

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prialt 25 microgrammes/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 25 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Chaque flacon de 20 ml contient 500 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution transparente et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

Posologie

Adultes (y compris sujets âgés ≥ 65 ans)

Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour et peut ensuite être adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'effets indésirables. La dose doit être augmentée par paliers ≤ 2,4 µg/jour, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. L'intervalle minimal entre l'augmentation des doses est de 24 heures ; pour des raisons de sécurité, l'intervalle recommandé est d'au moins 48 heures. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75 % des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie ≤ 9,6 µg/jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ziconotide chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intrathécale.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Etant donné que le risque de méningite secondaire est plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées (voir rubrique 4.4). Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté.

Lorsque de faibles doses de ziconotide sont nécessaires, par exemple lors de l'adaptation posologique initiale, le ziconotide doit être dilué avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec une chimiothérapie intrarachidienne (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation prolongée

Bien que l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du ziconotide aient été étudiées au cours d'essais cliniques en ouvert, aucun essai contrôlé d'une durée supérieure à trois semaines n'a été réalisé (voir rubrique 5.1). La possibilité d'effets toxiques locaux à long terme au niveau de la moelle épinière n'est pas exclue et les données précliniques disponibles sont limitées (voir rubrique 5.3). La prudence s'impose donc lors d'un traitement au long cours.

Risque d'infection

L'administration de médicaments par voie intrarachidienne présente un risque d'infection grave, comme la survenue d'une méningite, qui peut menacer le pronostic vital. La survenue d'une méningite due à l'entrée de micro-organismes le long du trajet du cathéter ou à la contamination par inadvertance du système de perfusion est une complication connue de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne, notamment avec les systèmes externes.

Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition de symptômes et signes typiques de méningite.

Le positionnement intrathécal optimal du cathéter n'a pas été établi. Le positionnement du cathéter à un niveau plus bas, p. ex. au niveau lombaire, pourrait peut-être diminuer les réactions neurologiques indésirables liées au ziconotide. Le positionnement du cathéter doit donc être évalué soigneusement pour permettre un accès adéquat aux segments nociceptifs rachidiens tout en diminuant les concentrations de médicament au niveau cérébral.

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (voir rubrique 4.5).

Élévations de la créatine phosphokinase

Des élévations de la créatine phosphokinase (CPK), généralement asymptomatiques, sont fréquentes chez les patients traités par ziconotide par voie intrarachidienne. Une élévation progressive de la créatine phosphokinase est, en revanche, peu fréquente. Une surveillance des taux de créatine phosphokinase est toutefois recommandée. En cas d'élévation progressive ou d'élévation cliniquement significative accompagnée de manifestations cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse, l'arrêt du ziconotide doit être envisagé.

Réactions d'hypersensibilité

Aucune réaction d'hypersensibilité (y compris anaphylactique) n'a été observée pendant les études cliniques et l'immunogénicité du ziconotide administré par voie intrarachidienne semble faible. Il n'est cependant pas possible d'exclure la survenue éventuelle de réactions allergiques sévères et des notifications spontanées de réactions anaphylactiques ont été reçues..

Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques

Des réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques, en particulier une confusion, ont été fréquemment décrites chez les patients sous ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent typiquement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus, tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. La posologie du ziconotide doit être réduite ou le traitement doit être arrêté en cas d'apparition de signes ou symptômes de troubles cognitifs ou de réactions indésirables neuropsychiatriques mais d'autres facteurs contributifs doivent également être envisagés. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne.

Chez les patients présentant des douleurs chroniques intenses, la fréquence des suicides et des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients.

Dépression du système nerveux central (SNC)

Des patients ont présenté des troubles de la conscience sous ziconotide. Le patient reste généralement conscient et il n'y a pas de dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. La réintroduction du ziconotide est déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le ziconotide. Toutefois, en raison des faibles concentrations plasmatiques du ziconotide, de son métabolisme assuré par des peptidases ubiquitaires et de sa fixation relativement faible aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2), les interactions médicamenteuses liées au métabolisme ou au déplacement des sites de fixation protéique sont peu probables entre le ziconotide et d'autres médicaments.

Il n'existe aucune donnée clinique disponible sur l'interaction entre la chimiothérapie intrarachidienne et le ziconotide intrarachidien. Le ziconotide est contre-indiqué en association à une chimiothérapie intrarachidienne (voir rubrique 4.3).

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (voir rubrique 4.4).

Les médicaments interférant avec des peptidases/protéases spécifiques ne devraient pas agir sur les concentrations plasmatiques du ziconotide. D'après les résultats d'essais cliniques conduits en nombre limité, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (par exemple benazépril, lisinopril et moexipril) et les inhibiteurs des protéases du VIH (par exemple ritonavir, saquinavir, indinavir) n'ont pas d'effet apparent sur les concentrations plasmatiques de ziconotide.

Le ziconotide n'interagit pas avec les récepteurs opiacés. Si l'instauration du traitement par ziconotide s'accompagne d'un arrêt des opiacés, le sevrage doit être progressif. Pour arrêter l'administration intrarachidienne d'opiacés, il faut diminuer progressivement la dose perfusée, sur une période de quelques semaines, et remplacer le traitement intrarachidien par des doses pharmacologiquement équivalentes d'opiacés par voie orale. L'ajout de ziconotide par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de morphine par voie intrarachidienne (voir rubrique 5.1) est possible mais nécessite une attention particulière étant donné qu'un nombre élevé d'effets indésirables (confusion et pensées anormales, réactions paranoïdes et hallucinations, démarche anormale) dont certains étaient graves, ont été observés au cours de l'étude 202 en dépit d'une dose faible de ziconotide. Des cas de vomissements et d'anorexie, ainsi que d'œdème périphérique ont également été observés lors de l'ajout de ziconotide à des patients recevant de la morphine par voie intrarachidienne. L'ajout de morphine par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de ziconotide par voie intrarachidienne est mieux toléré (des cas de prurit ont été rapportés) (voir rubrique 5.1).

Une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante de ziconotide et d'un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaïne ou propofol. Par conséquent, leur utilisation concomitante doit être évitée à l'heure actuelle.

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation concomitante d'agonistes opioïdes partiels (par exemple, buprénorphine) et de ziconotide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du ziconotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Le ziconotide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ziconotide et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le ziconotide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'être humain pour évaluer les effets du ziconotide sur la fertilité. Dans une étude de la fertilité mâle et femelle chez le rat, aucun effet n'a été constaté chez les mâles, tandis qu'une diminution des corps jaunes, des sites d'implantations et du nombre d'embryons vivants a été observée chez les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le ziconotide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le ziconotide pouvant provoquer une confusion, une somnolence et d'autres réactions indésirables neurologiques, les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

La sécurité d'emploi du ziconotide administré en perfusion intrarachidienne continue a été évaluée chez plus de 1 400 patients participant à des études cliniques évaluant la douleur aiguë et chronique. La durée du traitement est allée d'une heure de perfusion en bolus à une utilisation continue de plus de 6 ans. Le temps d'exposition médian a été de 43 jours et la posologie était comprise entre 0,03 et 9,12 µg/jour, avec une dose médiane finale de 7,2 µg/jour.

Dans les études cliniques, 88 % des patients ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques à long terme ont été les suivants : sensations vertigineuses (42 %), nausées (30 %), nystagmus (23 %), état confusionnel (25 %), troubles de la démarche (16 %), troubles mnésiques (13 %), flou visuel (14 %), céphalées (12 %), asthénie (13 %), vomissements (13 %), et somnolence (10%). La plupart de ces effets étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sauf indication contraire, le tableau ci-dessous présente les taux d'incidence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques au cours desquelles le ziconotide a été administré par voie intrarachidienne (administration à court et long termes). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Septicémie, méningite	
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit, anorexie		
Affections psychiatriques	État confusionnel	Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles,	Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
		dépression, paranoïa, irritabilité, dépression aggravée, nervosité, labilité émotionnelle, modifications de l'état mental, aggravation de l'anxiété, aggravation de la confusion		
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence	Dysarthrie, amnésie, dysgueusie, tremblements, troubles de l'équilibre, ataxie, aphasie, sensations de brûlures, sédation, paresthésie, hypoesthésie, troubles de l'attention, troubles de l'élocution, aréflexie, anomalies de la coordination, troubles posturaux, troubles cognitifs, hyperesthésie, hyporéflexie, agueusie, troubles de la conscience, dysesthésie, parosmie, trouble mental	Incohérence, perte de conscience, coma, stupeur, convulsions, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie	
Affections oculaires	Flou visuel	Diplopie, troubles de la vision, photophobie		
Affections de l'oreille		Vertige, acouphènes		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
et du labyrinthe				
Affections cardiaques			Fibrillation auriculaire	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique, hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Détresse respiratoire	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, sécheresse buccale, constipation, aggravation des nausées, douleurs abdominales hautes	Dyspepsie	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, hypersudation	Éruption cutanée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dans les membres, myalgies, spasmes musculaires, crampes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgies, œdèmes périphériques	Rhabdomyolyse, myosite, dorsalgies, clonies, cervicalgies	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, retard mictionnel, dysurie, incontinence urinaire	Insuffisance rénale aigue	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Anomalies de la démarche, asthénie	Fatigue, pyrexie, léthargie, œdèmes périphériques, frissons, chutes, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation d'énervement, exacerbation de la douleur	Difficulté à marcher	
Investigations		Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids	Électrocardiogramme anormal, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatine phosphokinase MM sanguine, augmentation de la température corporelle	

a. Notifications spontanées.

Description d'effets indésirables particuliers

Méningite

L'administration de médicaments par voie intrathécale présente un risque d'infections graves, telles qu'une méningite, susceptible d'engager le pronostic vital. Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition des signes et symptômes typiques de la méningite (voir rubrique 4.4).

Élévations de la créatine phosphokinase

Les élévations de la créatine phosphokinase ont été généralement asymptomatiques. La surveillance du taux de CPK est recommandée. L'arrêt du ziconotide doit être envisagé en cas d'élévation progressive ou significative de la créatine phosphokinase accompagnée de signes cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables sur le SNC

Les effets indésirables cognitifs et neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients traités par le ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent généralement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. Il convient de diminuer la dose de ziconotide ou d'arrêter le traitement en cas d'apparition de signes ou symptômes de trouble cognitif ou d'effets indésirables neuropsychiatriques, mais d'autres causes contributives doivent également être envisagées. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du médicament, mais ils peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études de perfusion intraveineuse, des volontaires sains de sexe masculin ont reçu le ziconotide à des doses atteignant 70 000 µg/jour ou 3 200 fois la dose journalière maximale recommandée par voie intrarachidienne. Une hypotension orthostatique a été observée chez presque tous les sujets ayant reçu de fortes doses intraveineuses de ziconotide.

La posologie maximale recommandée par voie intrarachidienne est de 21,6 µg/jour. Dans les études cliniques, la dose maximale prévue de ziconotide administré par voie intrarachidienne était de 912 µg/jour après une augmentation posologique sur 7 jours.

