

**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

Prial on tarkoitettu 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.

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista, aloittamisen jälkeen ja hoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita. (Ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

### Annostus

#### *Hoidon aloittaminen*

Tsikonotidin anto tulee aloittaa *enintään* annoksella 2,4 mikrog/vrk, ja annos tulee titrata potilaalle yksilöllisesti analgeettisen vasteen ja hättävaiikutusten perusteella.

#### *Annoksen titraaminen*

Aina uuteen annokseen titratessa arvioi tarvittava annostus ja säädä infuusiopumpun virtausnopeutta tarpeen mukaan uuden annostason saavuttamiseksi.

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.

Enimmäisvuorokausiannos on 21,6 mikrog/vrk (0,9 mikrog/h).

Annosmediaani vasteen saavuttamisen yhteydessä on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsi  $\leq 9,6$  mikrog/vrk lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisessä hoitotyössä saatu kokemus viittaa kuitenkin siihen, että vakavien hättävaiikutusten

esiintymisen rajoittamiseksi hoitoon vastaavat potilaat saattavat tarvita pienemmän, noin 3,0–4,5 mikrogramman vuorokausiannoksen.

Säädä intratekaalisen tsikonotidin annosta kivun vaikeusasteen, potilaan hoitovasteen ja mahdollisten haittavaikutusten mukaan.

#### *Haittavaikutusten yleinen hoito*

Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan keskeyttää) haittavaikutusten hoitamiseksi

#### *Hoidon lopettamissääntö*

Hoito on lopetettava, jos se ei tehoa tai teho on riittämätöntä. Riittämättömän tehon määritelmä on kivun lievittyminen alle 20 %:lla suurimmalla siedetyllä annoksella. Lääkärin on aina arvioitava hyöty-haittatasapaino yksilöllisesti.

#### *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.

#### *Iäkkäät, vähintään 65-vuotiaat potilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille aikuisille. On kuitenkin otettava huomioon, että munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on vähintään 65 vuoden ikäisillä potilailla yleisempää.

#### *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 katetrin 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).

Aiemmin esiintynyt psykoosi tsikonotidihoidossa.

Aiempi itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Infektio mikroinfuusion injektiokohdassa, taipumus hallitsemattomaan verenvuotoon sekä aivo-selkäydinnestekiertoa häiritsevä selkäydinkanavan ahtauma.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista ja aloittamisen jälkeen, intratekaalisen tsikonotidihoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita. (Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Potilaan hoidosta vastaavan henkilön tulee ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti hengenvaarallisen häiritäytymisen oireita.

##### 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 katetrin 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 tyypillisiä oireita ja merkkejä.

Intratekaalisen katetrinkärjen optimaalista kohtaa ei ole selvitetty. Jos katetrin kärki on alhaalla, esim. lumbaalitasolla, tsikonotidiin liittyviä neurologisia häiritäytymisiä voi olla vähemmän. Siksi katetrin 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 rhabdomyolyyysin 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 häiritäytymiset

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset häiritäytymiset, 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. Potilailla, joilla on ollut aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhakäyttäytymisen riski, ja heitä on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen, jos ilmenee merkkejä itsemurha-ajatuksista tai itsemurhakäyttäytymisestä. Tsikonotidia ei pidä antaa uudelleen potilaille, joilla on aiemmin ollut itsemurhayritys tsikonotidihoidon yhteydessä. Tsikonotidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut aiemmin itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä (kohta 4.3).

#### 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-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 Prialt-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 koneidenkäyttökykyyn**

Prialt-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Tsikonotidi voi aiheuttaa sekavuutta, uneliaisuutta ja muita neurologisia häirtäviä vaikutuksia, 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 häirtäviä vaikutuksia. Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä häirtäviä vaikutuksia olivat huimaus (42 %), pahoinvointi (30 %), silmävärvä (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)

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot			sepsis, meningiitti	
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen reaktio <sup>a</sup>
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	

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
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, makuaistin puute, tajunnan tason lasku, tuntohäiriöt, hajuharhat, henkisen tilan huononeminen	inkoherenssi, 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 kudos		kutina, lisääntynyt hikoilu	ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		raajakipu, lihaskipu, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihasheikkous, nivelkipu, ääreisosien turvotus	rabdomyolyyysi, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaumpi, virtsaamisen aloitusvaikeudet, dysuria, virtsainkontinenssi	akuutti munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	epänormaali kävely, voimattomuus	väsymys, kuume, letargia, perifeerinen edeema, jäykkyys, kaatuilu, rintakipu, kylmän tunne, kipu,	kävelyvaikeudet	

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
		jännittyneisyys, kivun paheneminen		
Tutkimukset		veren kreatiinikinaasiarvon nousu, painon lasku	poikkeava elektrokardiogrammi, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, veren kreatiinikinaasi MM -arvon nousu, lämmönnousu	

#### a. Spontaaneista ilmoituksista saatu tieto

#### Valikoitujen 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 rbdomyolyyysin klinisiä 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.

