaalista muutosta VASPI-asteikolla (Visual Analog Scale of Pain Intensity). Nämä tutkimukset olivat lyhytaikaisia ja kestivät 5 ja 6 päivää, ja niissä nostettiin annosta nopeammin ja käytettiin suurempia annoksia kuin kohdassa 4.2 suositellaan.

Tutkimuksen 95-001 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|----------------------|------------------|---------|
| | Tsikonotidi (n = 71) | Plasebo (n = 40) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 74,1 (± 13,82) | 77,9 (± 13,60) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 35,7 (± 33,27) | 61,0 (± 22,91) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 51,4 (± 43,63) | 18,1 (± 28,28) | < 0,001 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 34 (47,9 %) | 7 (17,5 %) | 0,001 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 0,91 | | |
| Mediaani | 0,60 | | |
| Vaihteluväli | 0,074 – 9,36 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

SD – keskihajonta.

Tutkimuksen 96-002 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|------------------------------------|------------------|---------|
| | Tsikonotidi (n = 169) ^b | Plasebo (n = 86) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 80,1 (± 15,10) | 76,9 (± 14,58) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 54,4 (± 29,30) | 71,9 (± 30,93) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 31,2 (± 38,69) | 6,0 (± 42,84) | < 0,001 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 57 (33,7 %) | 11 (12,8 %) | < 0,001 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 1,02 | | |
| Mediaani | 0,50 | | |
| Vaihteluväli | 0,019 – 9,60 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

^b164 potilaalta saatiin tsikonotidia koskeva VASPI-tulos titrausvaiheen lopussa.

SD – keskihajonta.

Kivun etiologia tutkimuksissa 95-001 (maligni kipu) ja 96-002 (ei-maligni kipu) vaihteli ja siihen kuului luukipu (n = 38) enimmäkseen luumetastaasien vuoksi (n = 34), myelopatia (n = 38), joista puolella oli selkäydinvamma ja halvaus (n = 19), neuropatia (n = 79), radikulopatia (n = 24), spinaalikipu (n = 91), enimmäkseen epäonnistuneen selkäleikkauksen seurauksena (n = 82) ja muut etiologiat (n = 82). Joillakin potilailla oli enemmän kuin yksi kivun syy. Intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus oli selvä kaikissa ryhmissä.

Tutkimus 301 oli pitkäkestoisempi (21 päivää) ja siinä annoksen nostaminen tapahtui varovaisemmin ja intratekaalisen tsikonotidin pitoisuudet olivat pienemmät ja siihen otettiin kaikkein vaikeahoitoisimmat potilaat näistä kolmesta tutkimuksesta. Intratekaaliset analgeettiyhdistelmät olivat olleet tuloksettomia kaikilla tutkimuksen 301 potilailla ja heidän lääkärinsä arvioivat, että 97 % potilaista oli hoitoresistentejä tällä hetkellä tarjolla oleville hoidoille. Suurimmalla osalla oli spinaalikipua (n = 134), erityisesti epäonnistuneen selkäleikkauksen seurauksena (n = 110); pienemmällä osalla oli neuropatiaa (n = 36). Vain viidellä oli maligni kipu. Ensisijainen päätapahtuma oli prosentuaalinen muutos VASPI-pisteissä. Intratekaalisen tsikonotidin tehokkuus tutkimuksessa 301 oli pienempi kuin aiemmissa kahdessa lyhytaikaistutkimuksessa. Haittavaikutusten frekvenssi ja vaikeusaste olivat myös pienemmät.

Tutkimuksen 301 tehokkuustulokset

| Parametri | Aloitushoito | | p-arvo |
|--|-----------------------|-------------------|--------|
| | Tsikonotidi (n = 112) | Plasebo (n = 108) | |
| VASPI-tuloksen keskiarvo lähtötilanteessa millimetreinä (SD) | 80,7 (± 14,98) | 80,7 (± 14,91) | - |
| VASPI-tuloksen keskiarvo ensimmäisen titrauksen lopussa millimetreinä (SD) | 67,9 (± 22,89) | 74,1 (± 21,28) | - |
| VASPI-tuloksen paraneminen (%) ensimmäisen titrauksen lopussa (SD) | 14,7 (± 27,71) | 7,2 (± 24,98) | 0,0360 |
| Hoitoon vastanneet ^a n (%) | 18 (16,1 %) | 13 (12,0 %) | 0,390 |
| Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h) | | | |
| Keskiarvo | 0,29 | | |
| Mediaani | 0,25 | | |
| Vaihteluväli | 0,0 – 0,80 | | |

^aHoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joiden VASPI-tulos pieneni ≥ 30 % lähtötilanteesta. SD – keskihajonta.

IT-tsikotonidin ja -morfiinin yhdistelmää koskevat tutkimukset

Kliinisten tutkimusten 201 ja 202 perusteella IT-tsikotonidin ja IT-morfiinin yhdistelmä saattaa lievittää kipua ja vähentää systeemisten opioidien käyttöä pitkään potilailla, joiden kipua ei ole saatu riittävästi hallintaan suurimmalla siedetyllä IT-tsikotonidiannoksella (mediaani 8,7 µg/vrk, keskiarvo 25,7 µg/vrk – tutkimus 201) tai pelkällä IT-morfiinilla (tutkimus 202). Samoin kuin IT-tsikotonidimonoterapiaa aloitettaessa, kun IT-tsikotonidi liitetään vakiintuneisiin annoksiin IT-morfiinia, saattaa esiintyä psykoottisia haittavaikutuksia (kuten hallusinaatioita ja paranoidisia reaktioita) tai lääkitys voidaan joutua lopettamaan lisääntyneiden haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5.).

5.2 Farmakokinetiikka

Tsikonotidin farmakokinetiikkaa aivo-selkäydinnesteessä on tutkittu tunnin kestäneiden intratekaalisten tsikonotidi-infusioiden (1–10 mikrog) jälkeen potilailla, joilla on kroonista kipua. Myös farmakokinetiikkaa plasmassa laskimoon annettujen annosten (0,3–10 mikrog/kg/24 h) jälkeen on tutkittu. Seuraavassa yhteenveto intratekaalisista ja laskimonsisäisistä farmakokineettisistä tiedoista.