Symptômes

Dans une étude clinique, un homme atteint d'un cancer a reçu accidentellement une surdose de 744 µg de ziconotide par voie intrarachidienne, pendant une période de 24 heures (31 µg/heure) et a repris le traitement à la dose prévue après avoir présenté une diminution du score d'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogue (EVA), de 82 à 2,5 mm. Chez certains patients ayant reçu des doses intrarachidiennes supérieures à la dose maximale recommandée, des effets pharmacologiques exagérés ont été observés comme ataxie, nystagmus, sensations vertigineuses, stupeur, troubles de la conscience, spasmes musculaires, état confusionnel, sédation, hypotension, aphasie, troubles de l'élocution, nausées et vomissements. Il n'y avait aucun signe indiquant la présence d'une dépression respiratoire. La plupart des patients sous observation ont récupéré dans les 24 heures suivant l'arrêt du médicament.

Conduite à tenir

Des mesures générales de soutien médical doivent être instaurées chez les patients ayant reçu un surdosage jusqu'à la disparition des effets pharmacologiques surajoutés du médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BG08

Mécanisme d'action

Le ziconotide est un analogue synthétique d'un ω -conopeptide, le MVIIA, présent dans le venin d'un escargot marin, le *Conus magus*. Il s'agit d'un antagoniste des canaux calciques de type N (ACCN). Les CCN régulent la libération des neurotransmetteurs dans des populations neuronales spécifiques responsables du traitement de la douleur au niveau rachidien. En se liant à ces canaux calciques, le ziconotide inhibe le courant calcique voltage-dépendant dans les terminaisons afférentes nociceptives primaires des couches superficielles de la corne postérieure de la moelle épinière, ce qui inhibe la libération des neurotransmetteurs à ce niveau (y compris la substance P) et donc la signalisation rachidienne de la douleur.

Effets pharmacodynamiques

Malgré l'existence de relations statistiquement significatives et d'une corrélation raisonnable entre les concentrations présentes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (SSC, C_{max}) et la réponse clinique, après 1 heure d'administration intrarachidienne, aucune relation dose-concentration-réponse bien définie n'a pu être établie jusqu'à présent. De nombreux patients répondant au traitement obtiennent une analgésie quasi-maximale dans les heures suivant l'administration d'une dose appropriée. Toutefois, l'effet maximal peut être différé d'environ 24 heures chez certains patients. Comme l'effet analgésique et les effets indésirables apparaissent à des doses comparables, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 48 heures avant d'augmenter la dose. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans limitation de dose (avec possibilité éventuelle d'arrêter la perfusion) pour contrôler les effets indésirables.

Les effets indésirables neurologiques, notamment les sensations vertigineuses, les nausées et les troubles de la démarche semblent corrélés avec les concentrations céphalo-rachidiennes mais aucune relation définitive n'a été établie.

Après perfusion intrarachidienne, les concentrations plasmatiques du médicament sont basses, en raison des faibles posologies recommandées et de la clairance plasmatique relativement rapide (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les effets pharmacologiques liés à l'exposition systémique au médicament devraient être minimes.

La dose médiane pour obtenir une réponse est d'environ 6,0 $\mu\text{g/jour}$, cette dose étant $\leq 9,6 \mu\text{g/jour}$ chez environ 75 % des patients répondant au traitement. Pour limiter la survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas dépasser 21,6 $\mu\text{g/jour}$. Cependant, dans les études cliniques, on a observé que les patients qui tolèrent des doses de 21,6 $\mu\text{g/jour}$ après une augmentation progressive des doses pendant une période de 3 à 4 semaines, tolèrent généralement des doses plus élevées, pouvant atteindre 48,0 $\mu\text{g/jour}$.

Aucune donnée clinique ne montre l'apparition d'une accoutumance pharmacologique au ziconotide. Toutefois, compte tenu des données limitées disponibles, l'apparition d'une accoutumance ne peut être exclue. La perméabilité du cathéter intrarachidien doit être examinée en cas de nécessité d'une augmentation continue des doses de ziconotide n'apportant pas d'effet bénéfique ou s'accompagnant d'une majoration des effets indésirables.

Dans un petit nombre d'études publiées, d'autres schémas posologiques ont été explorés, notamment l'instauration du ziconotide à des doses plus faibles et l'administration en bolus.

Il a été démontré que l'administration continue de doses plus faibles était efficace et entraînait moins d'effets indésirables.

Les études avec administration en bolus laissent présager un intérêt éventuel de ce type d'administration pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ziconotide au long cours ; les effets indésirables pourraient toutefois être plus fréquents qu'avec une perfusion continue.

D'après ces études, ces autres modes d'administration du ziconotide pourraient être utilisés ; cependant, en raison du petit nombre de patients, leurs résultats sont peu concluants et, il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour établir des recommandations formelles concernant ces autres schémas posologiques.

Efficacité et sécurité clinique

Trois études cliniques du ziconotide intrarachidien contrôlées contre placebo ont été réalisées.

Deux études à court terme, 95-001 (douleur d'origine cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse), impliquant 366 patients, ont démontré l'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans les douleurs chroniques intenses mesurée par le pourcentage de changement de l'intensité de la douleur mesurée par l'EVA (critère principal de jugement). Ces études étaient de courte durée, 5 et 6 jours respectivement, et portaient sur une augmentation plus rapide de la posologie et sur des doses plus fortes que celles qui sont recommandées à la rubrique 4.2.

Résultats d'efficacité de l'étude 95-001

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage initial de doses, en mm (ET)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Répondeurs ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	0,91		
Médiane	0,60		
Gamme	0,074 - 9,36		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients 1) ayant présenté une diminution ≥ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales, 2) dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué, et 3) n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.

ET – Écart-type.

Résultats d'efficacité de l'étude 96-002

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Répondeurs ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	1,02		
Médiane	0,50		
Gamme	0,019 - 9,60		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients 1) ayant présenté une diminution ≥ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales, 2) dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué, et 3) n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.

^b 164 patients ont fourni des scores EVA pour le ziconotide à la fin de l'adaptation posologique.
ET – Écart-type.

EVA = Intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

L'étiologie de la douleur dans les études 95-001 (douleur cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse) variait, incluant des douleurs osseuses (n = 380), due principalement à des métastases osseuses (n = 34), une myélopathie (n = 38), dont la moitié présentait un traumatisme médullaire avec paralysie (n = 19), neuropathie (n = 79), radiculopathie (n = 24), douleur médullaire (n = 91) due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 82) et autres étiologies (n = 82). Certains patients présentaient plusieurs causes de douleur. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide était retrouvée dans tous les groupes.

L'étude 301 (n = 220) était plus longue (21 jours), portait sur une augmentation des doses moins rapide avec administration de doses plus faibles de ziconotide par voie intrarachidienne et concernait la population de patients la plus réfractaire recrutée dans les trois études. Aucun des patients de l'étude 301 n'avait répondu au traitement intrarachidien par différents analgésiques et leurs médecins estimaient que 97 % des patients étaient rebelles aux traitements actuellement disponibles. La majorité présentait une douleur médullaire (n = 134), due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 110) ; un plus petit pourcentage était atteint de neuropathie (n = 36). Cinq patients seulement présentaient une douleur cancéreuse. Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement sur l'EVA. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans l'étude 301 était plus faible que dans les deux études précédentes à court terme. La fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient également plus faibles.

Résultats d'efficacité de l'étude 301

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage de doses initial (ET)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Répondeurs ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	0,29		
Médiane	0,25		
Gamme	0,0 - 0,80		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients présentant une diminution ≥ 30 % du score VASPI par rapport aux valeurs initiales.
ET = Écart-type

Études d'association avec la morphine par voie intrarachidienne

Les études cliniques 201 et 202 indiquent que l'administration concomitante de ziconotide et de morphine par voie intrarachidienne peut efficacement réduire la douleur et diminuer l'utilisation d'opiacés par voie systémique pendant une période prolongée chez des patients chez qui l'administration par voie intrarachidienne de la dose maximale tolérée de ziconotide (médiane 8,7 µg/jour, moyenne 25,7 µg/jour – étude 201) ou de morphine seule (étude 202) ne parvenait pas à contrôler la douleur de manière adéquate. L'apparition d'effets indésirables psychotiques tels qu'hallucinations et réactions paranoïdes ou l'arrêt du traitement suite à une augmentation des effets indésirables peuvent survenir lors de l'ajout de ziconotide à des doses stables de morphine par voie intrarachidienne, comme c'est le cas lors de l'instauration d'un traitement par ziconotide par voie intrarachidienne en monothérapie (voir rubrique 4.5).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du ziconotide dans le LCR a été étudiée après administration de doses de ziconotide comprises entre 1 et 10 µg par perfusion intrarachidienne d'une heure chez des patients présentant des douleurs chroniques. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques ont également été étudiés après administration intraveineuse (0,3 – 10 µg/kg/24 h). Les données pharmacocinétiques obtenues après administration intrarachidienne et intraveineuse sont résumées ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques du ziconotide dans le plasma et le LCR [moyenne ± ET (médiane)]

Voie d'administration	Matrice liquide	Nb de patients	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intrarachidienne	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intraveineuse	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clairance ; Vd = volume de distribution ; t_{1/2} = demi-vie

Absorption

Après administration intrarachidienne pendant une heure (1 – 10 µg), les concentrations cumulées (SSC ; extrêmes : 83,6 – 608 ng/h/ml) et les concentrations maximales (C_{max} ; extrêmes : 16,4 – 132 ng/ml) étaient variables et dose-dépendantes mais ne semblaient qu'approximativement

proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques après perfusion intrarachidienne continue (≥ 48 h ; $\leq 21,6$ $\mu\text{g/jour}$) semblent relativement faibles et généralement indétectables, c'est-à-dire qu'environ 80 % des échantillons plasmatiques recueillis chez les patients présentant des douleurs contenaient des quantités de médicament inférieures à la limite de quantification ($< 0,04$ ng/ml). Aucune accumulation plasmatique du ziconotide après administration intrarachidienne à long terme (jusqu'à 9 mois) n'a été observée.

Distribution

Le volume de distribution médian du ziconotide dans le LCR (V_d : 99 ml) est compris entre le volume de LCR au niveau de la moelle épinière (environ 75 ml) et le volume de LCR total (environ 130 ml). Le ziconotide semble se distribuer surtout dans le LCR jusqu'à son passage dans la circulation systémique. Lorsqu'il atteint la circulation systémique, le ziconotide semble se distribuer de façon plus large, d'après le volume de distribution plasmatique, qui est d'environ 30 l, et il ne se lie qu'à 53 % (de façon non spécifique) aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Le ziconotide est un peptide constitué de 25 acides aminés naturels en configuration L et il ne semble pas être métabolisé de façon quantifiable dans le LCR. Après passage dans la circulation systémique, on s'attend à ce que le ziconotide soit principalement soumis à une lyse par diverses peptidases/protéases ubiquitaires présentes dans la plupart des organes (par exemple les reins, le foie, les poumons, les muscles, etc.) et soit donc dégradé en fragments peptidiques et acides aminés libres. Les acides aminés libres générés sont probablement captés par des systèmes de transport cellulaires et soumis ultérieurement au métabolisme intermédiaire habituel ou utilisés comme substrats pour des processus de biosynthèse constitutive. Comme ces peptidases sont très largement distribuées, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas interférer sur la clairance systémique du ziconotide. L'activité biologique des divers produits de dégradation protéolytiques attendus n'a pas été évaluée. Il est peu probable que les produits de dégradation du ziconotide aient une activité biologique significative, puisqu'il a été montré que les peptides constitués de structure individuelle en boucle ont une affinité de liaison pour les canaux calciques voltage-dépendants de type N beaucoup plus faible que celle du produit parent (ziconotide).