Saatavilla olevat tiedot eivät sulje pois kasvaneen itsemurhariskin mahdollisuutta tsikonotidihoidon aikana. Tsikonotidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut aiemmin itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.3). Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

nähdän. 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  $\omega$ -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. Ottaen huomioon, että kivunlievitys ja haittavaikutukset ilmenevät samansuuruisilla annoksilla, suositeltava vähimmäisväli annoksen suurentamisen välillä on 24 tuntia; suositeltu väli on turvallisuussyistä 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.

Annosmediaani vasteen saavuttamisen yhteydessä on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsi  $\leq 9,6$  mikrog/vrk lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisessä hoitotyössä saatu kokemus kuitenkin viittaa siihen, että vakavien haittavaikutusten esiintymisen rajoittamiseksi hoitoon vastaavat potilaat saattavat tarvita pienemmän, noin 3,0–4,5 mikrogramman tai sitä pienemmän vuorokausiannoksen. Vakavien haittavaikutusten rajoittamiseksi on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja käyttää pitkää annosten suurentamisväliä – huomioiden aina hoidon kapea terapeuttinen leveys. 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 katettrin 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.

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

Näiden tutkimusten mukaan tsikonotidin vaihtoehtoiset antotavat saattavat olla mahdollisia, mutta tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, ja tämänhetkinen 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 (maligni kipu) ja 96-002 (ei-maligni 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 (maligni ja ei-maligni kipu, Staats et al. 2004)

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 <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Tsikonotidin aloitusannos	9,6 mikrog /vrk (0,4 mikrog/h)		
Titraustiheys	12 tunnin välein		
Muutettu <sup>b</sup> aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h) tai pienempi		
Muutettu <sup>b</sup> titraustiheys	24 tunnin välein enimmäisannokseen tai analgesiaan		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
Keskiarvo	0,91		
Mediaani	0,60		
Vaihteluväli	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

<sup>b</sup> Tutkimussuunnitelmaa muutettiin siedettävyyden parantamiseksi sen jälkeen, kun ilmeni suuri määrä neurologisia haittavaikutuksia ja keskeyttäneiden osuus oli suuri. Haittavaikutukset olivat korjautuvia ja niiden ilmaantuvuus väheni pienemmän aloitusannoksen ja pienemmän titraustiheyden myötä.

Tutkimuksen kesto: 5 päivää

SD – keskihajonta.

Tutkimuksen 96-002 tehokkuustulokset (ei-maligni kipu, Wallace et al. 2006)

Parametri	Aloitushoito		p-arvo
	Tsikonotidi (n = 169) <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Tsikonotidin aloitusannos	9,6 mikrog/vrk (0,4 mikrog/h)		
Titraustiheys	24 tunnin välein kunnes saavutetaan analgesia, enimmäisannos tai haittatapahtuma		
Titrausaika (h) ja annos (mikrog/h)	0–24      0,4 24–48      0,9 48–72      1,8 72–96      3,4 96–120     5,3 120–144    7,0		
Tarkistettu <sup>c</sup> aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h)		
Tarkistettu <sup>c</sup> titraustiheys	24 tunnin välein kunnes saavutetaan enimmäisannos tai analgesia		
Tarkistettu <sup>c</sup> titrausaika (h) ja annos (mikrog/h)	0–24      0,1 24–48      0,2 48–72      0,3 72–96      0,6 96–120     1,2 120–144    2,4		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
Keskiarvo	1,02		
Mediaani	0,50		
Vaihteluväli	0,019 – 9,60		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

<sup>b</sup> 164 potilaalta saatiin tsikonotidia koskeva VASPI-tulos titrausvaiheen lopussa.