Tsikonotidin farmakokinetiikka aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa [keskiarvo ± SD (mediaani)]

| Antoreitti | Nestematriksi | Potilaiden lukumäärä | CL (ml/min) | Vd (ml) | t _{1/2} (h) |
|-------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Intratekaalisesti | aivo-selkäydinneste | 23 | 0,38 ± 0,56 (0,26) | 155 ± 263 (99) | 4,6 ± 0,9 (4,5) |
| Laskimoon | Plasma | 21 | 270 ± 44 (260) | 30,460 ± 6,366 (29,320) | 1,3 ± 0,3 (1,3) |

CL = puhdistuma; Vd = jakautumistilavuus; t_{1/2} = puoliintumisaika

Imeytyminen

Tunnin kestäneen intratekaalisen annon (1–10 mikrog) jälkeen sekä kumulatiivinen altistus (AUC; vaihteluväli 83,6–608 ng/h/ml) että huippu-altistus (C_{max}; vaihteluväli: 16,4–132 ng/ml) vaihtelivat ja olivat annoksesta riippuvaisia mutta vaikuttivat olevan vain jonkinasteisessa suhteessa annokseen. Plasman lääkeainepitoisuudet jatkuvan (≥ 48 h) IT-infusion (≤ 21,6 mikrog/vrk) jälkeen vaikuttavat olevan kohtalaisen pienet, eikä niitä yleensä havaita (kipupotilailta kerätyistä plasmanäytteistä noin 80 %:ssa ei ole lääkevalmistetta mitattavassa määrin; < 0,04 ng/ml). Tsikonotidin kumulaatiota plasmassa ei ole havaittu pitkäkestoisen intratekaalisen annon (enintään 9 kuukautta) jälkeen.

Jakautuminen

Tsikonotidin mediaaninen jakautumistilavuus aivo-selkäydinnesteessä (Vd: 99 ml) on selkäytimen aivo-selkäydinnestetilavuuden (noin 75 ml) ja aivo-selkäydinnesteen kokonaistilavuuden (noin 130 ml) välillä. Tsikonotidin jakautuminen vaikuttaa tapahtuvan pääasiassa aivo-selkäydinnesteessä kunnes se siirtyy systeemiseen verenkiertoon. Systeemiseen verenkiertoon siirryttyään tsikonotidin jakautuminen vaikuttaa olevan laajempaa, koska jakautumistilavuus plasmassa on noin 30 l, ja lääkeaine sitoutuu vain noin 53-prosenttisesti (ei-spesifisesti) plasman proteiineihin ihmisellä.

Biotransformaatio

Tsikonotidi on peptidi, joka koostuu 25 luonnollisesti esiintyvistä L-muodon aminohaposta, eikä se metaboloidu aivo-selkäydinnesteessä mainittavasti. Systeemiseen verenkiertoon siirtymisen jälkeen tsikonotidin odotetaan altistuvan pääasiassa useimmissa elimissä (esim. munuaisissa, maksassa, keuhkoissa, lihaksissa) esiintyvien peptidaasien/proteaasien vaikutuksesta tapahtuvalle proteolyttiselle pilkkoutumiselle, jolloin se hajoaa peptidifragmenteiksi ja yksittäisiksi vapaiksi aminohapoiksi. Syntyneet vapaat aminohapot joutuvat todennäköisesti solujen kuljetusjärjestelmien kuljetettaviksi, ja ne joko läpikäyvät normaalin intermediaarisen metabolian tai niitä käytetään substraatteina konstitutiivisissa biosynteettisissä prosesseissa. Näiden peptidaasien laajan jakautumisen vuoksi maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan tsikonotidin systeemiseen puhdistumaan. Odotettavissa olevien proteolyttisten hajoamistuotteiden biologista aktiivisuutta ei ole arvioitu. On epätodennäköistä, että tsikonotidin hajoamistuotteilla olisi merkittävä biologista aktiivisuutta, koska yksittäisistä silmukkarakenteista muodostuneilla peptideilla on havaittu alkuperäistä yhdistettä (tsikonotidi) monta kertaa pienempää sitoutumisaffiniteettia tyyppin N jänniteherkkiin kalsiumkanaviin.

Eliminaatio

Tsikonotidin puhdistuma (0,38 ml/min) ihmisellä on keskimäärin sama kuin poistuminen aivo-selkäydinnesteestä (0,3–0,4 ml/min) aikuisilla. Siten tsikonotidi vaikuttaa eliminoituvan pääasiassa aivo-selkäydinnesteestä (keskimääräinen t_{1/2} = 4,6 h) aivo-selkäydinnesteen perusvirtauksen kautta keskushermostoon lukinkalvon nukkalisäkkeiden läpi, jonka jälkeen lääkeaine siirtyy systeemiseen

verenkiertoon. Verenkierron voidaan havaita erittäin pieniä tsikonotidipitoisuuksia intratekaalisen annon jälkeen, koska IT-infuusionopeus on pieni ja plasmapuhdistuma kohtalaisen nopea. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on 1,3 h. Tsikonotidi on kohtalaisen pienen molekyylipainon peptidi (molekyylipaino = 2,639) ja se suodattuu munuaisglomerulusten kautta, mutta ihmisellä virtsaan erittyvät tsikonotidipitoisuudet ovat minimaalisen pieniä (< 1 %) laskimoinfuusion jälkeen. Tämä johtuu siitä, että suodattuneesta vaikuttavasta aineesta lähes kaikki käy läpi endosytoosin ja siirtyy lopulta takaisin systeemiseen verenkiertoon.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöiden vaikutuksesta ei ole tehty muodollisia tutkimuksia, mutta koska peptidaaseja esiintyy monissa elimissä, munuaisten tai maksan toimintahäiriöiden ei odoteta vaikuttavan merkittävästi tsikonotidin systeemiseen altistukseen.