Élimination

La CL moyenne du ziconotide (0,38 ml/min) est proche du débit de renouvellement du LCR chez l'homme adulte (0,3 - 0,4 ml/min). Par conséquent, le ziconotide semble surtout éliminé du LCR ($t_{1/2}$ moyen = 4,6 h) par le flux de LCR sortant du SNC à travers les villosités arachnoïdiennes, avec transfert ultérieur dans la circulation systémique. Les concentrations plasmatiques de ziconotide observées après administration intrarachidienne peuvent être très faibles, en raison des faibles débits de perfusion intrarachidienne recommandés et de la clairance plasmatique relativement rapide. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) est de 1,3 h. Le ziconotide est un peptide dont le poids moléculaire est relativement faible ($PM = 2\,639$). Il subit une filtration par le glomérule rénal mais seules des quantités minimales de ziconotide ($< 1\%$) sont récupérées dans l'urine après perfusion intraveineuse chez l'homme car presque toute la substance active filtrée est rapidement réabsorbée par endocytose et finalement renvoyée dans la circulation systémique.

Insuffisance rénale et hépatique

Il n'a pas été réalisé d'études formelles pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique ; cependant, les peptidases étant présentes dans différents organes, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas avoir d'effet significatif sur les concentrations systémiques de ziconotide.

Autres populations particulières

Bien que les données disponibles soient en nombre limité, aucun effet en fonction de la race, de la taille, du poids, du sexe ou de l'âge n'a été mis en évidence sur les concentrations céphalo-rachidiennes de ziconotide après administration intrarachidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Dans les études de perfusion subchronique intrarachidienne en continu chez le rat et le chien, des effets comportementaux ont été observés à des doses au moins 8 fois supérieures à la dose clinique maximale recommandée en perfusion intrarachidienne, c'est-à-dire 21,6 µg/jour (sur une base en mg/kg). Ces effets ont été définis par des actions pharmacologiques amplifiées du ziconotide et non par des lésions neurotoxiques ou une toxicité dirigée contre des organes cibles. Les observations ont inclus des effets neurologiques transitoires et réversibles, à type de tremblements, incoordination des mouvements et hyper- ou hypoactivité.

Les conséquences à long terme du blocage continu des canaux calciques de type N sur le fonctionnement neuronal n'ont pas été montrées dans les expériences chez l'animal. Les modifications éventuelles de la transmission des signaux neurologiques chez l'animal n'ont pas non plus été étudiées. Le ziconotide n'a pas induit de mutation génétique bactérienne et ne s'est pas avéré génotoxique. Aucune étude de toxicité chronique n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du ziconotide. Cependant, le ziconotide n'a pas induit de transformation cellulaire dans l'étude *in vitro* effectuée chez l'embryon de hamster syrien (SHE, Syrian hamster embryo) et n'a pas augmenté la prolifération cellulaire (formation de lésions pré-néoplasiques) ou l'apoptose après administration intrarachidienne subchronique chez le chien.

Dans les études de fertilité chez le rat, aucun effet n'a été retrouvé chez le mâle, alors qu'on a observé une diminution du corps jaune, des sites d'implantation et du nombre d'embryons vivants chez la femelle. Aucun effet indésirable sur la reproduction des femelles et le développement post-natal chez le rat n'a été observé après des expositions systémiques pouvant atteindre jusqu'à 2 300 fois les expositions chez l'homme à la dose intrarachidienne maximale recommandée.

Le ziconotide n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des expositions < 100 fois aux concentrations plasmatiques humaines.

Ces résultats n'indiquent pas l'existence d'un risque significatif chez l'homme, en raison des doses systémiques relativement fortes nécessaires pour faire apparaître ces effets chez le rat et le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méthionine
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Durée de conservation après ouverture du flacon (produit dilué)

La stabilité physico-chimique du produit après première ouverture a été démontrée pendant 60 jours à 37 °C.

Du point de vue microbiologique, si le produit est dilué, il doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture du flacon sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 à 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I avec bouchon en caoutchouc butylique recouvert de polymère fluoré.

Chaque flacon contient 20 ml de solution pour perfusion.

Un flacon par emballage extérieur.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée de façon aseptique avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables sans conservateurs, avant utilisation. La concentration de la solution utilisée dans la pompe à perfusion ne doit pas être inférieure à 5 µg/ml de ziconotide dans une pompe externe et à 25 µg/ml dans une pompe interne.

Des conditions aseptiques strictes doivent être respectées pendant la préparation et la manipulation de la solution pour perfusion et le remplissage de la pompe. Le patient et le personnel soignant doivent être familiarisés avec la manipulation du système de pompe externe ou interne et être conscients de la nécessité absolue d'éviter toute infection.

Les instructions spécifiques relatives à l'utilisation des pompes doivent être demandées auprès du fabricant.

Aux concentrations indiquées ci-dessus, Prialt est compatible chimiquement et physiquement avec la pompe implantable Synchromed et la pompe externe micro-CADD. Le produit est chimiquement et physiquement stable pendant 14 jours à 37 °C dans la pompe Synchromed lorsque la pompe n'a pas déjà été exposée au produit. Le produit doit donc être remplacé au bout de 14 jours après remplissage initial de la pompe.

Prialt s'est avéré stable pendant 60 jours à 37 °C dans une pompe Synchromed déjà exposée au médicament. Dans la pompe CADD-Micro, le produit reste stable pendant 21 jours à température ambiante.

Les données techniques ne sont fournies qu'à titre d'information et ne doivent pas restreindre le choix des professionnels de santé. Prialt doit être administré à l'aide de pompes équivalentes aux pompes Synchromed et CADD-Micro et comportant un marquage CE.

Les pompes utilisées auparavant pour administrer d'autres produits doivent être lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (sans conservateur) avant d'être remplies avec Prialt. L'introduction d'air dans le réservoir de la pompe ou dans la cartouche doit être la plus faible possible car l'oxygène dégrade le ziconotide.

Avant l'instauration du traitement, la pompe interne doit être rincée trois fois avec 2 ml de Prialt à 25 µg/ml. La concentration de Prialt dans une pompe n'ayant jamais été précédemment exposée au produit peut être plus faible, en raison de l'adsorption sur les surfaces du dispositif et/ou de l'effet de dilution de l'espace résiduel du dispositif. Par conséquent, après une première utilisation de Prialt, le réservoir doit être vidé et rempli à nouveau au bout de 14 jours. Par la suite, la pompe peut être remplie et vidée tous les 60 jours.

Avant son administration, la solution de Prialt doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules ou de coloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble ou en cas de présence de particules.

À usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/302/004 – 20 ml solution pour perfusion.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2005
Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prialt 100 microgrammes/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 100 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Chaque flacon de 1 ml contient 100 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Chaque flacon de 2 ml contient 200 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Chaque flacon de 5 ml contient 500 µg de ziconotide (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution transparente et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le ziconotide est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

Posologie

Adultes (y compris sujets âgés ≥ 65 ans)

Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 µg/jour et peut ensuite être adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'effets indésirables. La dose doit être augmentée par paliers $\leq 2,4$ µg/jour, jusqu'à une dose maximale de 21,6 µg/jour. L'intervalle minimal entre l'augmentation des doses est de 24 heures ; pour des raisons de sécurité, l'intervalle recommandé est d'au moins 48 heures. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75 % des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie $\leq 9,6$ µg/jour.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du ziconotide chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intrathécale.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Etant donné que le risque de méningite secondaire est plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées (voir rubrique 4.4). Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté.

Lorsque de faibles doses de ziconotide sont nécessaires, par exemple lors de l'adaptation posologique initiale, le ziconotide doit être dilué avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), sans agent de conservation.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec une chimiothérapie intrarachidienne (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation prolongée

Bien que l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du ziconotide aient été étudié au cours d'essais cliniques en ouvert, aucun essai contrôlé d'une durée supérieure à trois semaines n'a été réalisé (voir rubrique 5.1). La possibilité d'effets toxiques locaux à long terme au niveau de la moelle épinière n'est pas exclue et les données précliniques disponibles sont limitées (voir rubrique 5.3). La prudence s'impose donc lors d'un traitement au long cours.

Risque d'infection

L'administration de médicaments par voie intrarachidienne présente un risque d'infection grave, comme la survenue d'une méningite, qui peut menacer le pronostic vital. La survenue d'une méningite due à l'entrée de micro-organismes le long du trajet du cathéter ou à la contamination par inadvertance du système de perfusion est une complication connue de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne, notamment avec les systèmes externes.

Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition de symptômes et signes typiques de méningite.

Le positionnement intrathécal optimal du cathéter n'a pas été établi. Le positionnement du cathéter à un niveau plus bas, p. ex. au niveau lombaire, pourrait peut-être diminuer les réactions neurologiques

indésirables liées au ziconotide. Le positionnement du cathéter doit donc être évalué soigneusement pour permettre un accès adéquat aux segments nociceptifs rachidiens tout en diminuant les concentrations de médicament au niveau cérébral.

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (voir rubrique 4.5).

Élévations de la créatine phosphokinase

Des élévations de la créatine phosphokinase (CPK), généralement asymptomatiques, sont fréquentes chez les patients traités par ziconotide par voie intrarachidienne. Une élévation progressive de la créatine phosphokinase est, en revanche, peu fréquente. Une surveillance des taux de créatine phosphokinase est toutefois recommandée. En cas d'élévation progressive ou d'élévation cliniquement significative accompagnée de manifestations cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse, l'arrêt du ziconotide doit être envisagé.

Réactions d'hypersensibilité

Aucune réaction d'hypersensibilité (y compris anaphylactique) n'a été observée pendant les études cliniques et l'immunogénicité du ziconotide administré par voie intrarachidienne semble faible. Il n'est cependant pas possible d'exclure la survenue éventuelle de réactions allergiques sévères et des notifications spontanées de réactions anaphylactiques ont été reçues.

Réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques

Des réactions indésirables cognitives et neuropsychiatriques, en particulier une confusion, ont été fréquemment décrites chez les patients sous ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent typiquement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus, tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. La posologie du ziconotide doit être réduite ou le traitement doit être arrêté en cas d'apparition de signes ou symptômes de troubles cognitifs ou de réactions indésirables neuropsychiatriques mais d'autres facteurs contributifs doivent également être envisagés. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement mais peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne.

Chez les patients présentant des douleurs chroniques intenses, la fréquence des suicides et des tentatives de suicide est plus élevée que dans la population générale. Le ziconotide peut provoquer ou aggraver une dépression, avec un risque de suicide chez certains patients.

Dépression du système nerveux central (SNC)

Des patients ont présenté des troubles de la conscience sous ziconotide. Le patient reste généralement conscient et il n'y a pas de dépression respiratoire. L'événement peut disparaître spontanément mais le ziconotide doit être arrêté tant que le problème n'est pas résolu. La réintroduction du ziconotide est déconseillée chez ces patients. L'arrêt de traitements concomitants provoquant une dépression du SNC doit également être envisagé puisque ces produits peuvent participer à la diminution du niveau d'éveil.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le ziconotide. Toutefois, en raison des faibles concentrations plasmatiques du ziconotide, de son métabolisme assuré par des peptidases ubiquitaires et de sa fixation relativement faible aux protéines plasmatiques (voir rubrique 5.2), les interactions médicamenteuses liées au métabolisme ou au déplacement des sites de fixation protéique sont peu probables entre le ziconotide et d'autres médicaments.