<sup>c</sup> Tutkimussuunnitelmaa muutettiin siedettävyyden parantamiseksi, koska haittatapahtumia ilmeni korkeilla annoksilla.

Tutkimuksen kesto: 6 päivää, ja tsikonotidihoitoon vastanneilla lisäksi 5 päivää ylläpitohoitoa avohoitona.

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 lääkäriensä arvioivat, että 97 % potilaista oli hoitoresistenttejä 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 pääasiassa pienemmän aloitusannoksen 2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h) vuoksi. Titraus sallittiin vähintään 24 tunnin kuluttua, ja annosta sai suurentaa 1,2–2,4 mikrog/vrk.

#### Tutkimuksen 301 tehokkuustulokset (vaikeahoitoinen kipu, Rauck et al. 2006)

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 <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Tsikonotidin aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h)		
Titraustiheys	vähintään 24 h		
Titrausannos	sallittu 1,2–2,4 mikrog/vrk (0,05–0,10 mikrog/h)		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
Keskiarvo	0,29		
Mediaani	0,25		
Vaihteluväli	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joiden VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta.

Tutkimuksen kesto: 21 päivää

SD – keskihajonta.

#### Markkinoilletulon jälkeinen kokemus

Myyntiluvan saamisen jälkeen julkaistiin arkikäytöstä saatuja tietoja tsikonotidimonoterapiasta pitkäkestoisen kivun hoidossa alle 100 potilaalla. Alustaviin hoitokokeiluihin vasteen saaneilla potilailla (noin 50 % potilaista) tsikonotidin turvallinen ja tehokas käyttö pienellä aloitusannoksella, pienellä titrausannoksella ja harvemmalla titraustiheydellä johti kivunlievitykseen, jonka turvallisuusprofiili oli parempi verrattuna suurempaan aloitusannokseen ja nopeaan titraukseen.

## 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 häirtävaikutuksia (kuten hallusinaatioita ja paranoidisia reaktioita) tai lääkitys voidaan joutua lopettamaan lisääntyneiden häirtävaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Tsikotonotidin farmakokinetiikkaa aivo-selkäydinnesteessä on tutkittu tunnin kestäneiden intratekaalisten tsikotonotidi-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.

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

<b>Antoreitti</b>	<b>Nestematriksi</b>	<b>Potilaiden lukumäärä</b>	<b>CL (ml/min)</b>	<b>Vd (ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>
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<sub>1/2</sub> = 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<sub>max</sub>; vaihteluväli: 16,4–132 ng/ml) vaihtelivat ja olivat annoksesta riippuvaisia mutta vaikuttivat olevan vain jonkinasteisessa suhteessa annokseen. Plasman lääkeainepitoisuudet jatkuvan (≥ 48 h) IT-infuusion (≤ 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). Tsikotonotidin kumulaatiota plasmassa ei ole havaittu pitkäkestoisen intratekaalisen annon (enintään 9 kuukautta) jälkeen.

#### Jakautuminen

Tsikotonotidin mediaaninen jakautumistilavuus aivo-selkäydinnesteessä (Vd: 99 ml) on selkäytimen aivo-selkäydinnestetilavuuden (noin 75 ml) ja aivo-selkäydinnesteen kokonaistilavuuden (noin 130 ml) välillä. Tsikotonotidin jakautuminen vaikuttaa tapahtuvan pääasiassa aivo-selkäydinnesteessä kunnes se siirtyy systeemiseen verenkiertoon. Systeemiseen verenkiertoon siirryttyään tsikotonotidin 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 merkitsevää 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-eläimillä 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 tyyppillisesti 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 naarailla havaittiin keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elävien alkoiden 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**

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

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

#### Käytön aikainen kestoika (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 °C – 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 injektioipullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasista valmistetut injektioipullot, joissa on fluoratulla polymeerillä päällystetty butylikumitulppa.

Yksi injektioipullo sisältää 20 ml infuusionestettä.

Yksi injektioipullo 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 infektioita vastaan on suojauduttava.

Pumppujen spesifiset käyttöohjeet tulee pyytää valmistajalta.

Prialtin on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva implantoitavan Synchromed-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 Synchromed-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 Synchromed-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 Synchromedia ja CADD-Micro-pumppuja 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

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
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 verkkosivulla

<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

Prialt on tarkoitettu 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.