Muut erityisväestöt

Saatavilla on vain rajallisesti tietoa, mutta rotu, pituus, paino, sukupuoli ja ikä eivät vaikuta merkittävästi aivo-selkäydinnesteen tsikonotidialtistukseen intratekaalisen annon jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Subkroonisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin jatkuvia intratekaalisia infuusioita, havaittiin käyttäytymiseen kohdistuvia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat vähintään 8-kertaisia verrattuna maksimaaliseen suositeltuun kliiniseen intratekaaliseen infuusioannokseen 21,6 mikrog/vrk (mg/kg). Nämä vaikutukset olivat tyypillisesti tsikonotidin voimistuneita farmakologisia vaikutuksia eivätkä neurotoksisia leesioita tai kohde-elintoksisuutta. Ohimeneviä ja korjaantuvia neurologisia vaikutuksia kuten vapinaa, koordinaatiovaikeuksia ja hyper- ja hypoaktiivisuutta havaittiin.

N-tyypin kalsiumkanavien jatkuvan eston pitkäaikaisvaikutuksia neuronien toimintaan ei ole osoitettu koe-eläimillä. Neurologisen viestinnän muutoksia ei ole tutkittu koe-eläimillä. Tsikonotidi ei indusoinut bakteerigeenimutaatioita eikä se ollut genotoksinen. Tsikonotidin karsinogeenisuutta ei ole arvioitu kroonisissa eläintutkimuksissa. Tsikonotidi ei kuitenkaan indusoinut solutransformaatiota syyrianhamsterin alkiossa (SHE) *in vitro*, eikä se lisännyt solujen jakautumista (preneoplastinen leesionmuodostus) eikä apoptoosia subkroonisen intratekaalisen altistuksen jälkeen koiralla.

Rotalla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa uroksilla ei esiintynyt muutoksia, mutta naaraila havaittiin keltarauhasen, implantaatiokohtien ja elävien alkuiden määrän vähenemistä. Systeemisellä altistuksella, joka oli jopa 2300-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suurimmalla suositellulla intratekaalisella annoksella, ei havaittu naaraiden lisääntymiseen eikä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia rotalla.

Tsikonotidi ei ollut teratogeeninen rotalla eikä kaniinilla altistuksella, joka oli < 100 kertaa suurempi kuin lääkeaineen pitoisuudet plasmassa ihmisellä.

Nämä tulokset eivät osoita merkittävää riskiä ihmiselle, koska näiden vaikutusten aikaansaamiseksi rotalla ja kaniinilla tarvittiin kohtalaisen suuri systeeminen altistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metioniini
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Suolahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Käytön aikainen kesto aika (laimennettu valmiste)

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilitetti on osoitettu 60 vuorokauden ajalta 37 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulee siirtää infuusiopumppuun välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I lasista valmistetut injektio pullo t, joissa on fluoratulla polymeerillä päällystetty butyylikumitulppa.

Yksi injektio pullo sisältää 1, 2 tai 5 ml infuusionestettä.

Yksi injektio pullo pahvipakkausta kohti.

Kaikki pakkauskoot eivät ole välttämättä markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos laimentaminen on tarpeen, Prial t tulee laimentaa ennen käyttöä aseptisesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Infuusiopumpussa käytettävän liuoksen tsikonotidipitoisuus ei saa olla alle 5 mikrog/ml, jos käytetään ulkoista pumppua, tai alle 25 mikrog/ml, jos käytetään sisäistä pumppua.

Aseptiikkaa tulee noudattaa tiukasti infuusionesteen valmistuksen ja käsittelyn sekä pumpun uudelleentäytön aikana. Potilaan ja terveydenhoitohenkilökunnan on tiedettävä miten ulkoista tai sisäistä infuusiojärjestelmää käsitellään, ja että infektoita vastaan on suojauduttava.

Pumppujen spesifiset käyttöohjeet tulee pyytää valmistajalta.

Prialtin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva implantoitavan Synchronomed-pumpun ja ulkoisen CADD-Micro-pumpun kanssa yllä mainittuina pitoisuuksina. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 14 päivän ajalta 37 °C:n lämpötilassa Synchronomed-pumpussa, kun pumppua ei ole altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Siksi pumpussa oleva lääkeaine tulee vaihtaa uuteen 14 vuorokauden kuluttua.

Prialt säilyi 60 päivän ajan 37 °C:n lämpötilassa Synchronomed-pumpussa, joka oli altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Stabiliteetti on osoitettu 21 päivän ajalta huoneenlämmössä CADD-Micro-pumpussa.

Tekniset tiedot annetaan vain tiedoksi eikä niiden pidä rajoittaa terveydenhuollon ammattilaisten valintaa. Prialt-valmisteen annossa tulee käyttää Synchronedia ja CADD-Microa vastaavia CE-merkittyjä pumppuja.

Pumput, joita on käytetty aiemmin jonkin toisen lääkevalmisteen antoon, tulee huuhtoa kolmesti 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) ennen kuin se täytetään Prialt-valmisteella. Ilman pääsy pumpun säiliöön tai koteloon tulee minimoida, koska happi saattaa aiheuttaa tsikonotidin hajoamista.

Sisäinen pumppu tulee huuhtoa 2 ml:lla Prialt-valmistetta (25 mikrog/ml) kolme kertaa ennen hoidon aloittamista. Prialtin pitoisuus pumpussa, jossa ei ole ollut aiemmin lääkeainetta, saattaa pienentyä, jos valmistetta adsorboituu laitteen pintoihin ja/tai laitteen residuaalivolyyymi laimentaa sitä. Siksi säiliö tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 14 vuorokauden kuluttua Prialt-valmisteen ensimmäisestä käyttökerrasta. Tämän jälkeen pumppu tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 60 päivän välein.

Prialt tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta ei tule käyttää, jos siinä on värimuutoksia, jos se on sameaa, tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/302/001 – 1 ml infuusioneste, liuos.
EU/1/04/302/002 – 2 ml infuusioneste, liuos.
EU/1/04/302/003 – 5 ml infuusioneste, liuos.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. helmikuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN TAI KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prialt 25 mikrog/ml infuusioneste, liuos
tsikonotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml valmistetta sisältää 25 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

metioniini, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos.

yksi 20 ml:n injektiopullo
500 mikrog / 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Selkäydinnesteeseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/302/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prial 25 mikrog/ml infuusioneste, liuos
tsikonotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml valmistetta sisältää 25 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

metioniini, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos.