Il n'existe aucune donnée clinique disponible sur l'interaction entre la chimiothérapie intrarachidienne et le ziconotide intrarachidien. Le ziconotide est contre-indiqué en association à une chimiothérapie intrarachidienne (voir rubrique 4.3).

Le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie systémique et le ziconotide par voie intrarachidienne étant faible, la prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez des patients sous chimiothérapie systémique (voir rubrique 4.4).

Les médicaments interférant avec des peptidases/protéases spécifiques ne devraient pas agir sur les concentrations plasmatiques du ziconotide. D'après les résultats d'essais cliniques conduits en nombre limité, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (par exemple benazépril, lisinopril et moexipril) et les inhibiteurs des protéases du VIH (par exemple ritonavir, saquinavir, indinavir) n'ont pas d'effet apparent sur les concentrations plasmatiques de ziconotide.

Le ziconotide n'interagit pas avec les récepteurs opiacés. Si l'instauration du traitement par ziconotide s'accompagne d'un arrêt des opiacés, le sevrage doit être progressif. Pour arrêter l'administration intrarachidienne d'opiacés, il faut diminuer progressivement la dose perfusée, sur une période de quelques semaines, et remplacer le traitement intrarachidien par des doses pharmacologiquement équivalentes d'opiacés par voie orale. L'ajout de ziconotide par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de morphine par voie intrarachidienne (voir rubrique 5.1) est possible mais nécessite une attention particulière étant donné qu'un nombre élevé d'effets indésirables (confusion et pensées anormales, réactions paranoïdes et hallucinations, démarche anormale) dont certains étaient graves, ont été observés au cours de l'étude 202 en dépit d'une dose faible de ziconotide. Des cas de vomissements et d'anorexie, ainsi que d'œdème périphérique ont également été observés lors de l'ajout de ziconotide à des patients recevant de la morphine par voie intrarachidienne. L'ajout de morphine par voie intrarachidienne à des patients recevant des doses stables de ziconotide par voie intrarachidienne est mieux toléré (des cas de prurit ont été rapportés) (voir rubrique 5.1).

Une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée lors de l'administration concomitante de ziconotide et d'un traitement systémique par baclofène, clonidine, bupivacaïne ou propofol. Par conséquent, leur utilisation concomitante doit être évitée à l'heure actuelle.

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation concomitante d'agonistes opioïdes partiels (par exemple, buprénorphine) et de ziconotide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du ziconotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Le ziconotide n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ziconotide et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le ziconotide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été mené d'études spécifiques chez l'être humain pour évaluer les effets du ziconotide sur la fertilité. Dans une étude de la fertilité mâle et femelle chez le rat, aucun effet n'a été constaté chez les mâles, tandis qu'une diminution des corps jaunes, des sites d'implantations et du nombre d'embryons vivants a été observée chez les femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le ziconotide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le ziconotide pouvant provoquer une confusion, une somnolence et d'autres réactions indésirables neurologiques, les patients doivent être avertis de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser des machines s'ils présentent ces effets.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de tolérance

La sécurité d'emploi du ziconotide administré en perfusion intrarachidienne continue a été évaluée chez plus de 1 400 patients participant à des études cliniques évaluant la douleur aiguë et chronique. La durée du traitement est allée d'une heure de perfusion en bolus à une utilisation continue de plus de 6 ans. Le temps d'exposition médian a été de 43 jours et la posologie était comprise entre 0,03 et 9,12 µg/jour, avec une dose médiane finale de 7,2 µg/jour.

Dans les études cliniques, 88 % des patients ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques à long terme ont été les suivants : sensations vertigineuses (42 %), nausées (30 %), nystagmus (23 %), état confusionnel (25 %), troubles de la démarche (16 %), troubles mnésiques (13 %), flou visuel (14 %), céphalées (12 %), asthénie (13 %), vomissements (11 %) et somnolence (10%). La plupart de ces effets étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu avec le temps.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sauf indication contraire, le tableau ci-dessous présente les taux d'incidence des effets indésirables rapportés dans les études cliniques au cours desquelles le ziconotide a été administré par voie intrarachidienne (administration à court et long termes). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Septicémie, méningite	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit, anorexie		
Affections psychiatriques	État confusionnel	Anxiété, hallucinations auditives, insomnie, agitation, désorientation, hallucination, hallucinations visuelles, dépression, paranoïa, irritabilité, aggravation de la dépression, nervosité, labilité émotionnelle, modifications de l'état mental, aggravation de l'anxiété, aggravation de la confusion	Délire, troubles psychotiques, idées suicidaires, tentative de suicide, blocage de la pensée, rêves anormaux, agressivité	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, nystagmus, troubles mnésiques, céphalées, somnolence	Dysarthrie, amnésie, dysgueusie, tremblements, troubles de l'équilibre, ataxie, aphasie, sensations de brûlures, sédation, paresthésie, hypoesthésie, troubles de l'attention, troubles de l'élocution, aréflexie, anomalies de la coordination, troubles posturaux, troubles cognitifs, hyperesthésie, hyporéflexie, agueusie, troubles de la conscience, dysesthésie, parosmie, trouble mental	Incohérence, perte de conscience, coma, stupeur, convulsions, accident vasculaire cérébral, encéphalopathie	
Affections oculaires	Flou visuel	Diplopie, troubles de la vision, photophobie		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige, acouphènes		
Affections cardiaques			Fibrillation auriculaire	
Affections vasculaires		Hypotension orthostatique, hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Détresse respiratoire	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, sécheresse buccale, constipation, aggravation des nausées, douleurs abdominales hautes	Dyspepsie	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, hypersudation	Éruption cutanée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dans les membres, myalgies, spasmes musculaires, crampes musculaires, faiblesse musculaire, arthralgies, œdèmes périphériques	Rhabdomyolyse, myosite, dorsalgies, clonies, cervicalgies	
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire, retard mictionnel, dysurie, incontinence urinaire	Insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Anomalies de la démarche, asthénie	Fatigue, pyrexie, léthargie, œdèmes périphériques, frissons, chutes, douleurs thoraciques, sensation de froid, sensation d'énervement, exacerbation de la douleur	Difficulté à marcher	
Investigations		Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase, diminution du poids	Électrocardiogramme anormal, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de créatine phosphokinase MM sanguine, augmentation de la température corporelle	

a. Notifications spontanées.

Description d'effets indésirables particuliers

Méningite

L'administration de médicaments par voie intrathécale présente un risque d'infections graves, telles qu'une méningite, susceptible d'engager le pronostic vital. Les patients et les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne l'apparition des signes et symptômes typiques de la méningite (voir rubrique 4.4).

Élévations de la créatine phosphokinase

Les élévations de la créatine phosphokinase ont été généralement asymptomatiques. La surveillance du taux de CPK est recommandée. L'arrêt du ziconotide doit être envisagé en cas d'élévation progressive ou significative de la créatine phosphokinase accompagnée de signes cliniques de myopathie ou de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables sur le SNC

Les effets indésirables cognitifs et neuropsychiatriques sont fréquents chez les patients traités par le ziconotide. Les troubles cognitifs apparaissent généralement après plusieurs semaines de traitement. Des épisodes de troubles psychiatriques aigus tels qu'hallucinations, réactions paranoïdes, hostilité, agressivité, délire, psychose et réactions maniaques ont été rapportés chez des patients traités par le ziconotide. Il convient de diminuer la dose de ziconotide ou d'arrêter le traitement en cas d'apparition de signes ou symptômes de trouble cognitif ou d'effets indésirables neuropsychiatriques, mais d'autres causes contributives doivent également être envisagées. Les effets cognitifs du ziconotide sont généralement réversibles en 1 à 4 semaines après l'arrêt du médicament, mais ils peuvent persister dans certains cas. Il est recommandé de réaliser un examen neuropsychiatrique avant et après l'instauration du ziconotide par voie intrarachidienne (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

Dans les études de perfusion intraveineuse, des volontaires sains de sexe masculin ont reçu le ziconotide à des doses atteignant 70 000 µg/jour ou 3 200 fois la dose journalière maximale recommandée par voie intrarachidienne. Une hypotension orthostatique a été observée chez presque tous les sujets ayant reçu de fortes doses intraveineuses de ziconotide.

La posologie maximale recommandée par voie intrarachidienne est de 21,6 µg/jour. Dans les études cliniques, la dose maximale prévue de ziconotide administré par voie intrarachidienne était de 912 µg/jour après une augmentation posologique sur 7 jours.

Symptômes

Dans une étude clinique, un homme atteint d'un cancer a reçu accidentellement une surdose de 744 µg de ziconotide par voie intrarachidienne, pendant une période de 24 heures (31 µg/heure) et a repris le traitement à la dose prévue après avoir présenté une diminution du score d'intensité de la douleur sur l'échelle visuelle analogue (EVA), de 82 à 2,5 mm. Chez certains patients ayant reçu des doses intrarachidiennes supérieures à la dose maximale recommandée, des effets pharmacologiques exagérés ont été observés comme ataxie, nystagmus, sensations vertigineuses, stupeur, troubles de la conscience, spasmes musculaires, état confusionnel, sédation, hypotension, aphasie, troubles de l'élocution, nausées et vomissements. Il n'y avait aucun signe indiquant la présence d'une dépression respiratoire. La plupart des patients sous observation ont récupéré dans les 24 heures suivant l'arrêt du médicament.

Conduite à tenir

Des mesures générales de soutien médical doivent être instaurées chez les patients ayant reçu un surdosage jusqu'à la disparition des effets pharmacologiques surajoutés du médicament.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BG08

Mécanisme d'action

Le ziconotide est un analogue synthétique d'un ω -conopeptide, le MVIIA, présent dans le venin d'un escargot marin, le *Conus magus*. Il s'agit d'un antagoniste des canaux calciques de type N (ACCN). Les CCN régulent la libération des neurotransmetteurs dans des populations neuronales spécifiques responsables du traitement de la douleur au niveau rachidien. En se liant à ces canaux calciques, le ziconotide inhibe le courant calcique voltage-dépendant dans les terminaisons afférentes nociceptives primaires des couches superficielles de la corne postérieure de la moelle épinière, ce qui inhibe la libération des neurotransmetteurs à ce niveau (y compris la substance P) et donc la signalisation rachidienne de la douleur.

Effets pharmacodynamiques

Malgré l'existence de relations statistiquement significatives et d'une corrélation raisonnable entre les concentrations présentes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (SSC, C_{max}) et la réponse clinique, après 1 heure d'administration intrarachidienne, aucune relation dose-concentration-réponse bien définie n'a pu être établie jusqu'à présent. De nombreux patients répondant au traitement obtiennent une analgésie quasi-maximale dans les heures suivant l'administration d'une dose appropriée. Toutefois, l'effet maximal peut être différé d'environ 24 heures chez certains patients. Comme l'effet analgésique et les effets indésirables apparaissent à des doses comparables, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 48 heures avant d'augmenter la dose. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans limitation de dose (avec possibilité éventuelle d'arrêter la perfusion) pour contrôler les effets indésirables.