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista, aloittamisen jälkeen ja hoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita. (Ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

#### Annostus

##### *Hoidon aloittaminen*

Tsikonotidin anto tulee aloittaa *enintään* annoksella 2,4 mikrog/vrk, ja annos tulee titrata potilaalle yksilöllisesti analgeettisen vasteen ja haittavaikutusten perusteella.

##### *Annoksen titraaminen*

Aina uuteen annokseen titratessa arvioi tarvittava annostus ja säädä infuusiopumpun virtausnopeutta tarpeen mukaan uuden annostason saavuttamiseksi.

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.

Enimmäisvuorokausiannos on 21,6 mikrog/vrk (0,9 mikrog/h).

Annosmediaani vasteen saavuttamisen yhteydessä on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsi  $\leq 9,6$  mikrog/vrk lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisessä hoitotyössä saatu kokemus viittaa kuitenkin siihen, että vakavien hättävien vaikutusten esiintymisen rajoittamiseksi hoitoon vastaavat potilaat saattavat tarvita pienemmän, noin 3,0–4,5 mikrogramman vuorokausiannoksen.

Säädä intratekaalisen tsikonotidin annosta kivun vaikeusasteen, potilaan hoitovasteen ja mahdollisten hättävien vaikutusten mukaan.

#### *Hättävien vaikutusten yleinen hoito*

Annosta voidaan tarvittaessa pienentää kuinka paljon tahansa (tai infuusio voidaan keskeyttää) hättävien vaikutusten hoitamiseksi

#### *Hoidon lopettamissääntö*

Hoito on lopetettava, jos se ei tehoa tai teho on riittämätöntä. Riittämättömän tehon määritelmä on kivun lievittyminen alle 20 %:lla suurimmalla siedetyllä annoksella. Lääkärin on aina arvioitava hyöty-hättätasapaino yksilöllisesti.

#### *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.

#### *Iäkkäät, vähintään 65-vuotiaat potilaat*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille aikuisille. On kuitenkin otettava huomioon, että munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on vähintään 65 vuoden ikäisillä potilailla yleisempää.

#### *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 katetrin kautta käyttäen ulkoista tai sisäistä mekaanista infuusiopumppua, jolla voidaan antaa tarkka infuusiolyymi. 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).

Aiemmin esiintynyt psykoosi tsikonotidihoidossa.

Aiempi itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon aikana (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Infektio mikroinfuusion injektiokohdassa, taipumus hallitsemattomaan verenvuotoon sekä aivo-selkäydinnestekiertoa häiritsevä selkäydinkanavan ahtauma.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista ja aloittamisen jälkeen, intratekaalisen tsikonotidihoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita. (Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Potilaan hoidosta vastaavan henkilön tulee ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti hengenvaarallisen haittatapahtuman oireita.

#### 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 katetrin 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 tyypillisiä oireita ja merkkejä.

Intratekaalisen katetrinkärjen optimaalista kohtaa ei ole selvitetty. Jos katetrin kärki on alhaalla, esim. lumbaalitasolla, tsikonotidiin liittyviä neurologisia haittatapahtumia voi olla vähemmän. Siksi katetrin 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).

#### Kreatiiniikinaasiarvojen nousu

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

Kreatiiniikinaasiarvojen seuranta suositellaan. Mikäli potilaalla esiintyy kreatiiniikinaasin progressiivista nousua tai kliinisesti merkitsevää nousua, johon liittyy myopatian tai rbdomyolyyysin kliinisiä piirteitä, tsikonotidihoidon lopettamista tulee harkita.

#### Yliherkkyysreaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yliherkkyysreaktioita, 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 häiritsevät vaikutukset

Kognitiiviset ja neuropsykiatriset häiritsevät vaikutukset, 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 häiritsevät vaikutuksia, 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. Potilailla, joilla on ollut aiempia itsemurhaan liittyviä tapahtumia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhakäyttäytymisen riski, ja heitä on tarkkailtava huolellisesti hoidon aikana. Potilaita (ja heidän hoitajiaan) on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen, jos ilmenee merkkejä itsemurha-ajatuksista tai itsemurhakäyttäytymisestä. Tsikonotidia ei pidä antaa uudelleen potilaille, joilla on aiemmin ollut itsemurhayritys tsikonotidihoidon yhteydessä. Tsikonotidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut aiemmin itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä (kohta 4.3).