Yksi 20 ml:n injektiopullo
500 mikrog / 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Selkäydinnesteeseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/302/004

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prialt 100 mikrog/ml infuusioneste, liuos
tsikonotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml:

Yksi ml valmistetta sisältää 100 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
Yksi injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).

2 ml:

Yksi ml valmistetta sisältää 100 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
Yksi injektiopullo sisältää 200 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).

5 ml:

Yksi ml valmistetta sisältää 100 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

metioniini, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos.

1 ml:

yksi 1 ml:n injektiopullo
1 ml
100 mikrog / 1 ml

2 ml:

yksi 2 ml:n injektiopullo
2 ml
200 mikrog / 2 ml

5 ml:

yksi 5 ml:n injektiopullo
5 ml
500 mikrog / 5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Selkäydinnesteeseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prialt 100 mikrog/ml infuusio
Tsikonotidi
Selkäydinnesteeseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml:

1 ml
100 mikrog / 1 ml

2 ml:

2 ml
200 mikrog / 2 ml

5 ml:

5 ml
500 mikrog / 5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Prialt 25 mikrog/ml infuusioneste, liuos

Tsikonotidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prialt on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta
3. Miten Prialt-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prialt-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prialt on ja mihin sitä käytetään

Prialt-valmisteen vaikuttava aine on tsikonotidi, joka kuuluu kipulääkkeiden eli analgeettien lääkeryhmään. Prialt-valmistetta käytetään vaikean, pitkäkestoisen kivun hoitoon aikuisilla, jotka tarvitsevat kipulääkitystä intratekaalisen injektioita kautta (injektio aivo-selkäydinnestetilään).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Prialt-valmistetta

- Jos olet allerginen tsikonotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos saat syöpälääkettä aivo-selkäydinnestetilään.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta

- Prialt-valmisteella annettavan pitkäaikashoidon vaikutukset ovat vielä epäselviä eikä selkäyttimeen kohdistuvia toksisia vaikutuksia ole vielä poissuljettu. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen, tarkkailu saattaa olla välttämätöntä (lääkärisi päätöksen mukaisesti).
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, on tärkeää, että tarkistat katetrin sisäänmenokohdan päivittäin tulehduksen merkkien varalta.
- Jos havaitset katetrin ympärillä merkkejä tulehduksesta, kuten ihon punoitusta, turvotusta, kipua tai eritettä, kerro siitä lääkäriillesi välittömästi tulehduksen hoitamiseksi.
- Jos alue katetrin ympärillä muuttuu araksi, mutta merkkejä infektiosta ei ole, kysy neuvoa lääkäriiltäsi mahdollisimman pian, koska aristus voi olla infektion varhaisoire.
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, ja mikä tahansa infuusiojärjestelmän osa irtoaa, kerro siitä lääkäriillesi tai sairaanhoitajalle välittömästi.
- Seuraavat oireet voivat viitata aivokalvotulehdukseen: kuume, päänsärky, niskajäykkyys, väsymys, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu tai satunnaiset kouristuskohtaukset. Jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista, kerro siitä välittömästi lääkäriillesi.
- Jos havaitset haitallisen muutoksen ajattelussa, mielialassa tai muistissa, kerro siitä lääkäriille.
- Jos saat solunsalpaajahoitoa, kerro siitä lääkäriillesi.
- Kreatiiniinikinaasi-nimisen entsyymin tasot veressäsi saattavat olla nousseet ja vaikka tämä ei tavallisesti aiheuta oireita tai ongelmia, lääkärisi todennäköisesti tarkkailee näitä tasoja. Lisäksi

- sinulla saattaa toisinaan esiintyä lihasongelmia. Jos niitä esiintyy, sinun tulee välittömästi kertoa siitä lääkärillesi, sillä hän saattaa päättää keskeyttää Prialt-hoitosi.
- Sinun tulee kertoa välittömästi lääkärillesi, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista hoitoa saatuasi: äkillinen hengityksen pihinä, hengitysvaikeus, rintakipu, silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti koko kehon alueella). Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion merkkejä.
 - Vaikeaa pitkäaikaista kipua sairastavilla potilailla on itsemurhan ja itsemurha-aikomuksen todennäköisyys suurempi kuin yleisväestöllä. Prialt saattaa myös aiheuttaa tai pahentaa masennusta henkilöillä, jotka ovat sille entuudestaan alttiita. Jos sinulla esiintyy masennusta tai sinulla on aikaisemmin ollut masennusta, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle, ennen kuin sinulle annetaan Prialtia. Jos masennuksesi pahenee sen jälkeen, kun sinulle on aloitettu Prialt-hoito, tai sinulla esiintyy mitä tahansa muita mielialaasi vaikuttavia oireita, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle.
 - Sinulla saattaa esiintyä raukeutta tai epätietoisuutta ympäristöstäsi hoitoa saadessasi. Jos näin tapahtuu, sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärillesi, sillä hän saattaa päättää keskeyttää Prialt-hoitosi.

Lapset ja nuoret

Prialt-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Prialt

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä (esim. baklofeeni, jota käytetään lihasjäykkyyden hoitoon, klonidiini, jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon, bupivakaiini, jota käytetään paikallispuudutukseen, morfiini kivun hoitoon, propofoli, jota käytetään nukutukseen tai mikä tahansa lääke, joka annetaan injektiona selkäydinnesteeseen [pistoksena aivo-selkäydinnestetilään]). Uneliaisuutta voi esiintyä, jos saat Prialt-hoitoa eräiden muiden kivun hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Prialt-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä ehkäisyä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prialt-valmisteen käytön on ilmoitettu aiheuttavan sekavuutta ja uneliaisuutta. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) suurinta suositeltua selkäydinnesteeseen annettavaa annosta kohden (21,6 mikrog/vrk), ts. se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Prialt-valmistetta käytetään

Prialt-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta lääkkeiden antamisesta aivo-selkäydinnestetilään sekä kehonsisäisten ja -ulkoisten infuusiopumppujen käytöstä.