Les effets indésirables neurologiques, notamment les sensations vertigineuses, les nausées et les troubles de la démarche semblent corrélées avec les concentrations céphalo-rachidiennes mais aucune relation définitive n'a été établie.

Après perfusion intrarachidienne, les concentrations plasmatiques du médicament sont basses, en raison des faibles posologies recommandées et de la clairance plasmatique relativement rapide (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les effets pharmacologiques liés à l'exposition systémique au médicament devraient être minimes.

La dose médiane pour obtenir une réponse est d'environ 6,0 $\mu\text{g/jour}$, cette dose étant $\leq 9,6 \mu\text{g/jour}$ chez environ 75 % des patients répondant au traitement. Pour limiter la survenue d'effets indésirables graves, il est recommandé de ne pas dépasser 21,6 $\mu\text{g/jour}$. Cependant, dans les études cliniques, on a observé que les patients qui tolèrent des doses de 21,6 $\mu\text{g/jour}$ après une augmentation progressive des doses pendant une période de 3 à 4 semaines, tolèrent généralement des doses plus élevées, pouvant atteindre 48,0 $\mu\text{g/jour}$.

Aucune donnée clinique ne montre l'apparition d'une accoutumance pharmacologique au ziconotide. Toutefois, compte tenu des données limitées disponibles, l'apparition d'une accoutumance ne peut être exclue. La perméabilité du cathéter intrarachidien doit être examinée en cas de nécessité d'une augmentation continue des doses de ziconotide n'apportant pas d'effet bénéfique ou s'accompagnant d'une majoration des effets indésirables.

Dans un petit nombre d'études publiées, d'autres schémas posologiques ont été explorés, notamment l'instauration du ziconotide à des doses plus faibles et l'administration en bolus.

Il a été démontré que l'administration continue de doses plus faibles était efficace et entraînait moins d'effets indésirables.

Les études avec administration en bolus laissent présager un intérêt éventuel de ce type d'administration pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ziconotide au long cours ; les effets indésirables pourraient toutefois être plus fréquents qu'avec une perfusion continue.

D'après ces études, ces autres modes d'administration du ziconotide pourraient être utilisés ; cependant, en raison du petit nombre de patients, leurs résultats sont peu concluants et, il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes pour établir des recommandations formelles concernant ces autres schémas posologiques.

Efficacité et sécurité clinique

Trois études cliniques du ziconotide intrarachidien contrôlées contre placebo ont été réalisées.

Deux études à court terme, 95-001 (douleur d'origine cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse), impliquant 366 patients, ont démontré l'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans les douleurs chroniques intenses mesurée par le pourcentage de changement de l'intensité de la douleur mesurée par l'EVA (critère principal de jugement). Ces études étaient de courte durée, 5 et 6 jours respectivement, et portaient sur une augmentation plus rapide de la posologie et sur des doses plus fortes que celles qui sont recommandées à la rubrique 4.2.

Résultats d'efficacité de l'étude 95-001

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage initial de doses, en mm (ET)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Répondeurs ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	0,91		
Médiane	0,60		
Gamme	0,074 - 9,36		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients 1) ayant présenté une diminution ≥ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales, 2) dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué, et 3) n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.
ET – Écart-type.

Résultats d'efficacité de l'étude 96-002

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Répondeurs ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	1,02		
Médiane	0,50		
Gamme	0,019 - 9,60		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients 1) ayant présenté une diminution ≥ 30 % du score EVA par rapport aux valeurs initiales, 2) dont le traitement concomitant par analgésiques morphiniques est resté stable ou a diminué, et 3) n'ayant pas dû changer de type de médicament opiacé par rapport au traitement avant la perfusion.

^b 164 patients ont fourni des scores EVA pour le ziconotide à la fin de l'adaptation posologique.
ET – Écart-type.

EVA = Intensité de la douleur sur une échelle visuelle analogique.

L'étiologie de la douleur dans les études 95-001 (douleur cancéreuse) et 96-002 (douleur non cancéreuse) variait, incluant des douleurs osseuses (n = 380), due principalement à des métastases osseuses (n = 34), une myélopathie (n = 38), dont la moitié présentait un traumatisme médullaire avec paralysie (n = 19), neuropathie (n = 79), radiculopathie (n = 24), douleur médullaire (n = 91) due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 82) et autres étiologies (n = 82). Certains patients présentaient plusieurs causes de douleur. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide était retrouvée dans tous les groupes.

L'étude 301 (n = 220) était plus longue (21 jours), portait sur une augmentation des doses moins rapide avec administration de doses plus faibles de ziconotide par voie intrarachidienne et concernait la population de patients la plus réfractaire recrutée dans les trois études. Aucun des patients de l'étude 301 n'avait répondu au traitement intrarachidien par différents analgésiques et leurs médecins estimaient que 97 % des patients étaient rebelles aux traitements actuellement disponibles. La majorité présentait une douleur médullaire (n = 134), due principalement à l'échec d'une intervention chirurgicale au niveau dorsal (n = 110) ; un plus petit pourcentage était atteint de neuropathie (n = 36). Cinq patients seulement présentaient une douleur cancéreuse. Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement sur l'EVA. L'efficacité de l'administration intrarachidienne de ziconotide dans l'étude 301 était plus faible que dans les deux études précédentes à court terme. La fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient également plus faibles.

Résultats d'efficacité de l'étude 301

Paramètre	Traitement initial		Valeur <i>p</i>
	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (ET)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (ET)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% d'amélioration du score EVA à la fin du titrage de doses initial (ET)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Répondeurs ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dose en fin de titrage de doses (µg/h)			
Moyenne	0,29		
Médiane	0,25		
Gamme	0,0 - 0,80		

^a Les répondeurs ont été définis comme les patients présentant une diminution ≥ 30 % du score VASPI par rapport aux valeurs initiales.
ET = Écart-type

Études d'association avec la morphine par voie intrarachidienne

Les études cliniques 201 et 202 indiquent que l'administration concomitante de ziconotide et de morphine par voie intrarachidienne peut efficacement réduire la douleur et diminuer l'utilisation d'opiacés par voie systémique pendant une période prolongée chez des patients chez qui l'administration par voie intrarachidienne de la dose maximale tolérée de ziconotide (médiane 8,7 µg/jour, moyenne 25,7 µg/jour – étude 201) ou de morphine seule (étude 202) ne parvenait pas à contrôler la douleur de manière adéquate. L'apparition d'effets indésirables psychotiques tels qu'hallucinations et réactions paranoïdes ou l'arrêt du traitement suite à une augmentation des effets indésirables peuvent survenir lors de l'ajout de ziconotide à des doses stables de morphine par voie intrarachidienne, comme c'est le cas lors de l'instauration d'un traitement par ziconotide par voie intrarachidienne en monothérapie (voir rubrique 4.5).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du ziconotide dans le LCR a été étudiée après administration de doses de ziconotide comprises entre 1 et 10 µg par perfusion intrarachidienne d'une heure chez des patients présentant des douleurs chroniques. Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques ont également été étudiés après administration intraveineuse (0,3 – 10 µg/kg/24 h). Les données pharmacocinétiques obtenues après administration intrarachidienne et intraveineuse sont résumées ci-dessous.

Paramètres pharmacocinétiques du ziconotide dans le plasma et le LCR [moyenne ± ET (médiane)]

Voie d'administration	Matrice liquide	Nb de patients	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intrarachidienne	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intraveineuse	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clairance ; Vd = volume de distribution ; t_{1/2} = demi-vie

Absorption

Après administration intrarachidienne pendant une heure (1 – 10 µg), les concentrations cumulées (SSC ; extrêmes : 83,6 – 608 ng/h/ml) et les concentrations maximales (C_{max} ; extrêmes : 16,4 – 132 ng/ml) étaient variables et dose-dépendantes mais ne semblaient qu'approximativement

proportionnelles à la dose. Les concentrations plasmatiques après perfusion intrarachidienne continue (≥ 48 h ; $\leq 21,6$ $\mu\text{g/jour}$) semblent relativement faibles et généralement indétectables, c'est-à-dire qu'environ 80 % des échantillons plasmatiques recueillis chez les patients présentant des douleurs contenaient des quantités de médicament inférieures à la limite de quantification ($< 0,04$ ng/ml). Aucune accumulation plasmatique du ziconotide après administration intrarachidienne à long terme (jusqu'à 9 mois) n'a été observée.

Distribution

Le volume de distribution médian du ziconotide dans le LCR (V_d : 99 ml) est compris entre le volume de LCR au niveau de la moelle épinière (environ 75 ml) et le volume de LCR total (environ 130 ml). Le ziconotide semble se distribuer surtout dans le LCR jusqu'à son passage dans la circulation systémique. Lorsqu'il atteint la circulation systémique, le ziconotide semble se distribuer de façon plus large, d'après le volume de distribution plasmatique, qui est d'environ 30 l, et il ne se lie qu'à 53 % (de façon non spécifique) aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Le ziconotide est un peptide constitué de 25 acides aminés naturels en configuration L et il ne semble pas être métabolisé de façon quantifiable dans le LCR. Après passage dans la circulation systémique, on s'attend à ce que le ziconotide soit principalement soumis à une lyse par diverses peptidases/protéases ubiquitaires présentes dans la plupart des organes (par exemple les reins, le foie, les poumons, les muscles, etc.) et soit donc dégradé en fragments peptidiques et acides aminés libres. Les acides aminés libres générés sont probablement captés par des systèmes de transport cellulaires et soumis ultérieurement au métabolisme intermédiaire habituel ou utilisés comme substrats pour des processus de biosynthèse constitutive. Comme ces peptidases sont très largement distribuées, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas interférer sur la clairance systémique du ziconotide. L'activité biologique des divers produits de dégradation protéolytiques attendus n'a pas été évaluée. Il est peu probable que les produits de dégradation du ziconotide aient une activité biologique significative, puisqu'il a été montré que les peptides constitués de structure individuelle en boucle ont une affinité de liaison pour les canaux calciques voltage-dépendants de type N beaucoup plus faible que celle du produit parent (ziconotide).

Élimination

La CL moyenne du ziconotide (0,38 ml/min) est proche du débit de renouvellement du LCR chez l'homme adulte (0,3 - 0,4 ml/min). Par conséquent, le ziconotide semble surtout éliminé du LCR ($t_{1/2}$ moyen = 4,6 h) par le flux de LCR sortant du SNC à travers les villosités arachnoïdiennes, avec transfert ultérieur dans la circulation systémique. Les concentrations plasmatiques de ziconotide observées après administration intrarachidienne peuvent être très faibles, en raison des faibles débits de perfusion intrarachidienne recommandés et de la clairance plasmatique relativement rapide. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) est de 1,3 h. Le ziconotide est un peptide dont le poids moléculaire est relativement faible ($PM = 2\,639$). Il subit une filtration par le glomérule rénal mais seules des quantités minimales de ziconotide ($< 1\%$) sont récupérées dans l'urine après perfusion intraveineuse chez l'homme car presque toute la substance active filtrée est rapidement réabsorbée par endocytose et finalement renvoyée dans la circulation systémique.

Insuffisance rénale et hépatique

Il n'a pas été réalisé d'études formelles pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique ; cependant, les peptidases étant présentes dans différents organes, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas avoir d'effet significatif sur les concentrations systémiques de ziconotide.