### 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-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 opioididiagonistien (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 Priali-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 naaraila havaittiin keltarauhasten, implantaatiokohtien ja elävien alkioiden määrän vähenemistä (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Priali-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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. Infuusiannon 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)

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot			sepsis, meningiitti	
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen reaktio <sup>a</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		heikentynyt ruokahalu, ruokahaluttomuus		
Psykykkiset 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	

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Tuntematon</b>
Hermosto	huimaus, silmävärve, muistihäiriöt, päänsärky, uneliaisuus	dysartria, muistinmenetyt, makuhäiriöt, vapina, tasapainohäiriöt, ataksia, afasia, kirjelyn 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	inkoherenssi, 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	rabdomyolyyysi, lihastulehdus, selkäkipu, lihasten nykiminen, niskakipu	
Munuaiset ja virtsatiet		virtsaumpi, virtsaamisen aloitusvaikeudet, dysuria, virtsainkontinenssi	akuutti munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	epänormaali kävely, voimattomuus	väsymys, kuume, letargia, perifeerinen edeema, jäykkyys, kaatuilu, rintakipu, kylmän tunne, kipu,	kävelyvaikeudet	

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Tuntematon
		jännittyneisyys, kivun paheneminen		
Tutkimukset		veren kreatiinikinaasiarvon nousu, painon lasku	poikkeava elektrokardiogrammi, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, veren kreatiinikinaasi MM -arvon nousu, lämmönnousu	

a. Spontaaneista ilmoituksista saatu tieto

### Valikoitujen 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 rbdomyolyyysin klinisiä 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.

Saatavilla olevat tiedot eivät sulje pois kasvaneen itsemurhariskin mahdollisuutta tsikonotidihoidon aikana. Tsikonotidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ollut aiemmin itsemurhayritys tai itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.3). Neuropsykiatrista tutkimusta suositellaan potilaille ennen intratekaalisen tsikonotidin antoa ja sen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

nähdän. 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  $\omega$ -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 pintakerrokseen. 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. Ottaen huomioon, että kivunlievitys ja haittavaikutukset ilmenevät samansuuruisilla annoksilla, suositeltava vähimmäisväli annoksen suurentamisen välillä on 24 tuntia; suositeltu väli on turvallisuussyistä 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.

Annosmediaani vasteen saavuttamisen yhteydessä on noin 6,0 mikrog/vrk, ja noin 75 % hoitoon vastaavista potilaista tarvitsi  $\leq 9,6$  mikrog/vrk lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisessä hoitotyössä saatu kokemus kuitenkin viittaa siihen, että vakavien haittavaikutusten esiintymisen rajoittamiseksi hoitoon vastaavat potilaat saattavat tarvita pienemmän, noin 3,0–4,5 mikrogramman tai sitä pienemmän vuorokausiannoksen. Vakavien haittavaikutusten rajoittamiseksi on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella ja käyttää pitkää annosten suurentamisväliä – huomioiden aina hoidon kapea terapeuttinen leveys. 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 katettrin 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.

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

Näiden tutkimusten mukaan tsikonotidin vaihtoehtoiset antotavat saattavat olla mahdollisia, mutta tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, ja tämänhetkinen 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 (maligni kipu) ja 96-002 (ei-maligni 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 (maligni ja ei-maligni kipu, Staats et al. 2004)

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 <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Tsikonotidin aloitusannos	9,6 mikrog /vrk (0,4 mikrog/h)		
Titraustiheys	12 tunnin välein		
Muutettu <sup>b</sup> aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h) tai pienempi		
Muutettu <sup>b</sup> titraustiheys	24 tunnin välein enimmäisannokseen tai analgesiaan		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
Keskiarvo	0,91		
Mediaani	0,60		
Vaihteluväli	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

<sup>b</sup> Tutkimussuunnitelmaa muutettiin siedettävyyden parantamiseksi sen jälkeen, kun ilmeni suuri määrä neurologisia haittavaikutuksia ja keskeyttäneiden osuus oli suuri. Haittavaikutukset olivat korjautuvia ja niiden ilmaantuvuus väheni pienemmän aloitusannoksen ja pienemmän titraustiheyden myötä.

Tutkimuksen kesto: 5 päivää

SD – keskihajonta.