Suosittelun aloitusannos on enintään 2,4 mikrog/vrk. Lääkäri mukauttaa Prialt-annosta kipusi vaikeusasteen perusteella suurentamalla annosta enintään 2,4 mikrog/vrk. Enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Hoidon alussa lääkäri saattaa suurentaa annostasi 1-2 päivän välein tai useammin. Tarvittaessa annosta voidaan pienentää tai lääkkeen anto lopettaa, jos haittavaikutukset ovat liian voimakkaita.

Prialt annetaan erittäin hitaana jatkuvana pistoksena aivo-selkäydinnestetilään (selkäydinnesteeseen). Lääke annetaan joko vatsanpeitteisiin asennetusta kehonsisäisestä pumpusta tai ulkoisesta pumpusta,

jota pidetään vyötärölle kiinnitettävässä laukussa. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, millainen pumppu sopii sinulle parhaiten, ja milloin pumppu on täytettävä uudelleen.

Jos sinusta tuntuu, että kipu on Prialt-hoidon aikana vieläkin liian kovaa, tai että haittavaikutukset ovat liian voimakkaita, kerro siitä lääkärillesi.

Ennen kuin lääkäri antaa sinulle Prialt-valmistetta, hän voi päättää lopettaa vähitellen opiaattien (kivun hoitoon käytettäviä muuntyyppisiä lääkevalmisteita) annon selkäydinkanavaasi ja korvata sen vaihtoehtoisilla kipulääkkeillä.

Jos sinulle annetaan enemmän Prialt-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos saat enemmän Prialt-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt, sinulle saattaa kehittyä seuraavia oireita: sekavuus, puhevaikeudet, vaikeus löytää oikeita sanoja, voimakas vapina, pyörrytys, voimakas uneliaisuus, huonovointisuus tai pahoinvointi. Ota tällöin välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset näitä vakavia haittavaikutuksia, sillä saatat silloin tarvita pikaista hoitoa.

- Aivokalvontulehdus (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): aivo- ja selkäydinkalvojen tulehdus, joka on yleensä infektion aiheuttama. Aivokalvontulehduksen oireita ovat päänsärky, niskan jäykkyys, kirkkaan valon epämiellyttävyys, kuume, oksentelu, sekavuus ja uneliaisuus.
- Kouristuskohtaukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Kouristuskohtauksen yhteydessä esiintyy kehon nopeaa ja hallitsematonta tärinää. Lihakset supistuvat ja rentoutuvat toistuvasti, ja henkilö saattaa menettää tajunnan.
- Itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
- Rabdomyolyysi (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): lihassyiden hajoaminen, joka voi aiheuttaa munuaisvaurion. Rabdomyolyysin oireita ovat virtsan epänormaali väri (ruskeanvärinen), vähentynyt virtsan tuotto, lihasheikkous, lihassärky ja lihasten arkuus.
- Kooma (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): tajuttomuustila, jolloin reagoiminen tai herääminen on vaikeata.
- Anafylaktinen reaktio (ei ole tiedossa kuinka monella henkilöllä tätä esiintyy) – on vaikea allerginen reaktio, jonka merkkejä ovat äkillinen hengityksen pihinä, hengitysvaikeus, rintakipu, silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti koko kehon alueella).

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)

Sekavuus, huimaus, näön hämärtyminen, päänsärky, silmävärve, muistinmenetykset tai muistihäiriöt (unohtelu), oksentelu, pahoinvointi, yleinen heikotus ja uneliaisuus.

Yleinen (saattaa esiintyä 1–10 käyttäjällä 100:sta)

Ruokahalun heikkeneminen, ahdistuneisuus tai ahdistuneisuuden paheneminen, hallusinaatiot, nukahtamis- tai univaikeudet, kiihtymys, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus tai masennuksen paheneminen, hermostuneisuus, mielialan vaihtelut, mielentilan muutokset (epänormaalit ajatukset, sekavuus), vainoharhaisuus, ärtyneisyys, sekavuuden paheneminen, oppimisvaikeudet, muistamisvaikeudet tai ajatteluvaikeudet, refleksien häviäminen tai heikkeneminen, ilmaisu- tai ymmärtämisen vaikeudet, puheen sammallus, puhevaikeudet tai puhekyvyn menetys, velttous, tasapaino- tai koordinaatiohäiriöt, kirvelyn tunne, lisääntynyt epätavallinen tunne, tajunnantason lasku (ei vastetta ärsykkeisiin tai lähes tajuttomuus), sedaatio, keskittymisvaikeudet, hajuaistin häiriöt, makuaistin häiriöt tai menetys, vapina, pistely ja puutuminen, kaksoiskuvat, näköhäiriöt, valonarkuus, korvien soiminen, huimaus tai kierto- tai kiertohuimaus, pyöräytykset tai huimaus seisomaan noustessa, alhainen verenpaine, hengenahdistus, suun kuivuminen, vatsakivut, pahoinvoinnin paheneminen, ripuli, ummetus, hikoilu, kutina, lihaskouristukset, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihas- tai nivelkipu, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa, virtsaamisen aloitus- tai hallintavaikeudet, jännittyneisyys, kaatuilu, kipu tai kivun paheneminen, väsymys, kylmyyden tunne, kasvojen, särkeiden tai jalkaterien turvotus, rintakipu, verenkuvan muutokset, henkisen tilan huononeminen ja painon lasku.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä 1–10 käyttäjällä 1000:sta)

Verenkiertoinfektio, horetila (sekavuuden tunne), psykoottinen häiriö (epänormaalit ajatukset ja käsitykset), ajatushäiriöt, epänormaalit unet, epäjohtamiskykyisyys (kykenemättömyys ilmaista ajatuksia), tajuttomuus, horrostila (reagoimattomuus/heräämisen vaikeus), halvaus, enkefalopatia (aivosairaus), aggressiivisuus, epänormaali sydämen rytmi, hengitysvaikeudet, ruoansulatushäiriö, ihottuma, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu, akuutti munuaisten vajaatoiminta, epänormaalit sydämen toiminnan mittaukset (EKG), kehon lämmön nousu, kävelyvaikeudet.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prialt-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilitetti on osoitettu 60 vuorokauden ajalta 37 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulee siirtää infuusiopumppuun välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän

vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värjäytymistä, sameutta tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prialt sisältää

- Vaikuttava aine on tsikonotidi.
- 1 ml liuosta sisältää 25 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
- Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
- Muut aineosat ovat metioniini, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Prialt on infuusioneste, liuos (infuusio). Liuos on kirkas ja väritön. Prialt toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät yhden 20 ml:n injektiopullon.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Prialt on kirkas, väritön liuos kertakäyttöön tarkoitettussa injektio-pullossa. Se tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta ei tule käyttää, jos siinä on värimuutoksia, jos se on sameaa, tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos laimentaminen on tarpeen, Prialt tulee laimentaa ennen käyttöä aseptisesti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Infuusiopumpussa käytettävän liuoksen tsikonotidipitoisuus ei saa olla alle 5 mikrog/ml, jos käytetään ulkoista pumppua, tai alle 25 mikrog/ml, jos käytetään sisäistä pumppua.