Autres populations particulières

Bien que les données disponibles soient en nombre limité, aucun effet en fonction de la race, de la taille, du poids, du sexe ou de l'âge n'a été mis en évidence sur les concentrations céphalo-rachidiennes de ziconotide après administration intrarachidienne.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Dans les études de perfusion subchronique intrarachidienne en continu chez le rat et le chien, des effets comportementaux ont été observés à des doses au moins 8 fois supérieures à la dose clinique maximale recommandée en perfusion intrarachidienne, c'est-à-dire 21,6 µg/jour (sur une base en mg/kg). Ces effets ont été définis par des actions pharmacologiques amplifiées du ziconotide et non par des lésions neurotoxiques ou une toxicité dirigée contre des organes cibles. Les observations ont inclus des effets neurologiques transitoires et réversibles, à type de tremblements, incoordination des mouvements et hyper- ou hypoactivité.

Les conséquences à long terme du blocage continu des canaux calciques de type N sur le fonctionnement neuronal n'ont pas été montrées dans les expériences chez l'animal. Les modifications éventuelles de la transmission des signaux neurologiques chez l'animal n'ont pas non plus été étudiées. Le ziconotide n'a pas induit de mutation génétique bactérienne et ne s'est pas avéré génotoxique. Aucune étude de toxicité chronique n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du ziconotide. Cependant, le ziconotide n'a pas induit de transformation cellulaire dans l'étude *in vitro* effectuée chez l'embryon de hamster syrien (SHE, Syrian hamster embryo) et n'a pas augmenté la prolifération cellulaire (formation de lésions pré-néoplasiques) ou l'apoptose après administration intrarachidienne subchronique chez le chien.

Dans les études de fertilité chez le rat, aucun effet n'a été retrouvé chez le mâle, alors qu'on a observé une diminution du corps jaune, des sites d'implantation et du nombre d'embryons vivants chez la femelle. Aucun effet indésirable sur la reproduction des femelles et le développement post-natal chez le rat n'a été observé après des expositions systémiques pouvant atteindre jusqu'à 2 300 fois les expositions chez l'homme à la dose intrarachidienne maximale recommandée.

Le ziconotide n'est pas tératogène chez le rat et le lapin à des expositions < 100 fois aux concentrations plasmatiques humaines.

Ces résultats n'indiquent pas l'existence d'un risque significatif chez l'homme, en raison des doses systémiques relativement fortes nécessaires pour faire apparaître ces effets chez le rat et le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Méthionine
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Durée de conservation après ouverture du flacon (produit dilué)

La stabilité physico-chimique du produit après première ouverture a été démontrée pendant 60 jours à 37 °C.

Du point de vue microbiologique, si le produit est dilué, il doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture du flacon sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 °C à 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I avec bouchon en caoutchouc butylique recouvert de polymère fluoré.

Chaque flacon contient 1, 2 ou 5 ml de solution pour perfusion.

Un flacon par boîte.

Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée de façon aseptique avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables sans conservateurs, avant utilisation. La concentration de la solution utilisée dans la pompe à perfusion ne doit pas être inférieure à 5 µg/ml de ziconotide dans une pompe externe et à 25 µg/ml dans une pompe interne.

Des conditions aseptiques strictes doivent être respectées pendant la préparation et la manipulation de la solution pour perfusion et le remplissage de la pompe. Le patient et le personnel soignant doivent être familiarisés avec la manipulation du système de pompe externe ou interne et être conscients de la nécessité absolue d'éviter toute infection.

Les instructions spécifiques relatives à l'utilisation des pompes doivent être demandées auprès du fabricant.

Aux concentrations indiquées ci-dessus, Prialt est compatible chimiquement et physiquement avec la pompe implantable Synchronomed et la pompe externe micro-CADD. Le produit est chimiquement et physiquement stable pendant 14 jours à 37 °C dans la pompe Synchronomed lorsque la pompe n'a pas déjà été exposée au produit. Le produit doit donc être remplacé au bout de 14 jours après remplissage initial de la pompe.

Prialt s'est avéré stable pendant 60 jours à 37 °C dans une pompe Synchronomed déjà exposée au médicament. Dans la pompe CADD-Micro, le produit reste stable pendant 21 jours à température ambiante.

Les données techniques ne sont fournies qu'à titre d'information et ne doivent pas restreindre le choix des professionnels de santé. Prialt doit être administré à l'aide de pompes équivalentes aux pompes Synchronised et CADD-Micro et comportant un marquage CE.

Les pompes utilisées auparavant pour administrer d'autres produits doivent être lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (sans conservateur) avant d'être remplies avec Prialt. L'introduction d'air dans le réservoir de la pompe ou dans la cartouche doit être la plus faible possible car l'oxygène dégrade le ziconotide.

Avant l'instauration du traitement, la pompe interne doit être rincée trois fois avec 2 ml de Prialt à 25 µg/ml. La concentration de Prialt dans une pompe n'ayant jamais été précédemment exposée au produit peut être plus faible, en raison de l'adsorption sur les surfaces du dispositif et/ou de l'effet de dilution de l'espace résiduel du dispositif. Par conséquent, après une première utilisation de Prialt, le réservoir doit être vidé et rempli à nouveau au bout de 14 jours. Par la suite, la pompe peut être remplie et vidée tous les 60 jours.

Avant son administration, la solution de Prialt doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules ou de coloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble ou en cas de présence de particules.

À usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/302/001 – 1 ml solution pour perfusion.
EU/1/04/302/002 – 2 ml solution pour perfusion.
EU/1/04/302/003 – 5 ml solution pour perfusion.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 février 2005
Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweiler
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Prialt 25 microgrammes/ml solution pour perfusion
ziconotide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution contient 25 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
Chaque flacon contient 500 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

méthionine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 flacon de 20 ml
500 microgrammes/20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intrathécale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/302/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Prialt 25 µg/ml, solution pour perfusion
ziconotide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ml de solution contient 25 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
Chaque flacon contient 500 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

méthionine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 flacon de 20 ml
500 microgrammes/20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intrathécale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/302/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Prialt 100 microgrammes/ml solution pour perfusion
ziconotide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

1 ml :

Chaque ml de solution contient 100 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
Chaque flacon contient 100 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).

2 ml :

Chaque ml de solution contient 100 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
Chaque flacon contient 200 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).

5 ml :

Chaque ml de solution contient 100 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
Chaque flacon contient 500 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

méthionine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

1 ml :

1 flacon de 1 ml
1 ml
100 microgrammes/1 ml

2 ml :

1 flacon de 2 ml
2 ml
200 microgrammes/2 ml

5 ml :

1 flacon de 5 ml
5 ml
500 microgrammes/5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intrathécale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 ml :
EU/1/04/302/001

2 ml :
EU/1/04/302/002

5 ml :
EU/1/04/302/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Prialt 100 µg/ml, solution pour perfusion
Ziconotide
Voie intrathécale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml :
1 ml
100 µg/1 ml

2 ml :
2 ml
200 µg/2 ml

5 ml :
5 ml
500 µg/5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Prialt 25 microgrammes/ml solution pour perfusion Ziconotide

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Prialt et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prialt
3. Comment utiliser Prialt
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Prialt
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Prialt et dans quel cas est-il utilisé ?

Prialt contient la substance active ziconotide qui appartient à un groupe de médicaments dénommés antalgiques ou « anti-douleurs ». Prialt est utilisé pour le traitement des douleurs chroniques intenses chez les patients qui ont besoin d'un antalgique administré en injection intrathécale (injection dans l'espace qui entoure la moelle épinière ou le cerveau).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prialt ?

Vous ne devez jamais recevoir Prialt

- si vous êtes allergique au ziconotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous recevez un médicament anticancéreux par administration dans l'espace entourant votre moelle épinière.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Prialt

- Les effets d'un traitement prolongé par Prialt ne sont pas connus avec certitude à ce jour et on ne peut actuellement pas exclure le risque d'effets toxiques sur la moelle épinière. Si un traitement prolongé est indiqué, une surveillance pourra être nécessaire (sur décision de votre médecin).
- Si vous recevez Prialt par l'intermédiaire d'une pompe placée à l'extérieur de votre organisme ; il est essentiel de vérifier une fois par jour qu'il n'y a pas de signes d'infection à l'endroit où le cathéter entre dans votre corps.
- Si vous observez des signes d'infection autour du cathéter, tels que rougeur de la peau, œdème, douleur ou écoulement, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin qui vous prescrira un traitement contre l'infection.
- Si la région entourant le cathéter devient sensible sans signes d'infection, vous devez demander conseil à votre médecin aussi rapidement que possible car cette augmentation de sensibilité peut être un premier signe d'infection.
- Si vous recevez Prialt par l'intermédiaire d'une pompe située à l'extérieur de votre organisme, et qu'une partie de la tubulure de perfusion se déconnecte, vous devez contacter immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous présentez les symptômes suivants : forte fièvre, maux de tête, raideur de la nuque, fatigue, confusion, sensation de malaise, vomissements ou évanouissements, vous avez peut-être

une méningite. Vous devez donc consulter immédiatement votre médecin si vous présentez un de ces symptômes.

- Si vous remarquez un changement anormal concernant votre état mental, votre humeur ou votre mémoire, signalez-le à votre médecin.
- Si vous recevez une chimiothérapie, signalez-le à votre médecin.
- La concentration sanguine d'une enzyme appelée créatine phosphokinase pourrait augmenter et, bien que cela ne provoque habituellement aucun symptôme ni problème, il est vraisemblable que votre médecin en surveillera sa valeur. En outre, vous pouvez également parfois éprouver des problèmes musculaires. Si c'est le cas, vous devez informer votre médecin immédiatement, car il pourrait décider d'arrêter votre traitement par Prialt.
- Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants après avoir reçu votre traitement : sifflement soudain, difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou démangeaisons (notamment si elles touchent l'ensemble du corps). Ils peuvent être des signes de réaction allergique grave.
- Chez les patients souffrant d'une douleur chronique intense, il existe un risque plus important de suicide et de tentative de suicide que dans la population générale. Prialt peut aussi déclencher ou aggraver une dépression chez les personnes qui y sont sujettes. Si vous présentez une dépression ou si vous avez des antécédents de dépression, informez votre médecin avant de commencer à recevoir Prialt. Si votre dépression s'aggrave ou si vous présentez d'autres symptômes affectant l'humeur pendant le traitement par Prialt, informez votre médecin.
- Vous pouvez être somnolent ou ne pas être pleinement conscient de votre environnement pendant que vous recevez le traitement. Si cela se produit, vous devez immédiatement informer votre médecin, car il peut décider d'arrêter le traitement par Prialt.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Prialt chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Prialt

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (par exemple baclofène, utilisé pour traiter la spasticité musculaire, clonidine, utilisée pour traiter l'hypertension, bupivacaïne, utilisée pour une anesthésie locale, morphine utilisée pour soulager la douleur, propofol, utilisé pour une anesthésie générale ou tout médicament administré par injection intrathécale (injection dans l'espace entourant la moelle épinière et le cerveau). Il est possible que Prialt provoque une somnolence s'il est administré avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la douleur.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Prialt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de Prialt peut provoquer une confusion et une somnolence. Demandez conseil à votre médecin si vous devez conduire un véhicule ou utiliser une machine.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose intrathécale maximale recommandée (21,6 µg/jour), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Prialt ?