Tutkimuksen 96-002 tehokkuustulokset (ei-maligni kipu, Wallace et al. 2006)

Parametri	Aloitushoito		p-arvo
	Tsikonotidi (n = 169) <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Tsikonotidin aloitusannos	9,6 mikrog/vrk (0,4 mikrog/h)		
Titraustiheys	24 tunnin välein kunnes saavutetaan analgesia, enimmäisannos tai haittatapahtuma		
Titrausaika (h) ja annos (mikrog/h)	0–24      0,4 24–48      0,9 48–72      1,8 72–96      3,4 96–120     5,3 120–144    7,0		
Tarkistettu <sup>c</sup> aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h)		
Tarkistettu <sup>c</sup> titraustiheys	24 tunnin välein kunnes saavutetaan enimmäisannos tai analgesia		
Tarkistettu <sup>c</sup> titrausaika (h) ja annos (mikrog/h)	0–24      0,1 24–48      0,2 48–72      0,3 72–96      0,6 96–120     1,2 120–144    2,4		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
	Keskiarvo            1,02 Mediaani            0,50 Vaihteluväli        0,019 – 9,60		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joilla 1) VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta, 2) samanaikaisten opioidianalgeettien annos pysyi samana tai pieneni, ja 3) jos potilas sai opiaatteja ennen infuusiota, opiaatin tyyppiä ei vaihdettu.

<sup>b</sup> 164 potilaalta saatiin tsikonotidia koskeva VASPI-tulos titrausvaiheen lopussa.

<sup>c</sup> Tutkimussuunnitelmaa muutettiin siedettävyyden parantamiseksi, koska haittatapahtumia ilmeni korkeilla annoksilla.

Tutkimuksen kesto: 6 päivää, ja tsikonotidihoitoon vastanneilla lisäksi 5 päivää ylläpitohoitoa avohoitona.

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 lääkäriensä arvioivat, että 97 % potilaista oli hoitoresistenttejä 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 pääasiassa pienemmän aloitusannoksen 2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h) vuoksi. Titraus sallittiin vähintään 24 tunnin kuluttua, ja annosta sai suurentaa 1,2–2,4 mikrog/vrk.

#### Tutkimuksen 301 tehokkuustulokset (vaikeahoitoinen kipu, Rauck et al. 2006)

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 <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Tsikonotidin aloitusannos	2,4 mikrog/vrk (0,1 mikrog/h)		
Titraustiheys	vähintään 24 h		
Titrausannos	sallittu 1,2–2,4 mikrog/vrk (0,05–0,10 mikrog/h)		
Annos titrausvaiheen lopussa (mikrog/h)			
Keskiarvo	0,29		
Mediaani	0,25		
Vaihteluväli	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup> Hoitoon vastanneet määriteltiin potilaiksi, joiden VASPI-tulos pieneni  $\geq 30$  % lähtötilanteesta.

Tutkimuksen kesto: 21 päivää

SD – keskihajonta.

#### Markkinoilletulon jälkeinen kokemus

Myyntiluvan saamisen jälkeen julkaistiin arkikäytöstä saatuja tietoja tsikonotidimonoterapiasta pitkäkestoisen kivun hoidossa alle 100 potilaalla. Alustaviin hoitokokeiluihin vasteen saaneilla potilailla (noin 50 % potilaista) tsikonotidin turvallinen ja tehokas käyttö pienellä aloitusannoksella, pienellä titrausannoksella ja harvemmalla titraustiheydellä johti kivunlievitykseen, jonka turvallisuusprofiili oli parempi verrattuna suurempaan aloitusannokseen ja nopeaan titraukseen.

## 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 häirtävaikutuksia (kuten hallusinaatioita ja paranoidisia reaktioita) tai lääkitys voidaan joutua lopettamaan lisääntyneiden häirtävaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Tsikotonotidin farmakokinetiikkaa aivo-selkäydinnesteessä on tutkittu tunnin kestäneiden intratekaalisten tsikotonotidi-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.

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

Antoreitti	Nestematriksi	Potilaiden lukumäärä	CL (ml/min)	Vd (ml)	t <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub> = 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<sub>max</sub>; vaihteluväli: 16,4–132 ng/ml) vaihtelivat ja olivat annoksesta riippuvaisia mutta vaikuttivat olevan vain jonkinasteisessa suhteessa annokseen. Plasman lääkeainepitoisuudet jatkuvan (≥ 48 h) IT-infuusion (≤ 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). Tsikotonotidin kumulaatiota plasmassa ei ole havaittu pitkäkestoisen intratekaalisen annon (enintään 9 kuukautta) jälkeen.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Tsikotonotidi on peptidi, joka koostuu 25 luonnollisesti esiintyvistä L-muodon aminohaposta, eikä se metaboloitu aivo-selkäydinnesteessä mainittavasti. Systeemiseen verenkiertoon siirtymisen jälkeen tsikotonotidin 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 kuljettaviksi, 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 tsikotonotidin systeemiseen puhdistumaan. Odotettavissa olevien proteolyttisten hajoamistuotteiden biologista