Aseptiikkaa tulee noudattaa tiukasti infuusionesteen valmistuksen ja käsittelyn sekä pumpun uudelleentäytön aikana. Potilaan ja terveydenhoitohenkilökunnan on tiedettävä miten ulkoista tai sisäistä infuusiojärjestelmää käsitellään, ja että infektoita vastaan on suojauduttava.

Pumppujen spesifiset käyttöohjeet tulee pyytää valmistajalta.

Prialtin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva implantoitavan Synchroned-pumpun ja ulkoisen CADD-Micro-pumpun kanssa yllä mainittuina pitoisuuksina. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 14 päivän ajalta 37°C:n lämpötilassa Synchroned-pumpussa, kun pumppua ei ole altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Siksi pumpussa oleva lääkeaine tulee vaihtaa uuteen 14 vuorokauden kuluttua.

Prialt säilyi 60 päivän ajan 37 °C:n lämpötilassa Synchroned-pumpussa, joka oli altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Stabiliteetti on osoitettu 21 päivän ajalta huoneenlämmössä CADD-Micro-pumpussa.

Tekniset tiedot annetaan vain tiedoksi eikä niiden pidä rajoittaa terveydenhuollon ammattilaisten valintaa. Tsikonotidin annossa tulee käyttää Synchronedia ja CADD-Microa vastaavia CE-merkittyjä pumppuja.

Pumput, joita on käytetty aiemmin jonkin toisen lääkevalmisteen antoon, tulee huuhtoa kolmesti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) ennen kuin se täytetään tsikonotidilla. Ilman pääsy pumpun säiliöön tai koteloon tulee minimoida, koska happi saattaa aiheuttaa tsikonotidin hajoamista.

Sisäinen pumppu tulee huuhtoa 2 ml:lla liuosta (25 mikrog/ml) kolme kertaa ennen hoidon aloittamista. Prialtin pitoisuus pumpussa, jossa ei ole ollut aiemmin lääkeainetta, saattaa pienentyä, jos valmistetta adsorboituu laitteen pintoihin ja/tai laitteen residuaalivolyyymi laimentaa sitä. Siksi säiliö tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 14 vuorokauden kuluttua Prialt-valmisteen ensimmäisestä käyttökerrasta. Tämän jälkeen pumppu tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 60 päivän välein.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Prialt 100 mikrog/ml infuusioneste, liuos

Tsikonotidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prialt on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta
3. Miten Prialt-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prialt-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prialt on ja mihin sitä käytetään

Prialt-valmisteen vaikuttava aine on tsikonotidi, joka kuuluu kipulääkkeiden eli analgeettien lääkeryhmään. Prialt-valmistetta käytetään vaikean, pitkäkestoisen kivun hoitoon aikuisilla, jotka tarvitsevat kipulääkitystä intratekaalisen injektioita kautta (injektio aivo-selkäydinnestetilään).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Prialt-valmistetta

- Jos olet allerginen tsikonotidille tai Prialt-valmisteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos saat syöpälääkettä aivo-selkäydinnestetilään).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Prialt-valmistetta

- Prialt-valmisteella annettavan pitkäaikaishoidon vaikutukset ovat vielä epäselviä eikä selkäyttimeen kohdistuvia toksisia vaikutuksia ole vielä poissuljettu. Jos pitkäaikainen hoito on tarpeen, tarkkailu saattaa olla välttämätöntä (lääkärisi päätöksen mukaisesti).
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, on tärkeää, että tarkistat katetrin sisäänmenokohdan päivittäin tulehduksen merkkien varalta.
- Jos havaitset katetrin ympärillä merkkejä tulehduksesta, kuten ihon punoitusta, turvotusta, kipua tai eritettä, kerro siitä lääkäriillesi välittömästi tulehduksen hoitamiseksi.
- Jos alue katetrin ympärillä muuttuu araksi, mutta merkkejä infektiosta ei ole, kysy neuvoa lääkäriiltäsi mahdollisimman pian, koska aristus voi olla infektion varhaisoire.
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, ja mikä tahansa infuusiojärjestelmän osa irtoaa, kerro siitä lääkäriillesi tai sairaanhoitajalle välittömästi.
- Seuraavat oireet voivat viitata aivokalvotulehdukseen: kuume, päänsärky, niskajäykkyys, väsymys, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu tai satunnaiset kouristuskohtaukset. Jos sinulle kehittyy jokin näistä oireista, kerro siitä välittömästi lääkäriillesi.
- Jos havaitset haitallisen muutoksen ajattelussa, mielialassa tai muistissa, kerro siitä lääkäriille.
- Jos saat solunsalpaajahoitoa, kerro siitä lääkäriillesi.
- Kreatiiniinikinaasi-nimisen entsyymin tasot veressäsi saattavat olla nousseet ja vaikka tämä ei tavallisesti aiheuta oireita tai ongelmia, lääkärisi todennäköisesti tarkkailee näitä tasoja. Lisäksi