Votre traitement par Prialt sera pris en charge par un médecin expérimenté ayant l'habitude d'administrer des médicaments dans l'espace entourant la moelle épinière et d'utiliser des pompes de perfusion externes et internes.

La dose initiale recommandée n'est pas supérieure à 2,4 microgrammes par jour. Votre médecin adaptera la dose de Prialt en fonction de l'intensité de vos douleurs, en augmentant la dose de 2,4 microgrammes/jour au plus. La dose maximale est de 21,6 microgrammes/jour. Au début du traitement, le médecin pourra augmenter la dose tous les 1 à 2 jours ou plus. Si nécessaire, le traitement pourra être diminué ou interrompu si les effets indésirables sont trop importants.

Prialt est administré en perfusion continue très lente dans l'espace entourant la moelle épinière (voie intrathécale). Le médicament sera administré de façon continue à partir d'une pompe implantée dans votre paroi abdominale ou placée à l'extérieur, dans une poche intégrée à une ceinture. Votre médecin discutera avec vous du type de pompe le mieux adapté pour vous et du rythme de remplissage de la pompe.

Si vous sentez que vous continuez toujours d'avoir mal malgré l'administration de Prialt, ou que les effets indésirables sont trop importants, discutez-en avec votre médecin.

Il est possible que votre médecin, avant d'administrer Prialt, décide d'arrêter de vous administrer des opiacés (autres types de médicaments utilisés pour soulager la douleur) dans l'espace entourant votre moelle épinière et qu'il les remplace par d'autres médicaments contre la douleur.

Si vous avez reçu plus de Prialt que vous n'auriez dû

Si vous recevez plus de Prialt qu'il n'a été prévu, vous pourrez ressentir une sensation de malaise avec des signes de confusion, des problèmes pour parler ou trouver vos mots, des tremblements excessifs, des étourdissements, une somnolence, des nausées ou des vomissements. Dans ce cas, contactez immédiatement l'hôpital ou votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez ces effets indésirables graves car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

- Méningite (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) – c'est une inflammation des membranes qui recouvrent le cerveau et la moelle épinière, généralement causée par une infection. Les symptômes de la méningite sont des maux de tête, une raideur de la nuque, une intolérance à la lumière vive, de la fièvre, des vomissements, une confusion et une somnolence.
- Convulsions (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - les convulsions (crises d'épilepsie) sont des secousses rapides et incontrôlables du corps. Pendant une crise convulsive, les muscles se contractent et se relâchent de façon répétée et le patient peut perdre conscience.
- Pensées suicidaires ou tentative de suicide (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

- Rhabdomyolyse (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) – c'est une destruction des fibres musculaires, qui peut entraîner une atteinte rénale. Les symptômes de rhabdomyolyse sont des urines de couleur anormale (brun foncé), une diminution du volume d'urine émise, une faiblesse musculaire, des douleurs musculaires et une sensibilité musculaire.
- Coma (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - état d'inconscience avec des difficultés pour répondre ou se réveiller.
- Réaction anaphylactique (la fréquence de survenue n'est pas connue) – c'est une réaction allergique grave dont les signes sont un sifflement soudain, des difficultés à respirer, une douleur dans la poitrine, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (touchant notamment l'ensemble du corps).

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

Confusion, étourdissements, flou visuel, maux de tête, mouvement rapide de va-et-vient des yeux, perte ou troubles de la mémoire, vomissements, nausées, fatigue générale et somnolence.

Fréquents (pouvant affecter de 1 à 10 patients sur 100)

Diminution de l'appétit, anxiété ou aggravation de l'anxiété, hallucinations, incapacité à s'endormir ou à dormir, agitation, désorientation, dépression ou aggravation d'une dépression, nervosité, troubles de l'humeur, variations de l'état mental (troubles de la pensée, confusion), paranoïa, irritabilité, aggravation d'une confusion, difficulté d'apprentissage, de mémorisation ou de pensée, réflexes absents ou diminués, problèmes d'expression ou de compréhension des mots, élocution avec une « bouche pâteuse », difficulté d'élocution ou incapacité à parler, lenteur des idées, troubles de l'équilibre ou de la coordination, sensation de brûlures, augmentation de sensations anormales, diminution du niveau de conscience (absence de réactivité ou inconscience presque totale), sédation, difficultés de concentration, problèmes d'odorat, troubles ou disparition du goût, tremblements violents, picotements, vision double, troubles visuels, intolérance à la lumière, bourdonnements d'oreille (acouphènes), étourdissements ou sensation de vertige, étourdissements ou sensation de vertige au moment du passage en position debout, hypotension artérielle, essoufflement, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées aggravées, diarrhée, constipation, transpiration, démangeaisons, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes musculaires, douleurs musculaires ou articulaires, difficulté à uriner ou miction douloureuse, difficulté à commencer ou à contrôler la miction, impression d'énervement, chute, douleur ou exacerbation de la douleur, fatigue, sensation de froid, œdème du visage, des jambes ou des pieds, douleurs thoraciques, anomalies biochimiques sanguines, trouble mental et diminution du poids.

Peu fréquents (pouvant affecter de 1 à 10 patients sur 1 000)

Infection de la circulation sanguine, délire (sentiment de confusion mentale), troubles psychotiques (pensées et perception anormales), troubles de la pensée, rêves étranges, incohérence (incapacité à être logique), perte de connaissance, coma, stupeur (inerte/difficile à stimuler), accident vasculaire cérébral, encéphalopathie (atteinte du cerveau), agressivité, troubles du rythme du cœur, difficulté à respirer, indigestion, éruption cutanée, inflammation des muscles, mal au dos, contractions des muscles, mal au cou, insuffisance rénale aiguë, anomalies du tracé du cœur (ECG), élévation de la température corporelle, difficulté à marcher.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Prialt

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La stabilité physico-chimique du produit après première ouverture a été démontrée pendant 60 jours à 37 °C.

Du point de vue microbiologique, si le produit est dilué, il doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture du flacon sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou si la solution est trouble ou présente des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Prialt

- La substance active est le ziconotide.
- Un ml de solution contient 25 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
- Chaque flacon de 20 ml contient 500 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
- Les autres composants (excipients) sont : méthionine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Qu'est ce que Prialt et contenu de l'emballage extérieur

Prialt est une solution pour perfusion. La solution est limpide et incolore. Prialt est fourni en conditionnements contenant un seul flacon de 20 ml.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Prialt est fourni sous forme de solution limpide et incolore dans des flacons à usage unique. Avant son administration, la solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules ou de coloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble ou en cas de présence de particules.

À usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Si une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée de façon aseptique avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables sans conservateur, avant utilisation. La concentration de la solution utilisée dans la pompe à perfusion ne doit pas être inférieure à 5 µg/ml de ziconotide dans une pompe externe et à 25 µg/ml dans une pompe interne.

Des conditions aseptiques strictes doivent être respectées pendant la préparation et la manipulation de la solution pour perfusion et le remplissage de la pompe. Le patient et le personnel soignant doivent être familiarisés avec la manipulation du système de pompe externe ou interne et être conscients de la nécessité absolue d'éviter toute infection.

Les instructions spécifiques relatives à l'utilisation des pompes doivent être demandées auprès du fabricant.

Aux concentrations indiquées ci-dessus, Prialt est compatible chimiquement et physiquement avec la pompe implantable Synchromed et la pompe externe micro-CADD. Le produit est chimiquement et physiquement stable pendant 14 jours à 37 °C dans la pompe Synchromed lorsque la pompe n'a pas déjà été exposée au produit. Le produit doit donc être remplacé au bout de 14 jours après remplissage initial de la pompe.

Prialt s'est avéré stable pendant 60 jours à 37 °C dans une pompe Synchromed déjà exposée au médicament. Dans la pompe CADD-Micro, le produit reste stable pendant 21 jours à température ambiante.

Les données techniques ne sont fournies qu'à titre d'information et ne doivent pas restreindre le choix des professionnels de santé. Ziconotide doit être administré à l'aide de pompes équivalentes aux pompes Synchromed et CADD-Micro et comportant un marquage CE.

Les pompes utilisées auparavant pour administrer d'autres produits doivent être lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables (sans conservateur) avant d'être remplies avec Prialt. L'introduction d'air dans le réservoir de la pompe ou dans la cartouche doit être la plus faible possible car l'oxygène dégrade le ziconotide.

Avant l'instauration du traitement, la pompe interne doit être rincée trois fois avec 2 ml de Prialt à 25 µg/ml. La concentration de Prialt dans une pompe n'ayant jamais été précédemment exposée au produit peut être plus faible, en raison de l'adsorption sur les surfaces du dispositif et/ou de l'effet de dilution de l'espace résiduel du dispositif. Par conséquent, après une première utilisation de Prialt, le réservoir doit être vidé et rempli à nouveau au bout de 14 jours. Par la suite, la pompe peut être remplie et vidée tous les 60 jours.

Notice : information du patient

Prialt 100 microgrammes/ml solution pour perfusion Ziconotide

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Prialt et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prialt
3. Comment utiliser Prialt
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Prialt
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Prialt et dans quel cas est-il utilisé ?

Prialt contient la substance active ziconotide qui appartient à un groupe de médicaments dénommés antalgiques ou « anti-douleurs ». Prialt est utilisé pour le traitement des douleurs chroniques intenses chez les patients qui ont besoin d'un antalgique administré en injection intrathécale (injection dans l'espace qui entoure la moelle épinière ou le cerveau).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Prialt ?

Vous ne devez jamais recevoir Prialt

- si vous êtes allergique au ziconotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous recevez un médicament anticancéreux par administration dans l'espace entourant votre moelle épinière.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Prialt

- Les effets d'un traitement prolongé par Prialt ne sont pas connus avec certitude à ce jour et on ne peut actuellement pas exclure le risque d'effets toxiques sur la moelle épinière. Si un traitement prolongé est indiqué, une surveillance pourra être nécessaire (sur décision de votre médecin).
- Si vous recevez Prialt par l'intermédiaire d'une pompe placée à l'extérieur de votre organisme ; il est essentiel de vérifier une fois par jour qu'il n'y a pas de signes d'infection à l'endroit où le cathéter entre dans votre corps.
- Si vous observez des signes d'infection autour du cathéter, tels que rougeur de la peau, œdème, douleur ou écoulement, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin qui vous prescrira un traitement contre l'infection.
- Si la région entourant le cathéter devient sensible sans signes d'infection, vous devez demander conseil à votre médecin aussi rapidement que possible car cette augmentation de sensibilité peut être un premier signe d'infection.
- Si vous recevez Prialt par l'intermédiaire d'une pompe située à l'extérieur de votre organisme, et qu'une partie de la tubulure de perfusion se déconnecte, vous devez contacter immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous présentez les symptômes suivants : forte fièvre, maux de tête, raideur de la nuque, fatigue, confusion, sensation de malaise, vomissements ou évanouissements, vous avez peut-être

une méningite. Vous devez donc consulter immédiatement votre médecin si vous présentez un de ces symptômes.