aktiivisuutta ei ole arvioitu. On epätodennäköistä, että tsikonotidin hajoamistuotteilla olisi merkitsevää biologista aktiivisuutta, koska yksittäisistä silmukkarakenteista muodostuneilla peptideillä 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. Verenkiertossa 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 merkitsevästi 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-eläimillä 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 naarailla havaittiin keltarauhasen, implantaatiokohtien ja elävien alkoiden 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**

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

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

#### Käytön aikainen kestoika (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 °C – 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 pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Yksi injektiopullo sisältää 1, 2 tai 5 ml infuusionestettä.

Yksi injektiopullo pahvipakkausta kohti.

Kaikki pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **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 terveydenhoito henkilökunnan on tiedettävä miten ulkoista tai sisäistä infuusiojärjestelmää käsitellään, ja että infektioita 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. 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**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
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 verkkosivulla <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**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (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 jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
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**

**INJEKTIOPULLO**

**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 jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/302/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

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 jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
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 PISTEKIRJOITUKSELLE**

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  
INJEKTIOPULLO**

**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 puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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 lääkeyhmään. 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 pidä antaa Prialt-valmistetta**

- jos olet allerginen tsikonotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos saat syöpälääkettä aivo-selkäydinnestetilään.
- jos olet aiemmin yrittänyt itsemurhaa tai sinulla on ollut itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista ja aloittamisen jälkeen, intratekaalisen tsikonotidihoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita.

Potilaan hoidosta vastaavan henkilön tulee ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti hengenvaarallisen haittatapahtuman oireita.

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 lääkärillesi välittömästi tulehduksen hoitamiseksi.
- Jos alue katetrin ympärillä muuttuu araksi, mutta merkkejä infektiosta ei ole, kysy neuvoa lääkäritäsi mahdollisimman pian, koska aristus voi olla infektion varhaisoire.
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, ja mikä tahansa infuusiojärjestelmän osa irtoaa, kerro siitä lääkärillesi 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 lääkärillesi.
- Jos havaitset haitallisen muutoksen ajattelussa, mielialassa tai muistissa, kerro siitä lääkärille.
- Jos saat solunsalpaajahoitoa, kerro siitä lääkärillesi.
- Kreatiini-kinaasi-nimisen entsyymien taso veressäsi saattaa 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 lihaskäykkyyden 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.

### **Prialt sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suurin suositeltu selkäydinnesteeseen annettava annos (21,6 mikrogrammaa vuorokaudessa), eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Prialt-valmistetta käytetään**

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

Suositteltu aloitusannos on *enintään* 2,4 mikrogrammaa vuorokaudessa. Lääkäri saattaa mukauttaa Prialt-annosta hyvin hitaasti kipusi vaikeusasteen perusteella suurentamalla vuorokausiannosta enintään 2,4 mikrog/vrk. Enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Hoidon alussa lääkäri saattaa suurentaa annostasi 1–2 päivän välein tai harvemmin. 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.

Kivunlievitys pyritään saavuttamaan asteittaisella menetelmällä, jossa Prialt-annosta muutetaan hyvin hitaasti. 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 värinää. 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, lihassheikkous, lihassärky ja lihasten arkuus.
- Kooma (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): tajuttomuustila, jolloin reagoiminen tai herääminen on vaikeata.
- Anafylaktinen reaktio (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) – 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 henkilöllä 10:stä)**

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

### **Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 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 ymmärtämisvaikeudet, 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, pyörrytys tai huimaus seisomaan noustessa, alhainen verenpaine, hengenahdistus, suun kuivuminen, vatsakivut, pahoinvoinnin paheneminen, ripuli, ummetus, hikoilu, kutina, lihasheikkous, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihas- tai nivelkipu, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa, virtsaamisen aloitus- tai hallintavaikeudet, jännittyneisyys, kaatuilu, kipu tai kivun paheneminen, väsymys, kylmyyden tunne, kasvojen, säärtien tai jalkaterien turvotus, rintakipu, verenkuvan muutokset, henkisen tilan huononeminen ja painon lasku.