- sinulla saattaa toisinaan esiintyä lihasongelmia. Jos niitä esiintyy, sinun tulee välittömästi kertoa siitä lääkärillesi, sillä hän saattaa päättää keskeyttää Prialt-hoitosi.
- Sinun tulee kertoa välittömästi lääkärillesi, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista hoitoa saatuasi: äkillinen hengityksen pihinä, hengitysvaikeus, rintakipu, silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti koko kehon alueella). Nämä saattavat olla vaikean allergisen reaktion merkkejä.
 - Vaikeaa pitkäaikaista kipua sairastavilla potilailla on itsemurhan ja itsemurha-aikomuksen todennäköisyys suurempi kuin yleisväestöllä. Prialt saattaa myös aiheuttaa tai pahentaa masennusta henkilöillä, jotka ovat sille entuudestaan alttiita. Jos sinulla esiintyy masennusta tai sinulla on aikaisemmin ollut masennusta, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle, ennen kuin sinulle annetaan Prialtia. Jos masennuksesi pahenee sen jälkeen, kun sinulle on aloitettu Prialt-hoito, tai sinulla esiintyy mitä tahansa muita mielialaasi vaikuttavia oireita, kerro siitä terveydenhuollon ammattilaiselle.
 - Sinulla saattaa esiintyä raukeutta tai epätietoisuutta ympäristöstäsi hoitoa saadessasi. Jos näin tapahtuu, sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärillesi, sillä hän saattaa päättää keskeyttää Prialt-hoitosi.

Lapset ja nuoret

Prialt-valmisteen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Prialt

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä (esim. baklofeeni, jota käytetään lihasjäykkyyden hoitoon, klonidiini, jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon, bupivakaiini, jota käytetään paikallispuudutukseen, morfiini kivun hoitoon, propofoli, jota käytetään nukutukseen tai mikä tahansa lääke, joka annetaan injektiona selkäydinnesteeseen [pistoksena aivo-selkäydinnestetilään]). Uneliaisuutta voi esiintyä, jos saat Prialt-hoitoa eräiden muiden kivun hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Prialt-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä ehkäisyä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prialt-valmisteen käytön on ilmoitettu aiheuttavan sekavuutta ja uneliaisuutta. Kysy neuvoa lääkäriltäsi ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) suurinta suositeltua selkäydinnesteeseen annettavaa annosta kohden (21,6 mikrog/vrk), ts. se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Prialt-valmistetta käytetään

Prialt-hoitoa valvoo lääkäri, jolla on kokemusta lääkkeiden antamisesta aivo-selkäydinnestetilään sekä kehonsisäisten ja -ulkoisten infuusiopumppujen käytöstä.

Suosittelun aloitusannos on enintään 2,4 mikrog/vrk. Lääkäri mukauttaa Prialt-annosta kipusi vaikeusasteen perusteella suurentamalla annosta enintään 2,4 mikrog/vrk. Enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Hoidon alussa lääkäri saattaa suurentaa annostasi 1-2 päivän välein tai useammin. Tarvittaessa annosta voidaan pienentää tai lääkkeen anto lopettaa, jos haittavaikutukset ovat liian voimakkaita.

Prialt annetaan erittäin hitaana jatkuvana pistoksena aivo-selkäydinnestetilään (selkäydinnesteeseen). Lääke annetaan joko vatsanpeitteisiin asennetusta kehonsisäisestä pumpusta tai ulkoisesta pumpusta,

jota pidetään vyötärölle kiinnitettävässä laukussa. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, millainen pumppu sopii sinulle parhaiten, ja milloin pumppu on täytettävä uudelleen.

Jos sinusta tuntuu, että kipu on Prialt-hoidon aikana vieläkin liian kovaa, tai että haittavaikutukset ovat liian voimakkaita, kerro siitä lääkärillesi.

Ennen kuin lääkäri antaa sinulle Prialt-valmistetta, hän voi päättää lopettaa vähitellen opiaattien (kivun hoitoon käytettäviä muuntyyppisiä lääkevalmisteita) annon selkäydinkanavaasi ja korvata sen vaihtoehtoisilla kipulääkkeillä.

Jos sinulle annetaan enemmän Prialt-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos saat enemmän Prialt-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt, sinulle saattaa kehittyä seuraavia oireita: sekavuus, puhevaikeudet, vaikeus löytää oikeita sanoja, voimakas vapina, pyörrytys, voimakas uneliaisuus, huonovointisuus tai pahoinvointi. Ota tällöin välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset näitä vakavia haittavaikutuksia, sillä saatat silloin tarvita pikaista hoitoa.

- Aivokalvontulehdus (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): aivo- ja selkäydinkalvojen tulehdus, joka on yleensä infektion aiheuttama. Aivokalvontulehduksen oireita ovat päänsärky, niskan jäykkyys, kirkkaan valon välttäminen, kuume, oksentelu, sekavuus ja uneliaisuus.
- Kouristuskohtaukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Kouristuskohtausten yhteydessä esiintyy kehon nopeaa ja hallitsematonta tärinää. Lihakset supistuvat ja rentoutuvat toistuvasti, ja henkilö saattaa menettää tajunnan.
- Itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritykset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
- Rabdomyolyysi (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): lihassyiden hajoaminen, joka voi aiheuttaa munuaisvaurion. Rabdomyolyysin oireita ovat virtsan epänormaali väri (ruskeanvärinen), vähentynyt virtsan tuotto, lihasheikkous, lihassärky ja lihasten arkuus.
- Kooma (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): tajuttomuustila, jolloin reagoiminen tai herääminen on vaikeata.
- Anafylaktinen reaktio (ei ole tiedossa kuinka monella henkilöllä tätä esiintyy) – on vaikea allerginen reaktio, jonka merkkejä ovat äkillinen hengityksen pihinä, hengitysvaikeus, rintakipu, silmäluomien, kasvojen tai huulien turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti koko kehon alueella).

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)

Sekavuus, huimaus, näön hämärtyminen, päänsärky, silmävärve, muistinmenetykset tai muistihäiriöt (unohtelu), oksentelu, pahoinvointi, yleinen heikotus ja uneliaisuus.