- Si vous remarquez un changement anormal concernant votre état mental, votre humeur ou votre mémoire, signalez-le à votre médecin.
- Si vous recevez une chimiothérapie, signalez-le à votre médecin.
- La concentration sanguine d'une enzyme appelée créatine phosphokinase pourrait augmenter et, bien que cela ne provoque habituellement aucun symptôme ni problème, il est vraisemblable que votre médecin en surveillera sa valeur. En outre, vous pouvez également parfois éprouver des problèmes musculaires. Si c'est le cas, vous devez informer votre médecin immédiatement, car il pourrait décider d'arrêter votre traitement par Prialt.
- Vous devez informer immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants après avoir reçu votre traitement : sifflement soudain, difficulté à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée ou démangeaisons (notamment si elles touchent l'ensemble du corps). Ils peuvent être des signes de réaction allergique grave.
- Chez les patients souffrant d'une douleur chronique intense, il existe un risque plus important de suicide et de tentative de suicide que dans la population générale. Prialt peut aussi déclencher ou aggraver une dépression chez les personnes qui y sont sujettes. Si vous présentez une dépression ou si vous avez des antécédents de dépression, informez votre médecin avant de commencer à recevoir Prialt. Si votre dépression s'aggrave ou si vous présentez d'autres symptômes affectant l'humeur pendant le traitement par Prialt, informez votre médecin.
- Vous pouvez être somnolent ou ne pas être pleinement conscient de votre environnement pendant que vous recevez le traitement. Si cela se produit, vous devez immédiatement informer votre médecin, car il peut décider d'arrêter le traitement par Prialt.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Prialt chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Prialt

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament (par exemple baclofène, utilisé pour traiter la spasticité musculaire, clonidine, utilisée pour traiter l'hypertension, bupivacaïne, utilisée pour une anesthésie locale, morphine utilisée pour soulager la douleur, propofol, utilisé pour une anesthésie générale ou tout médicament administré par injection intrathécale (injection dans l'espace entourant la moelle épinière et le cerveau). Il est possible que Prialt provoque une somnolence s'il est administré avec d'autres médicaments utilisés pour traiter la douleur.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Prialt n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'utilisation de Prialt peut provoquer une confusion et une somnolence. Demandez conseil à votre médecin si vous devez conduire un véhicule ou utiliser une machine.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose intrathécale maximale recommandée (21,6 µg/jour), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Prialt ?

Votre traitement par Prialt sera pris en charge par un médecin expérimenté ayant l'habitude d'administrer des médicaments dans l'espace entourant la moelle épinière et d'utiliser des pompes de perfusion externes et internes.

La dose initiale recommandée n'est pas supérieure à 2,4 microgrammes par jour. Votre médecin adaptera la dose de Prialt en fonction de l'intensité de vos douleurs, en augmentant la dose de 2,4 microgrammes/jour au plus. La dose maximale est de 21,6 microgrammes/jour. Au début du traitement, le médecin pourra augmenter la dose tous les 1 à 2 jours ou plus. Si nécessaire, le traitement pourra être diminué ou interrompu si les effets indésirables sont trop importants.

Prialt est administré en perfusion continue très lente dans l'espace entourant la moelle épinière (voie intrathécale). Le médicament sera administré de façon continue à partir d'une pompe implantée dans votre paroi abdominale ou placée à l'extérieur, dans une poche intégrée à une ceinture. Votre médecin discutera avec vous du type de pompe le mieux adapté pour vous et du rythme de remplissage de la pompe.

Si vous sentez que vous continuez toujours d'avoir mal malgré l'administration de Prialt, ou que les effets indésirables sont trop importants, discutez-en avec votre médecin.

Il est possible que votre médecin, avant d'administrer Prialt, décide d'arrêter de vous administrer des opiacés (autres types de médicaments utilisés pour soulager la douleur) dans l'espace entourant votre moelle épinière et qu'il les remplace par d'autres médicaments contre la douleur.

Si vous avez reçu plus de Prialt que vous n'auriez dû

Si vous recevez plus de Prialt qu'il n'a été prévu, vous pourrez ressentir une sensation de malaise avec des signes de confusion, des problèmes pour parler ou trouver vos mots, des tremblements excessifs, des étourdissements, une somnolence, des nausées ou des vomissements. Dans ce cas, contactez immédiatement l'hôpital ou votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez ces effets indésirables graves car vous pourrez avoir besoin d'un traitement médical en urgence.

- Méningite (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) – c'est une inflammation des membranes qui recouvrent le cerveau et la moelle épinière, généralement causée par une infection. Les symptômes de la méningite sont des maux de tête, une raideur de la nuque, une intolérance à la lumière vive, de la fièvre, des vomissements, une confusion et une somnolence.
- Convulsions (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - les convulsions (crises d'épilepsie) sont des secousses rapides et incontrôlables du corps. Pendant une crise convulsive, les muscles se contractent et se relâchent de façon répétée et le patient peut perdre conscience.
- Pensées suicidaires ou tentative de suicide (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).
- Rhabdomyolyse (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) – c'est une destruction des fibres musculaires, qui peut entraîner une atteinte rénale. Les symptômes de rhabdomyolyse sont des urines de couleur anormale (brun foncé), une diminution du volume d'urine émise, une faiblesse musculaire, des douleurs musculaires et une sensibilité musculaire.
- Coma (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) - état d'inconscience avec des difficultés pour répondre ou se réveiller.

- Réaction anaphylactique (la fréquence de survenue n'est pas connue) – c'est une réaction allergique grave dont les signes sont un sifflement soudain, des difficultés à respirer, une douleur dans la poitrine, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, une éruption cutanée ou des démangeaisons (touchant notamment l'ensemble du corps).

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

Confusion, étourdissements, flou visuel, maux de tête, mouvement rapide de va-et-vient des yeux, perte ou troubles de la mémoire, vomissements, nausées, fatigue générale et somnolence.

Fréquents (pouvant affecter de 1 à 10 patients sur 100)

Diminution de l'appétit, anxiété ou aggravation de l'anxiété, hallucinations, incapacité à s'endormir ou à dormir, agitation, désorientation, dépression ou aggravation d'une dépression, nervosité, troubles de l'humeur, variations de l'état mental (troubles de la pensée, confusion), paranoïa, irritabilité, aggravation d'une confusion, difficulté d'apprentissage, de mémorisation ou de pensée, réflexes absents ou diminués, problèmes d'expression ou de compréhension des mots, élocution avec une « bouche pâteuse », difficulté d'élocution ou incapacité à parler, lenteur des idées, troubles de l'équilibre ou de la coordination, sensation de brûlures, augmentation de sensations anormales, diminution du niveau de conscience (absence de réactivité ou inconscience presque totale), sédation, difficultés de concentration, problèmes d'odorat, troubles ou disparition du goût, tremblements violents, picotements, vision double, troubles visuels, intolérance à la lumière, bourdonnements d'oreille (acouphènes), étourdissements ou sensation de vertige, étourdissements ou sensation de vertige au moment du passage en position debout, hypotension artérielle, essoufflement, bouche sèche, douleurs abdominales, nausées aggravées, diarrhée, constipation, transpiration, démangeaisons, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes musculaires, douleurs musculaires ou articulaires, difficulté à uriner ou miction douloureuse, difficulté à commencer ou à contrôler la miction, impression d'énervement, chute, douleur ou exacerbation de la douleur, fatigue, sensation de froid, œdème du visage, des jambes ou des pieds, douleurs thoraciques, anomalies biochimiques sanguines, trouble mental et diminution du poids.

Peu fréquents (pouvant affecter de 1 à 10 patients sur 1 000)

Infection de la circulation sanguine, délire (sentiment de confusion mentale), troubles psychotiques (pensées et perception anormales), troubles de la pensée, rêves étranges, incohérence (incapacité à être logique), perte de connaissance, coma, stupeur (inerte/difficile à stimuler), accident vasculaire cérébral, encéphalopathie (atteinte du cerveau), agressivité, troubles du rythme du cœur, difficulté à respirer, indigestion, éruption cutanée, inflammation des muscles, mal au dos, contractions des muscles, mal au cou, insuffisance rénale aiguë, anomalies du tracé du cœur (ECG), élévation de la température corporelle, difficulté à marcher.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Prialt

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après la mention EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

La stabilité physico-chimique du produit après première ouverture a été démontrée pendant 60 jours à 37 °C.

Du point de vue microbiologique, si le produit est dilué, il doit être transféré immédiatement dans la pompe de perfusion. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture du flacon sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas excéder 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou si la solution est trouble ou présente des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Prialt

- La substance active est le ziconotide.
- Un ml de solution contient 100 microgrammes de ziconotide (sous forme d'acétate).
- Chaque flacon de 1 ml contient 100 microgrammes ; chaque flacon de 2 ml contient 200 microgrammes ; chaque flacon de 5 ml contient 500 microgrammes.
- Les autres composants (excipients) sont : méthionine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Qu'est ce que Prialt et contenu de l'emballage extérieur

Prialt est une solution pour perfusion. La solution est limpide et incolore. Prialt est fourni en conditionnements contenant un seul flacon de 1 ml, 2 ml ou 5 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Prialt est fourni sous forme de solution limpide et incolore dans des flacons à usage unique. Avant son administration, la solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier l'absence de particules ou de coloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle est colorée ou trouble ou en cas de présence de particules.

À usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

Si une dilution est nécessaire, elle doit être effectuée de façon aseptique avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables sans conservateur, avant utilisation. La concentration de la solution utilisée dans la pompe à perfusion ne doit pas être inférieure à 5 µg/ml de ziconotide dans une pompe externe et à 25 µg/ml dans une pompe interne.

Des conditions aseptiques strictes doivent être respectées pendant la préparation et la manipulation de la solution pour perfusion et le remplissage de la pompe. Le patient et le personnel soignant doivent être familiarisés avec la manipulation du système de pompe externe ou interne et être conscients de la nécessité absolue d'éviter toute infection.

Les instructions spécifiques relatives à l'utilisation des pompes doivent être demandées auprès du fabricant.

Aux concentrations indiquées ci-dessus, Prialt est compatible chimiquement et physiquement avec la pompe implantable Synchromed et la pompe externe micro-CADD. Le produit est chimiquement et physiquement stable pendant 14 jours à 37 °C dans la pompe Synchromed lorsque la pompe n'a pas déjà été exposée au produit. Le produit doit donc être remplacé au bout de 14 jours après remplissage initial de la pompe.

Prialt s'est avéré stable pendant 60 jours à 37 °C dans une pompe Synchromed déjà exposée au médicament. Dans la pompe CADD-Micro, le produit reste stable pendant 21 jours à température ambiante.

Les données techniques ne sont fournies qu'à titre d'information et ne doivent pas restreindre le choix des professionnels de santé. Ziconotide doit être administré à l'aide de pompes équivalentes aux pompes Synchromed et CADD-Micro et comportant un marquage CE.

Les pompes utilisées auparavant pour administrer d'autres produits doivent être lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour préparations injectables (sans conservateur) avant d'être remplies avec Prialt. L'introduction d'air dans le réservoir de la pompe ou dans la cartouche doit être la plus faible possible car l'oxygène dégrade le ziconotide.

Avant l'instauration du traitement, la pompe interne doit être rincée trois fois avec 2 ml de Prialt à 25 µg/ml. La concentration de Prialt dans une pompe n'ayant jamais été précédemment exposée au produit peut être plus faible, en raison de l'adsorption sur les surfaces du dispositif et/ou de l'effet de dilution de l'espace résiduel du dispositif. Par conséquent, après une première utilisation de Prialt, le réservoir doit être vidé et rempli à nouveau au bout de 14 jours. Par la suite, la pompe peut être remplie et vidée tous les 60 jours.