### **Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000: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 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 °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 (-koot)

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

### Myyntiluvan haltija:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Saksa

### Valmistaja:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

-----  
**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Prialt on kirkas, väritön liuos kertakäyttöön tarkoitettussa injektiopullossa. 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 infektioita 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 stabiiliteetti 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 Synchromed-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 Synchromedia ja CADD-Micro-pumppuja 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 puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. 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 pidä antaa Prialt-valmistetta**

- jos olet allerginen tsikonotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos saat syöpälääkettä aivo-selkäydinnestetilään.
- jos olet aiemmin yrittänyt itsemurhaa tai sinulla on ollut itsemurha-ajatuksia tsikonotidihoidon yhteydessä.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Potilaille tulee tehdä neuropsykiatrinen tutkimus ennen intratekaalisen tsikonotidihoidon aloittamista ja aloittamisen jälkeen, intratekaalisen tsikonotidihoidon aikana sekä heti, jos ilmenee masennuksen merkkejä tai oireita.

Potilaan hoidosta vastaavan henkilön tulee ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos potilaalla ilmenee mahdollisesti hengenvaarallisen haittatapahtuman oireita.

**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 lääkärillesi välittömästi tulehduksen hoitamiseksi.
- Jos alue katetrin ympärillä muuttuu araksi, mutta merkkejä infektiosta ei ole, kysy neuvoa lääkäriltäsi mahdollisimman pian, koska aristus voi olla infektion varhaisoire.
- Jos saat Prialt-valmistetta kehonulkoisen pumpun kautta, ja mikä tahansa infuusiojärjestelmän osa irtoaa, kerro siitä lääkärillesi 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 lääkärillesi.
- Jos havaitset haitallisen muutoksen ajattelussa, mielialassa tai muistissa, kerro siitä lääkärille.
- Jos saat solunsalpaajahoitoa, kerro siitä lääkärillesi.
- Kreatiini-kinaasi-nimisen entsyymien taso 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.

### **Prialt sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suurin suositeltu selkäydinnesteeseen annettava annos (21,6 mikrogrammaa vuorokaudessa), eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Prialt-valmistetta käytetään**

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

Suositteltu aloitusannos on *enintään* 2,4 mikrogrammaa vuorokaudessa. Lääkäri saattaa mukauttaa Prialt-annosta hyvin hitaasti kipusi vaikeusasteen perusteella suurentamalla vuorokausiannosta enintään 2,4 mikrog/vrk. Enimmäisannos on 21,6 mikrog/vrk. Hoidon alussa lääkäri saattaa suurentaa annostasi 1–2 päivän välein tai harvemmin. 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.

Kivunlievitys pyritään saavuttamaan asteittaisella menetelmällä, jossa Prialt-annosta muutetaan hyvin hitaasti. 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). Kouristuskohtausten yhteydessä esiintyy kehon nopeaa ja hallitsematonta värinää. 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, lihassheikkous, lihassärky ja lihasten arkuus.
- Kooma (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): tajuttomuustila, jolloin reagoiminen tai herääminen on vaikeata.
- Anafylaktinen reaktio (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) – 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 henkilöllä 10:stä)**

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

### **Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 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 ymmärtämisvaikeudet, 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, pyörrytys tai huimaus seisomaan noustessa, alhainen verenpaine, hengenahdistus, suun kuivuminen, vatsakivut, pahoinvoinnin paheneminen, ripuli, ummetus, hikoilu, kutina, lihasheikkous, lihasspasmit, lihaskouristukset, lihas- tai nivelkipu, virtsaamisvaikeudet tai kipu virtsatessa, virtsaamisen aloitus- tai hallintavaikeudet, jännittyneisyys, kaatuilu, kipu tai kivun paheneminen, väsymys, kylmyyden tunne, kasvojen, sääarten tai jalkaterien turvotus, rintakipu, verenkuvan muutokset, henkisen tilan huononeminen ja painon lasku.

### **Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000: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 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 °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 (apuaineet) ovat metioniini, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, suolahappo ja natriumhydroksidi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Saksa

### Valmistaja:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

-----  
**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Prialt on kirkas, väritön liuos kertakäyttöön tarkoitettussa injektiopullossa. 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 infektioita 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 stabiiliteetti 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 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.