Yleinen (saattaa esiintyä 1–10 käyttäjällä 100:sta)

Ruokahalun heikkeneminen, ahdistuneisuus tai ahdistuneisuuden paheneminen, hallusinaatiot, nukahtamis- tai univaikeudet, kiihtymys, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus tai masennuksen paheneminen, hermostuneisuus, mielialan vaihtelut, mielentilan muutokset (epänormaalit ajatukset, sekavuus), vainoharhaisuus, ärtyneisyys, sekavuuden paheneminen, oppimisvaikeudet, muistamisvaikeudet tai ajatteluvaikeudet, refleksien häviäminen tai heikkeneminen, ilmaisu- tai ymmärtämisen vaikeudet, puheen sammallus, puhevaikeudet tai puhekyvyn menetys, velttous, tasapaino- tai koordinaatiohäiriöt, kirvelyn tunne, lisääntynyt epätavallinen tunne, tajunnantason lasku (ei vastetta ärsykkeisiin tai lähes tajuttomuus), sedaatio, keskittymisvaikeudet, hajuaistin häiriöt, makuaistin häiriöt tai menetys, vapina, pistely ja puutuminen, kaksoiskuvat, näköhäiriöt, valonarkuus, korvien soiminen, huimaus tai kierto huimaus, pyöräytykset tai huimaus seisomaan noustessa, alhainen verenpaine, hengenahdistus, suun kuivuminen, vatsakivut, pahoinvoinnin paheneminen, ripuli, ummetus, hikoilu, kutina, lihaskouristukset, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihas- tai nivelkipu, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa, virtsaamisen aloitus- tai hallintavaikeudet, jännittyneisyys, kaatuilu, kipu tai kivun paheneminen, väsymys, kylmyyden tunne, kasvojen, särkeiden tai jalkaterien turvotus, rintakipu, verenkuvan muutokset, henkisen tilan huononeminen ja painon lasku.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä 1–10 käyttäjällä 1000:sta)

Verenkiertoinfektio, houretila (sekavuuden tunne), psykoottinen häiriö (epänormaalit ajatukset ja käsitykset), ajatushäiriöt, epänormaalit unet, epäjohtonmukaisuus (kykenemättömyys ilmaista ajatuksia), tajuttomuus, horrostila (reagoimattomuus/heräämisen vaikeus), halvaus, enkefalopatia (aivosairaus), aggressiivisuus, epänormaali sydämen rytmi, hengitysvaikeudet, ruoansulatushäiriö, ihottuma, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu, akuutti munuaisten vajaatoiminta, epänormaalit sydämen toiminnan mittaukset (EKG), kehon lämmön nousu, kävelyvaikeudet.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prialt-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilitetti on osoitettu 60 vuorokauden ajalta 37 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulee siirtää infuusiopumppuun välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän

vastuulla, mutta ne ovat kuitenkin yleensä enintään 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värjäytymistä, sameutta tai hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prialt sisältää

- Vaikuttava aine on tsikonotidi.
- 1 ml liuosta sisältää 100 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
- Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 100 mikrogrammaa, yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 200 mikrogrammaa ja yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa tsikonotidia (asetaattina).
- Muut aineosat (apuaaineet) ovat metioniini, natriumkloridi, injektioneesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Prialt on infuusioneste, liuos (infuusio). Liuos on kirkas ja väritön. Prialt toimitetaan pakkauksissa, jotka sisältävät yhden 1 ml, 2 ml tai 5 ml injektiopullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>
Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Prialt on kirkas, väritön liuos kertakäyttöön tarkoitettussa injektio-pullossa. Se tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta ei tule käyttää, jos siinä on värimuutoksia, jos se on sameaa, tai jos siinä näkyy hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jos laimentaminen on tarpeen, Prialt tulee laimentaa ennen käyttöä aseptisesti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-injektionesteellä, joka ei sisällä säilöntäaineita. Infuusiopumpussa käytettävän liuoksen tsikonotidipitoisuus ei saa olla alle 5 mikrog/ml, jos käytetään ulkoista pumppua, tai alle 25 mikrog/ml, jos käytetään sisäistä pumppua.

Aseptiikkaa tulee noudattaa tiukasti infuusionesteen valmistuksen ja käsittelyn sekä pumpun uudelleentäytön aikana. Potilaan ja terveydenhoitohenkilökunnan on tiedettävä miten ulkoista tai sisäistä infuusiojärjestelmää käsitellään, ja että infektoita vastaan on suojauduttava.

Pumppujen spesifiset käyttöohjeet tulee pyytää valmistajalta.

Prialtin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva implantoitavan Synchronomed-pumpun ja ulkoisen CADD-Micro-pumpun kanssa yllä mainittuina pitoisuuksina. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiliteetti on osoitettu 14 päivän ajalta 37°C:n lämpötilassa Synchronomed-pumpussa, kun pumppua ei ole altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Siksi pumpussa oleva lääkeaine tulee vaihtaa uuteen 14 vuorokauden kuluttua.

Prialt säilyi 60 päivän ajan 37 °C:n lämpötilassa Synchronomed-pumpussa, joka oli altistettu lääkevalmisteelle aiemmin. Stabiliteetti on osoitettu 21 päivän ajalta huoneenlämmössä CADD-Micro-pumpussa.

Tekniset tiedot annetaan vain tiedoksi eikä niiden pidä rajoittaa terveydenhuollon ammattilaisten valintaa. Tsikonotidin annossa tulee käyttää Synchronedia ja CADD-Microa vastaavia CE-merkittyjä pumppuja.

Pumput, joita on käytetty aiemmin jonkin toisen lääkevalmisteen antoon, tulee huuhtoa kolmesti 9 mg/ml (0,9%) NaCl-injektionesteellä (joka ei sisällä säilöntäaineita) ennen kuin se täytetään tsikonotidilla. Ilman pääsy pumpun säiliöön tai koteloon tulee minimoida, koska happi saattaa aiheuttaa tsikonotidin hajoamista.

Sisäinen pumppu tulee huuhtoa 2 ml:lla liuosta (25 mikrog/ml) kolme kertaa ennen hoidon aloittamista. Prialtin pitoisuus pumpussa, jossa ei ole ollut aiemmin lääkeainetta, saattaa pienentyä, jos valmistetta adsorboituu laitteen pintoihin ja/tai laitteen residuaalivolyyymi laimentaa sitä. Siksi säiliö tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 14 vuorokauden kuluttua Prialt-valmisteen ensimmäisestä käyttökerrasta. Tämän jälkeen pumppu tulee tyhjentää ja täyttää uudelleen 60 päivän välein.